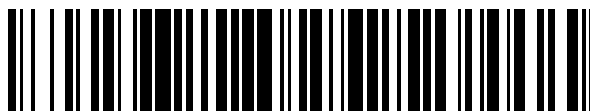


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 214**

51 Int. Cl.:
C07D 209/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07776380 .3**
96 Fecha de presentación: **27.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2061318**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.05.2009**

54 Título: **Proceso para la síntesis de (+) y (-)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo (3.1.0)hexano**

30 Prioridad:
28.04.2006 US 796097 P
26.04.2007 US 740667

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.09.2012

73 Titular/es:
DOV PHARMACEUTICAL, INC.
150 PIERCE STREET
SOMERSET NJ 08873, US

72 Inventor/es:
CORLEY, Edward, G.;
FENG, Xu;
MURRY, Jerry, A. y
SIMMONS, Bryon

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

ES 2 387 214 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

Proceso para la síntesis de (+) y (-)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo [3.1.0]hexano.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

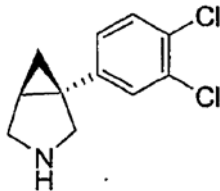
5 La presente invención atañe a los procesos para la preparación de (+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo [3.1.0] hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se sabe que estos compuestos son útiles en el tratamiento, p.ej., de la depresión, los trastornos de ansiedad, los trastornos de la alimentación y la incontinencia urinaria (ver patentes estadounidenses N° 6.372.919, 6.569.887 y 6.716.868).

10 Los procesos generales descritos en la técnica para la preparación de racémico, (+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano y (-)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexano arrojan unos rendimientos relativamente bajos e inconsistentes del producto deseado (ver p.ej., Patentes estadounidenses N° 4.118.417, 4.131.611, 4.196.120, 4.231.935, 4.435.419, 6.372.919, 6.569.887, 6.716.868; Sorbera, et al., Drugs Future 2005, 30, 7; y Epstein, et al., J. Med. Chem. 1981, 24,481). Algunos de tales procesos están basados en el uso de reactivos caros. En contraste con los procesos conocidos previamente, la presente invención proporciona una metodología efectiva para la preparación de (3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo [3.1.0] hexano con un rendimiento y una pureza enantiomérica relativamente elevados. Cabe observar que (+) y (-)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo [3.1.0] hexano son unos útiles agentes terapéuticos. Por ello, es necesario el desarrollo de procesos para la preparación de (+) y (-)-1 -(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo [3.1.0] hexano que sean fácilmente susceptibles de producción a mayor escala, utilicen reactivos rentables y disponibles, y por consiguiente sean adecuados para su aplicación práctica en la producción a gran escala. En consecuencia, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de (+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo [3.1.0] hexano mediante una síntesis muy sencilla, corta y altamente eficiente.

WO 2006/023659 A2 describe formas cristalinas polimórficas de sales de adición de ácido de (+)-1-(3, 4 diclorofenil)-3-azabicyclo [3.1.0] hexano

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

25 Los novedosos procesos de esta invención comprenden la síntesis asimétrica de (+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo [3.1 .0] hexano. En especial, la presente invención proporciona procesos novedosos para la preparación de un compuesto de la fórmula I:

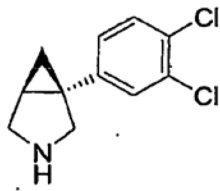


I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

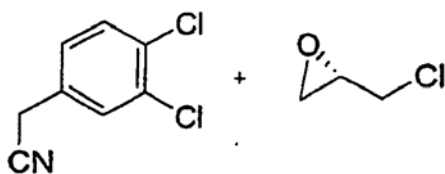
La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I:



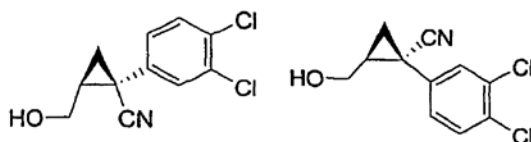
I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo:

el contacto de 3,4-diclorofenilacetnitrilo y (S)-epiclorhidrina de la fórmula:



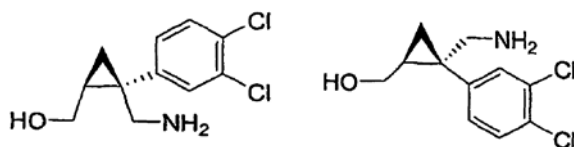
en presencia de una base, para dar compuestos de ciclopropilo de la fórmula II:



5

II.

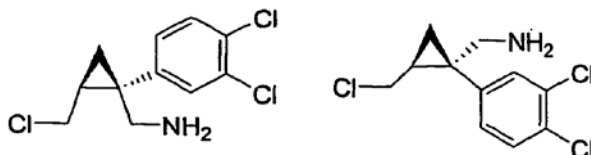
seguido alcohol de la fórmula III: de la reducción de los compuestos de fórmula II con un agente reductor para dar compuestos de amino



III

10

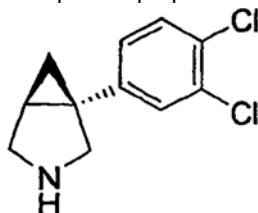
seguido de la cloración de los compuestos de fórmula III con un agente clorante para dar compuestos de cloro de la fórmula IV:



IV

seguido de la ciclodeshidratación de los compuestos de la fórmula IV con una base, para dar el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

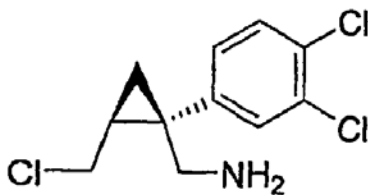
La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I:



I

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo ciclodeshidratación del compuesto de la fórmula IV:



IV-1

con una base para dar el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5 En una realización de la presente invención, el paso del contacto de 3,4-dicloro-fenilacetnitrilo y (S)-epiclorhidrina en presencia de una base, para dar compuestos ciclopropilo de la fórmula II, la base puede escogerse de entre hexametildisilazida de sodio (NaHMDS), hexametildisilazida de potasio (KHMDS), hexametildisilazida de litio (LiHMDS), t-butóxido de potasio, t-pentóxido de potasio, amilato de potasio, diisopropilamida de litio (LDA), tetrametilpiperidina de litio (LiTMP), sec-butil litio, or tert-butil litio. En esta
10 realización, la base se selecciona de entre hexametildisilazida de sodio (NaHMDS), hexametildisilazida de potasio (KHMDS) y hexametildisilazida de litio (LiHMDS). Adicionalmente, en esta realización la base es hexametildisilazida de sodio (NaHMDS). Los disolventes para la realización del paso de contacto de 3,4-diclorofenilacetnitrilo y (S)-epiclorhidrina en presencia de una base, para dar compuestos ciclopropilo de la fórmula II, incluyen un disolvente orgánico. En esta realización, el disolvente orgánico incluye tolueno, tetrahydrofurano (THF), dietil éter, diglima, dimetoxietano (DME), o metil t-butil-éter. Adicionalmente en esta
15 realización el disolvente orgánico es tetrahydrofurano. El paso de contacto de 3,4-diclorofenilacetnitrilo y (S)-epiclorhidrina en presencia de una base, para dar compuestos de la fórmula II se lleva habitualmente a cabo a un rango de temperatura de aproximadamente entre -30 y 25 °C. En esta realización, el rango de temperatura es inferior a aproximadamente 0 °C. Adicionalmente en esta realización el rango de temperatura es de aproximadamente entre -20 y -5 °C. En una realización de la presente invención, el paso de la reducción de los
20 compuestos de fórmula II con un agente reductor, para dar compuestos de amino alcohol de la fórmula III, el agente reductor puede seleccionarse de entre el complejo dimetilsulfuro-borano, complejo tetrahydrofurano-borano, borohidruro sódico-borotrifluoruro eterato, un dialquilborano, 9-borabicyclo[3.3.1] nonano (9-BBN), e hidruro de aluminio y litio (LAH). Adicionalmente en esta realización, el agente reductor es el complejo dimetilsulfuro-borano. Los disolventes para llevar a cabo el paso de reducción de los compuestos de fórmula II con un agente reductor, para dar compuestos de amino alcohol de la fórmula III, incluyen un disolvente orgánico. En esta realización, el disolvente orgánico incluye tolueno, tetrahydrofurano (THF), dietil éter, diglima, dimetoxietano (DME), o metil-t-butil-éter. Adicionalmente en esta realización el disolvente orgánico es tetrahydrofurano. El paso de la reducción de los compuestos de fórmula II con un agente reductor, para dar
30 compuestos de amino alcohol de la fórmula III, se lleva a cabo habitualmente a un rango de temperatura comprendido aproximadamente entre -30 y 25 °C. En esta realización, el rango de temperatura es inferior a aproximadamente 0 °C. Adicionalmente en esta realización, el rango de temperatura está comprendido aproximadamente entre -20 y -5 °C.

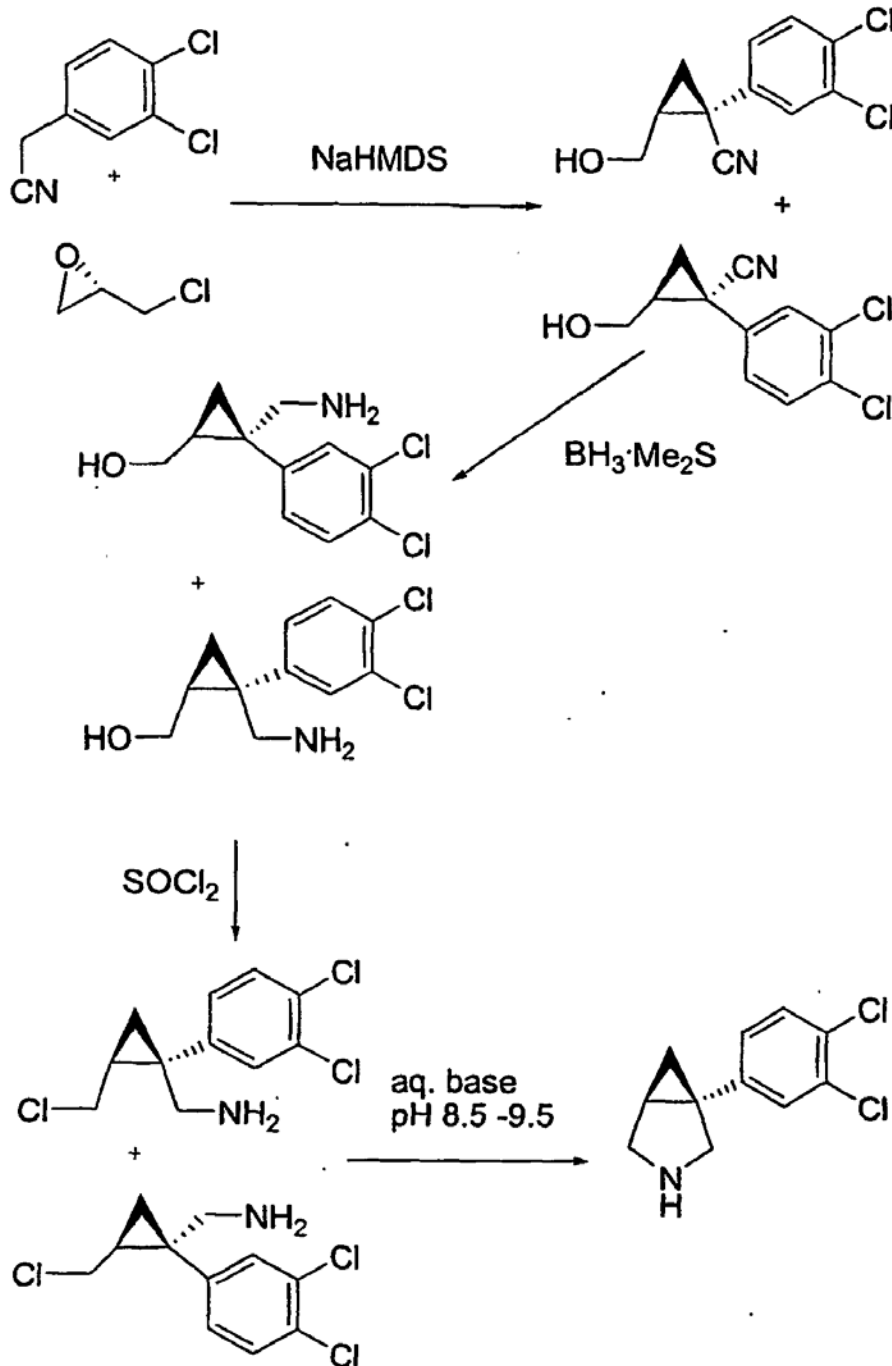
En una realización de la presente invención, en el paso de la cloración de los compuestos de fórmula III, con un
35 agente clorante, para dar compuestos de cloro de la fórmula IV, el agente clorante puede ser seleccionado entre cloruro de tionilo, SO₂Cl₂, y Ph₃P/CCl₄. Adicionalmente en esta realización el agente clorante es el cloruro de tionilo. Los disolventes para llevar a cabo el paso de cloración de los compuestos de fórmula III con un agente clorante, para dar compuestos de cloro de la fórmula IV, incluyen un disolvente orgánico. En esta realización, el disolvente orgánico incluye tolueno, tetrahydrofurano (THF), dietil éter, diglima, dimetoxietano (DME), metil-t-butil-éter, acetato de etilo, acetato de isopropilo o N-metilpirrolidona. Adicionalmente en esta realización, el disolvente orgánico incluye tetrahydrofurano, dimetoxietano y acetato de isopropilo. El paso de la cloración de los
40 compuestos de fórmula III con un agente clorante, para dar compuestos de cloro de la fórmula IV, se lleva a cabo habitualmente a un rango de temperatura comprendido entre aproximadamente 0 y 40 °C. En esta realización, el rango de temperatura es inferior a aproximadamente 0 °C. Adicionalmente en esta realización, el rango de temperatura es de aproximadamente 25 °C.

45 En una realización de la presente invención, en el paso de la ciclodeshidratación de los compuestos de la fórmula IV con una base para dar el compuesto de fórmula I, la base puede ser seleccionada entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, EC₃N, i-Pr₂NEt, DABCO, DBU, u otras bases aminas. Adicionalmente en esta realización la base es hidróxido sódico. Los disolventes para llevar a cabo el paso de la ciclodeshidratación de los compuestos de la fórmula IV con una base, para dar el compuesto de fórmula I, incluyen un disolvente acuoso. En el paso de la ciclodeshidratación de los compuestos de la fórmula IV con una base, para dar el compuesto de fórmula I, el pH se sitúa habitualmente en un rango de 7-10. En esta realización, el pH es de aproximadamente 8-10.

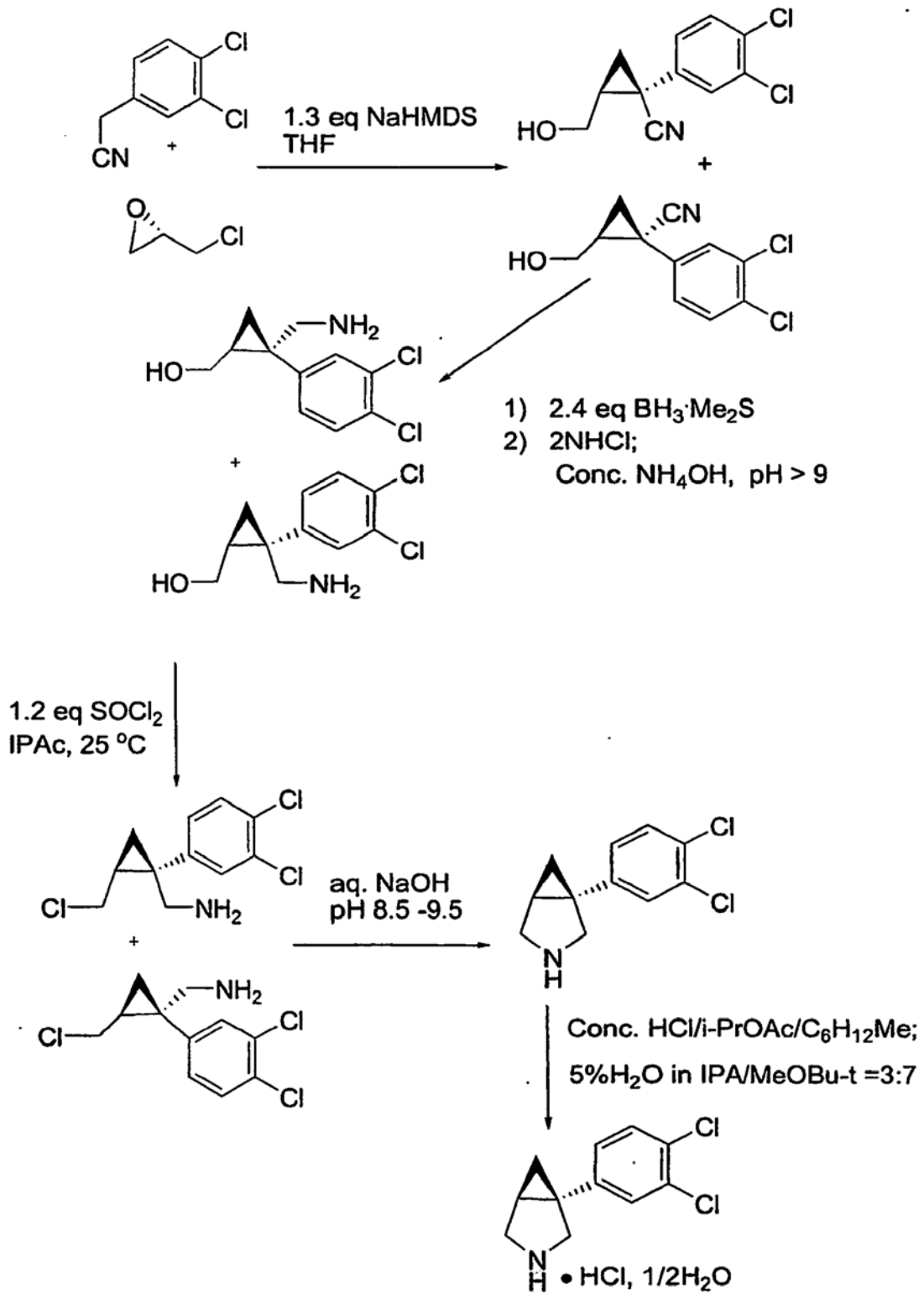
Adicionalmente en esta realización el pH es de aproximadamente 8,5-9,5. En una realización de la invención, las fases del proceso se desarrollan secuencialmente sin aislamiento de los compuestos intermedios.

En otra realización, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de (+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0] hexano como se muestra a continuación:

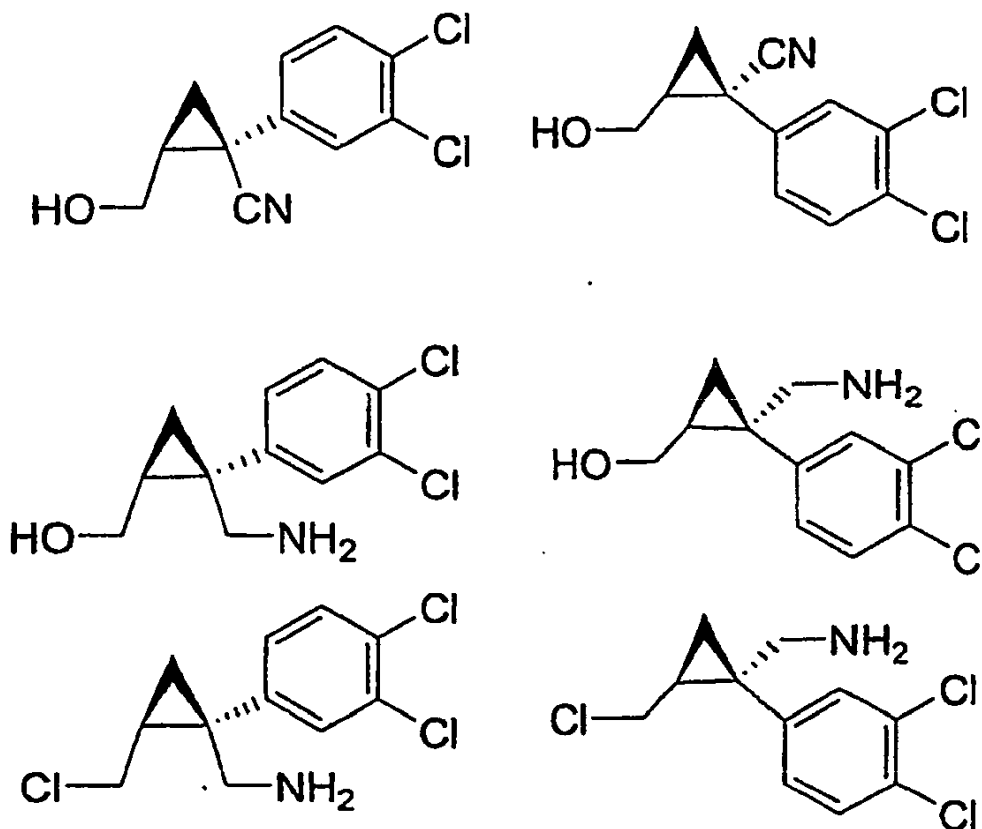
5



En otra realización, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de (+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0] hexano como se muestra a continuación:



5 En una realización alternativa, la presente invención va dirigida a un compuesto que se selecciona del grupo formado por:



o una sal del mismo.

La presente invención proporciona una síntesis carente de metales pesados que es eficiente y átomo económica, de forma que puede prepararse (+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0] hexano mediante un único proceso y no se requiere el aislamiento de productos intermedios. Partiendo de 3,4-diclorofenilacetonitrilo y (S)-epiclorohidrina, que son baratos y se encuentran en el comercio, se obtiene el compuesto intermedio clave ciclopropano. Sin más elaboración, la mezcla de reacción cruda se reduce con el complejo dimetilsulfuro-borano en un frasco para permitir los productos intermedios de amino alcohol. El cis-amino alcohol deseado se ciclodeshidrata directamente para dar (+) -1- (3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0] hexano. Toda la síntesis puede llevarse a cabo como un proceso de una sola etapa para permitir el aislamiento directo de la sal (+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0] hexano HCl.

Otro aspecto de esta invención va dirigido a los procesos anteriores, donde el (3,4-diclorofenilo)-3-azabicyclo[3.1.0] hexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente con una pureza enantiomérica (exceso enantiomérico) superior al 90%, superior al 95%, superior al 98%, superior al 99%, superior al 99,5% (exceso enantiomérico) o superior al 99,9% (exceso enantiomérico).

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos u orgánicos. Tales ácidos incluyen el ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y semejantes. Entre los ácidos específicos se incluyen los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Un ácido específico es el ácido clorhídrico.

El presente proceso es sorprendentemente eficiente, minimiza la producción de productos secundarios e incrementa la productividad y la pureza. Los materiales y reactivos de partida para estos procesos se hallan disponibles en el comercio, o están descritos en la literatura, o pueden ser preparados siguiendo métodos descritos en la literatura para compuestos análogos. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos de reacción resultantes son conocidos por los expertos en la materia. Los procedimientos de purificación comprenden cristalización, destilación y cromatografía de fase normal o inversa.

ES 2 387 214 T3

Los siguientes ejemplos se dan sólo a efectos de mayor ilustración, y no se pretende que sean limitaciones de la invención descrita. A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera N₂ utilizando técnicas estándar de manipulación sin aire. Los disolventes fueron adquiridos en Fisher Scientific Company y utilizados sin más purificación. Los reactivos comerciales fueron adquiridos en Aldrich o Bayer, y utilizados sin más purificación. Se procedió a un análisis de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) utilizando un instrumento de la serie 1100 de Agilent Technology con columna ACE 5 CI 8 (240 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula 5µm). Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (¹H NMR) fueron medidos con un instrumento Bruker Avance-400 (400 MHz). Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono (¹³C NMR) se midieron con un instrumento Bruker Avance-400 (100 MHz) con desacoplamiento de protón completo. Se ha informado de desplazamientos químicos en ppm en sentido descendente a partir de tetrametilsilano (TMS).

EJEMPLO 1

(1R,5S)-(+)-1-(3,4-Diclorofenil-3-azabicyclo[3.10] hexano

A una solución de 3,4-diclorofenilacetnitrilo (3,50 kg) y S-(+)-epiclorhidrina (2,22 kg) en THF (18,5L) a -15 0 C, en atmósfera de N₂, se añadió NaHMDS (16,5 L, 2M en THF) a gotas durante 3 h. La mezcla de reacción fue agitada durante 3 h a -15 0 C, y luego durante la noche a -5 °C se añadió BH₃-Me₂S (neto, 10M, 4,4 L) durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó luego gradualmente a 40 °C durante 3 h. Tras una maduración de 1,5 h a 40 °C, la mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C y se inactivó lentamente en una solución 2N HCl (27,7 L). La mezcla inactivada se dejó luego madurar durante 1 h a 40 °C. Se añadió NH₄OH concentrado (6,3 L) y se desechó la capa acuosa, se cargaron i-PrOAc (18,5 L) y fosfato sódico dibásico al 5% (18,5 L). A continuación se lavó la fase orgánica con salmuera saturada (18,5 L) se secó azotrópicamente y se cambió de disolvente a i-PrOAc (aprox. 24,5 L) en vacío.

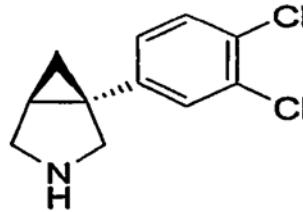
La anterior solución de amino alcohol cruda en i-PrOAc fue añadida lentamente subsuperficie a una solución de SOCl₂ (22,1 mol, 1,61 L) en i-PrOAc (17,5 L) a temperatura ambiente durante 2 h. Tras madurar 1-5 h adicionales, se añadió 5,0 N NaOH (16,4 L) durante 1 h mientras se mantenía la temperatura del lote a <30 °C con refrigeración externa. La mezcla bifásica de reacción fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente, para permitir que se estabilizara el pH (generalmente 8,5-9,0) con titulación de pH de NaOH. Se lavó la fase orgánica con i-PrOH acuosa al 40% (21 L) seguido por agua (10,5 L). Se añadió HCl conc. (1,69 L). El i-PrOAc acuoso fue concentrado azotrópicamente en vacío a aprox. 24,5 L. Se añadió metilciclohexano (17,5 L) a gotas durante 2 h. La torta húmeda fue lavada por desplazamiento con 7 L de metilciclohexano/i-PrOAc al 40%, seguido por un lavado de lechada (7 L, i-PrOAc) y un lavado por desplazamiento (7 L, i-PrOAc). Rendimiento típico de aislado: 57-60% corregido con p%: 87-99,5% (en base a sal de HCl).

La sal de (1R,5S)-(+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3,10] hexano HCl (5,0 kg) se disolvió en i-PrOH (14,25 L) y agua (0,75 L) a 55 °C. Se añadieron semillas (50 g) a 48-50 °C. Se dejó enfriar el lote a temperatura ambiente (20 °C) durante 2-4 h. Se añadió MeOBu-t (37 L) a gotas durante 2 h. Tras madurar 1 h a 20 °C, se filtró el lote. La torta húmeda fue lavada por desplazamiento con 10 L de i-PrOH al 30% en MeOBu-t, seguido por 2x7,5 L de i-PrOH al 10% en MeOBu-t (lavado de lechada, y luego lavado por desplazamiento). La torta húmeda fue secada por succión bajo N₂ (10 -50 RH%) a temperatura ambiente, para dar sal de HCl hemihidrato de (1R,5S)-(+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3,10] hexano. Rendimiento típico: 92%. ¹H-NMR (400 MHz, d₄ MeOH): δ 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1 H), 3,78 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 3,69 (dd, J = 3,9,11,3 Hz, 1 H), 3,62(dd, J= 1,4,11,3 Hz, 1 H), 3,53 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 2,21 (m, 1 H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 1,23 (dd, J = 4,9, 6,5 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (100MHz, d₄ MeOH): 5 141.0, 133.7, 132.2, 132.0, 130.6,128.4, 51.7, 49.1,31.8, 24.9, 16.5. Anal. Calc. para C₁₁H₁₃Cl₃NO_{0.5}: C, 48,29; H, 4,79; N, 5,12; Cl, 38,88. Hallado: C, 48,35; H, 4,87; N, 5,07; 38,55.

45

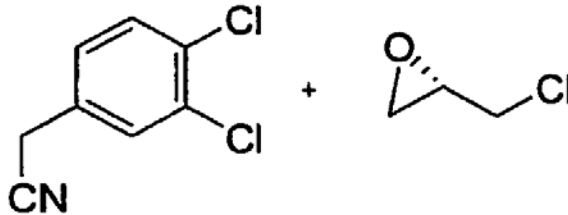
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I:

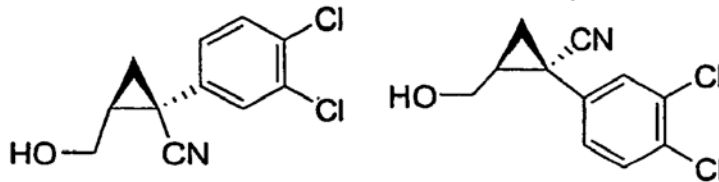


I

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo:
 contacto de 3,4-diclorofenilacetoniitrilo y (S)-epiclorhidrina de la fórmula:



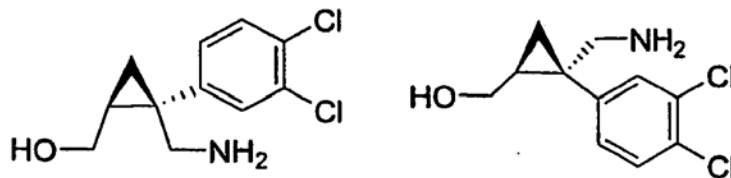
en presencia de una base, para dar compuestos de ciclopropilo de la fórmula II:



II

10

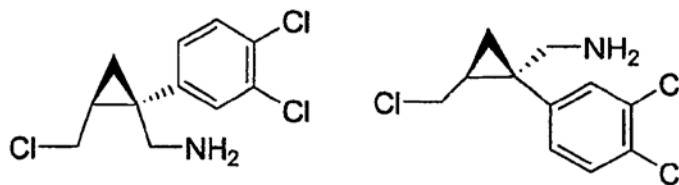
seguido de la reducción de compuestos de fórmula II con un agente reductor para dar compuestos de amino alcohol de la fórmula III:



III

15

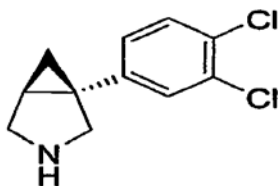
seguido de la cloración de los compuestos de fórmula III con un agente clorante, para dar compuestos de cloro de la fórmula IV:



IV

seguido de la ciclodeshidratación de los compuestos de la fórmula IV con una base, para dar el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

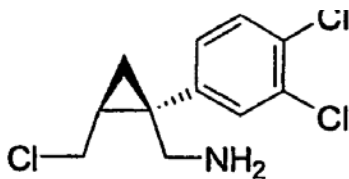
2. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I:



I

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo ciclodeshidratación del compuesto de la fórmula IV:



IV-1

10 con una base para dar el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El proceso de la Reivindicación 1, donde en el paso del contacto de 3,4-diclorofenilacetnitrilo y (S)-epiclorhidrina en presencia de una base, para dar compuestos de ciclopropilo de la fórmula II, la base se selecciona entre hexametildisilazida de sodio (NaHMDS), hexametildisilazida de potasio (KHMDS), hexametildisilazida de litio (LiHMDS), t-butóxido de potasio, t-pentóxido de potasio, amilato de potasio, diisopropilamida de litio (LDA), tetrametilpiperidida de litio (LiTMP), sec-butil litio y tert-butil litio.

15

4. El proceso de la Reivindicación 3, donde la base se selecciona de entre hexametildisilazida de sodio (NaHMDS), hexametildisilazida de potasio (KHMDS) y hexametildisilazida de litio (LiHMDS).

5. El proceso de la Reivindicación 4, donde la base es hexametildisilazida de sodio (NaHMDS).

6. El proceso de la Reivindicación 1, donde en el paso de la reducción de los compuestos de la fórmula II con un agente reductor, para dar compuestos de amino alcohol de la fórmula III, el agente reductor se selecciona de entre el complejo dimetilsulfuro-borano, el complejo tetrahidrofurano-borano, borohidruro sódico-borotri fluoruro etearato, un dialquilborano, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN), e hidruro de litio y aluminio (LAH).

20

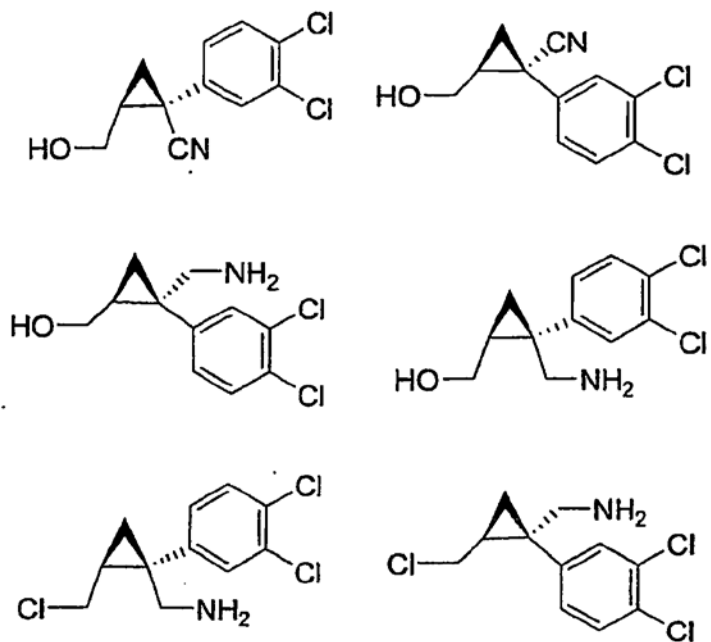
7. El proceso de la Reivindicación 6, donde el agente reductor es el complejo dimetilsulfuro-borano.

8. El proceso de la Reivindicación 1, donde en el paso de cloración de los compuestos de fórmula III, con un agente clorante, para dar compuestos de cloro de la fórmula IV, el agente clorante se selecciona de entre cloruro de tionilo, SO_2Cl_2 , y Ph_3P/CCl_4 .

25

9. El proceso de la Reivindicación 8, donde el agente clorante es tionil cloruro.

10. El proceso de la Reivindicación 1, donde en el paso de la ciclodeshidratación de los compuestos de la fórmula IV con una base, para dar el compuesto de fórmula I, la base se selecciona entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, Et₃N, i-Pr₂NEt, DABCO y DBU.
- 5 11. El proceso de la Reivindicación 10, donde la base es hidróxido sódico.
12. El proceso de la Reivindicación 1, donde los pasos son llevados a cabo secuencialmente sin aislamiento de los compuestos intermedios.
13. Un compuesto que se selecciona del grupo formado por:



10 o una sal del mismo.