

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 066**

51 Int. Cl.:

C07C 213/10 (2006.01)

C07C 217/74 (2006.01)

C07C 215/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2009 E 09783911 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2012 EP 2346811**

54 Título: **Procedimiento de obtención de los compuestos ópticamente activos (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-metoxitetralina y (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-hidroxitetralina**

30 Prioridad:

13.10.2008 ES 200802890

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

19.02.2013

73 Titular/es:

**INTERQUIM, S.A. (100.0%)
Joan Buscallà, 10
08190 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**MARQUILLAS OLONDRIZ, FRANCISCO y
POMARES MARCO, MARTA**

74 Agente/Representante:

CIVANTO VILLAR, Alicia

ES 2 396 066 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).

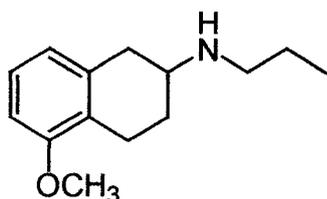
Procedimiento de obtención de los compuestos ópticamente activos (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-metoxitetralina y (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-hidroxitetralina.

5

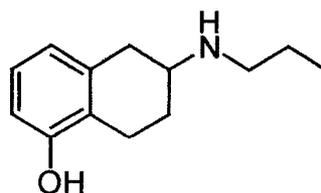
DESCRIPCIÓN

Campo de la invención:

10 La invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de los compuestos ópticamente activos (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-metoxitetralina, en adelante S-(II), y (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-hidroxitetralina, en adelante S-(III), con un elevado grado de pureza óptica, a partir de una mezcla de enantiómeros de 2-(N-propilamino)-5-metoxitetralina (II) y 2-(N-propilamino)-5-
15 hidroxitetralina (III) respectivamente, mediante resolución óptica por formación de sales diastereoméricas con un ácido ópticamente activo.



(II)



(III)

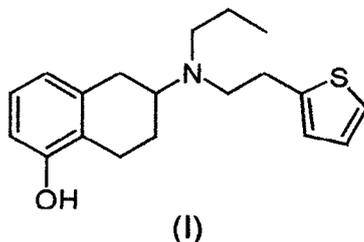
20

Los intermedios S-(II) y S-(III) son útiles para la obtención del (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (Rotigotina).

25

Antecedentes de la invención:

La patente US 4654628 describe derivados de alquil aminotetralinas que exhiben actividad dopaminérgica. Entre dichos compuestos se encuentra (I),



5 Estudios posteriores, cuyos resultados se describen en la patente US 4657925, demuestran que la acción dopaminérgica del enantiómero (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol, en adelante S-(I), es hasta 140 veces superior a la de su enantiómero (6R)-(+)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol.

10

La patente US 4885308 describe el uso de S-(I), principio activo conocido como Rotigotina, en el tratamiento del Pakinson

15 Por tanto existe la necesidad de disponer de un procedimiento de obtención del enantiómero S-(I) ópticamente puro y libre del enantiómero R-(I).

Los procedimientos descritos hasta ahora para la preparación de S-(I) se basan en la obtención del compuesto intermedio (S)-2-(N-propilamino)-5-metoxitetralina, S-(II).

20

La patente US 4657925 menciona la obtención (S)-2-(N-propilamino)-5-metoxitetralina, S-(II), por resolución de la correspondiente mezcla racémica. Sin embargo, no da ningún detalle sobre el procedimiento de resolución utilizado.

25

30 El artículo de Hoeve et al., *J. Org. Chem.*, 1985, vol. 50, p.4508-4515, describe la obtención de S-(II) por resolución óptica de la mezcla racémica, utilizando el ácido fosfórico quiral (R)-(+)-4-(2-clorofenil)-5,5-dimetil-2-hidroxi-1,3,2-dioxafosforinano-2-óxido como agente de resolución racémica. Esta metodología resulta cara y tediosa ya que requiere la preparación dicho agente, que implica a su vez una etapa de resolución óptica.

El artículo de Seiler et al., *J. Med. Chem.*, 1986, vol. 29, p.912-917, describe la obtención de S-(II) mediante propilación y posterior desbencilación de (S)-(-)-2-(N-bencilamino)-5-metoxitetralina, un compuesto cuya preparación describen McDermid et al. en *J. Med. Chem.*, 1976, vol. 19, 4, 547-549, por aminación reductiva de 5-metoxitetralona con bencilamina, cristalización de la sal diastereoisomérica del ácido (-)-mandélico enriquecida en enantiómero (S), purificación óptica de dicha sal mediante seis recristalizaciones sucesivas en éter y finalmente liberación de la amina base. El procedimiento resulta largo y costoso para su aplicación industrial.

10

La patente US 4968837 describe la resolución del intermedio (II) en sus enantiómeros mediante el uso del ácido L-(-)-dibenzoiltartárico, si bien según la experiencia de los autores de la presente invención, dicho método no permite obtener purezas ópticas elevadas aún después de sucesivas purificaciones de la sal diastereoisomérica.

15

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, ninguno de los métodos de obtención de S-(II) y, consecuentemente, de S-(I) descritos hasta el momento parece satisfactorio para su aplicación industrial. Existe, por tanto, la necesidad de disponer de un procedimiento alternativo de aplicación industrial para la obtención de Rotigotina, S-(I).

20

Compendio de la invención:

25

La invención se enfrenta con el problema de proporcionar un procedimiento alternativo susceptible de ser aplicado a nivel industrial, para la obtención del compuesto (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol, S-(I), con una pureza óptica elevada que permita su empleo como fármaco.

30

La solución proporcionada por esta invención se basa en que los inventores han observado que algunos ácidos orgánicos ópticamente activos son capaces de formar con los enantiómeros de (II), R-(II) y S-(II) y de (III), R-(III) y S-(III), sales diastereoisoméricas de solubilidad diferente en el medio de reacción lo que

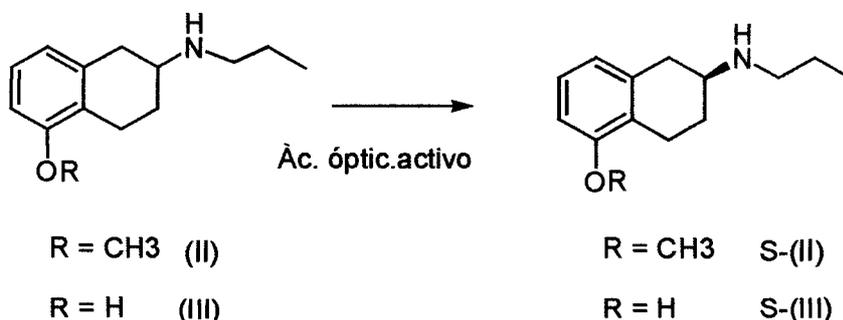
permite su separación por cristalización. Al dejar cristalizar la mezcla de dichas sales diastereoisoméricas en el medio de reacción o en un disolvente apropiado, debido a su diferente solubilidad, los cristales formados estarán enriquecidos en las sales diastereoisoméricas de los enantiómeros S-(II) y S-(III), intermedios útiles para la obtención de S-(I). La separación y purificación de las sales diastereoisoméricas y su posterior liberación rinde estos intermedios con un elevado grado de pureza óptica.

El procedimiento proporcionado por esta invención permite obtener los intermedios S-(II) y S-(III) con una pureza óptica igual o superior al 99%, preferentemente superior al 99,9%, mediante recristalizaciones o resuspensiones sucesivas de las correspondientes sales diastereoisoméricas.

15 Descripción detallada de la invención:

Los compuestos (II) y (III), en su forma racémica, se pueden obtener mediante cualquiera de los métodos descritos en la literatura, por ejemplo, mediante los procedimientos descritos por Hacksell et al., *J. Med. Chem.*, 1979, vol. 22(12), p. 1469-1475, a partir de la aminación reductiva de 5-metoxi-2-tetralona con 1-propilamina, para obtener (II), y posterior desprotección del fenol con HBr 48%, para obtener (III).

La ruta sintética en la que se basa el procedimiento de obtención de los intermedios S-(II) y S-(III), objeto de la presente invención, se muestra en el Esquema 1:



Esquema 1

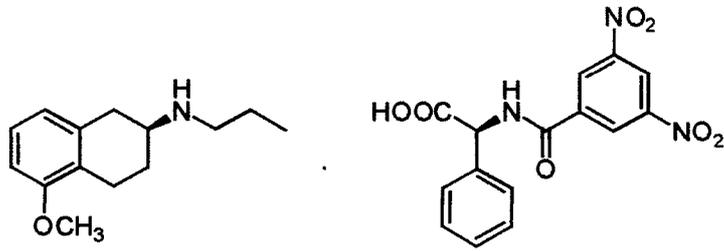
5 El procedimiento de obtención del enantiómero S-(II) proporcionado por esta invención se realiza mediante resolución óptica, tratando la mezcla de enantiómeros de (II) con el ácido (+)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina en un disolvente apropiado. La sal obtenida se puede recristalizar o resuspender las veces necesarias hasta obtener la pureza óptica deseada. Posteriormente, se
10 puede liberar la amina de la sal formada y obtener S-(II) como base libre.

El procedimiento de obtención del enantiómero S-(III) proporcionado por esta invención se realiza mediante resolución óptica, tratando la mezcla de enantiómeros de (III) con el ácido (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina en un
15 disolvente apropiado. La sal obtenida se puede recristalizar o resuspender las veces necesarias hasta obtener la pureza óptica deseada. Posteriormente, se puede liberar la amina de la sal formada y obtener S-(III) como base libre.

La precipitación de estas sales diastereoisoméricas y posteriores
20 recristalizaciones o resuspensiones pueden tener lugar en disolventes adecuados como agua, alcoholes, nitrilos o mezclas de los mismos. En una realización particular, dicho disolvente es una mezcla acetonitrilo y agua.

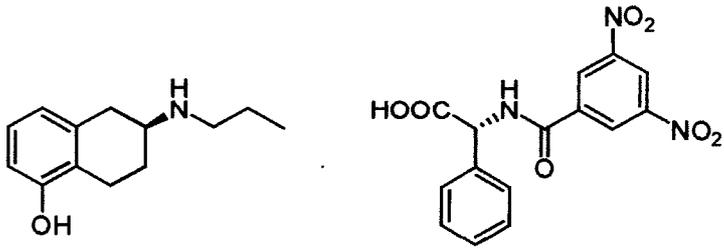
La proporción de ácido orgánico ópticamente activo a añadir puede ser de
25 aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.2 equivalentes, preferentemente de aproximadamente 0.6 a 1, respecto a la amina de partida.

También son objeto de esta invención las sales de dichos intermedios S-(II) y S-(III) con los ácidos ópticamente activos (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina
30 y (+)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina, según las siguientes estructuras (V) y (VI), respectivamente.



(V)

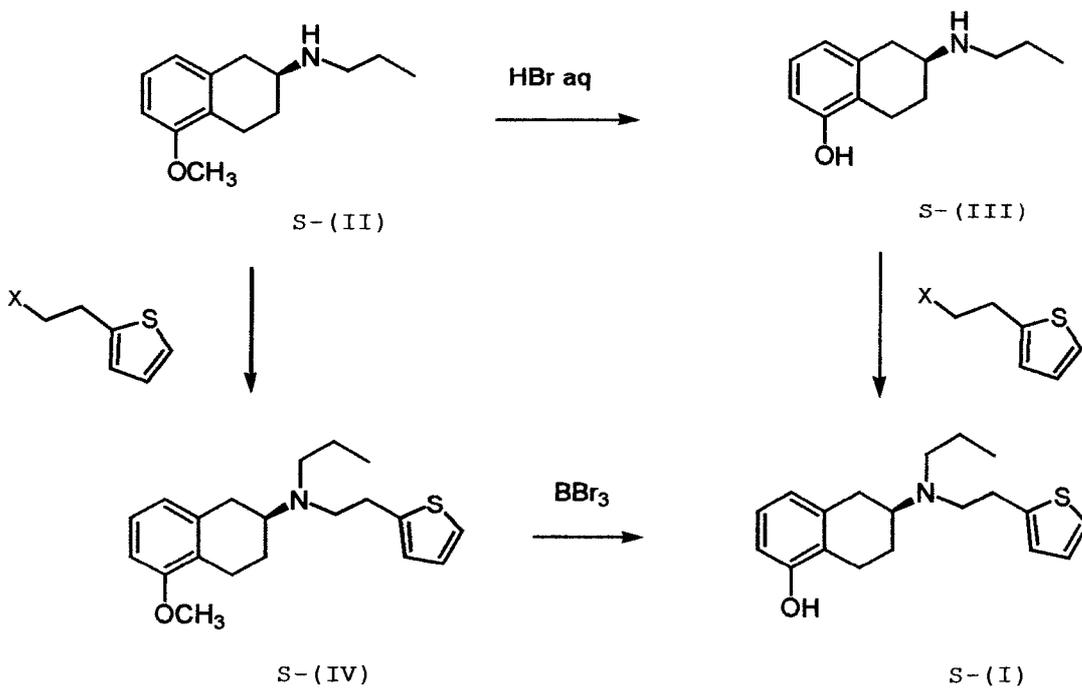
5



(VI)

10

Asimismo, es objeto de la presente invención el uso de los compuestos S-(II) y S-(III), así obtenidos, como intermedios en la obtención de Rotigotina, S-(I), según el Esquema 2:



Esquema 2

donde X es un grupo migrante adecuado elegido entre los halógenos, tales como el cloro o el bromo, los sulfonatos, tales como el mesilato, el nosilato o el tosilato, y similares.

De igual modo, es objeto de la presente invención el uso de las sales (V) y (VI) como intermedios en la obtención de Rotigotina, S-(I)

10 Modos de realización de la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitativos de su alcance.

15

Ejemplo 1

Obtención de (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-metoxitetralina, S-(II), a partir de la mezcla racémica, por resolución óptica con (+)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina

20

Se disuelven 10 g de (II) en 120 mL de una mezcla acetonitrilo/agua(60/40). A continuación, se añaden 9.4 g (0.6 equivalentes) de (+)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina. Se calienta la mezcla hasta disolución. Posteriormente, se enfría lentamente, apareciendo en primer lugar una turbidez y finalmente un sólido precipitado. Se mantiene la mezcla a 0-5°C durante 2 horas. Se filtra la suspensión y se seca el sólido obtenido en estufa.

25

Se obtienen 9.8 g de la sal (38% rendimiento). El producto obtenido, analizado por HPLC, presenta una relación 83/17 de los enantiómeros S-(II)/R-(II).

30

El sólido se recristaliza sucesivas veces en 10 volúmenes de una mezcla acetonitrilo/agua (80/20), calentado a reflujo y posteriormente enfriando hasta 0-5°C. Después de tres recristalizaciones se obtienen 3.8 g (15% de

rendimiento global) de sal (V) que muestra por HPLC quiral una proporción de enantiómero (S) superior al 99.5%.

Punto fusión (peak DSC): 220.27°C

5

IR (cm⁻¹, KBr): 3423, 2955, 2838, 1664, 1621, 1585, 1542, 1345, 731, 705

¹H-RMN (dmso-d₆) δ: 0.88 (t, 3H), 1.54-1.63 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.03 (dd, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.35 (s ancho, 2H, NH₂⁺), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 5.25 (d, 1H, CH-COOH), 6.62 (d, 1H, Ar-H), 6.74 (d, 1H, Ar-H), 7.07 (t, 1H, Ar-H), 7.16 (m, 1H, Ar-H), 7.23 (t, 2H, Ar-H), 7.45 (d, 2H, Ar-H), 8.91 (s, 1H, Ar-H) 9.03 (s, 2H, Ar-H), 9.42 (d, 1H, NH amida)

15

La sal purificada y seca se suspende en agitación en una mezcla de tolueno (20 mL) y K₂CO₃ al 5% (60 mL) y se calienta a 60°C hasta completa disolución. Se separan fases y se realiza un lavado de K₂CO₃ al 5% (15 mL) de la fase orgánica, seguido de uno de agua (8 mL). Se concentra la fase orgánica hasta eliminación del disolvente. Se obtienen 1.44 g (98% de rendimiento) de S-(II) en forma de aceite.

20

IR (cm⁻¹, NaCl): 2955, 2930, 2834, 1586, 1469, 1438, 1260, 1095, 766

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.92 (t, 3H, CH₂-CH₃), 1.48-1.60 (m, 3H, CH₂-CH₂-CH₃ y N-CH-CH₂-CH₂-C), 1.80 (s ancho, 1H, NH), 2.07 (m, 1H, N-CH-CH₂-CH₂-C), 2.50-2.61 (m, 2H, C-CH₂-CHN y N-CH-CH₂-CH₂-C), 2.66 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 2.84-2.93 (m, 2H, C-CH₂-CHN y N-CH-CH₂-CH₂-C), 2.95-3.10 (dd, 1H, C-CH₂-CHN) 3.78 (s, 3H, OCH₃), 6.63 (d, 1H, Ar-H), 6.68 (d, 1H, Ar-H), 7.07 (t, 1H, Ar-H)

30

El producto obtenido muestra un poder rotatorio de [α]_D²⁰: -73.49 (c=1 en metanol). Descrito en US 4968837 como -65 y en Seiler, M.P. et al., *J. Med. Chem.* 1986, 29 (6), 912-917, como -72.7 (c=1 en metanol)

Ejemplo 2

Obtención de (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-hidroxitetralina, S-(III), a partir de la mezcla racémica, por resolución óptica con (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina

5

Se calienta hasta disolución una suspensión de 10 g de (III) y 11.7 g (0.7 equivalentes) de (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -fenilglicina en 160 mL de una mezcla de acetonitrilo/agua (70/30). La disolución formada se enfría lentamente, apareciendo al principio una turbidez y finalmente un sólido precipitado. Se mantiene la mezcla a 0-5°C durante 2 horas. Se filtra la suspensión y se seca el sólido obtenido.

10

Se obtienen 11.2 g de la sal (42% rendimiento). El producto obtenido, analizado por HPLC, presenta una relación 91/9 de los enantiómeros S-(III)/R-(III).

15

El sólido se recristaliza sucesivas veces en 10 volúmenes de una mezcla acetonitrilo/agua (80/20), calentado a reflujo y posteriormente enfriando a 0-5°C. Después de dos recristalizaciones se obtienen 6.0 g (24% de rendimiento global) de sal (VI) que muestra por HPLC quiral una proporción superior al 99.9% de enantiómero (S).

20

IR (cm⁻¹, KBr): 3450, 3032, 2972, 2854, 1652, 1621, 1539, 1467, 1376, 1275, 729

25

¹H-RMN (dmso-d₆) δ : 0.87 (t, 3H), 1.53-1.62 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.00 (dd, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.35 (s ancho, 2H, NH₂⁺), 5.23 (d, 1H, CH-COOH), 6.46 (d, 1H, Ar-H), 6.58 (d, 1H, Ar-H), 6.87 (t, 1H, Ar-H), 7.17 (m, 1H, Ar-H), 7.24 (t, 2H, Ar-H), 7.44 (d, 2H, Ar-H), 8.91 (s, 1H, Ar-H) 9.03 (d, 2H, Ar-H), 9.41 (d, 1H, NH amida), 9.55 (s, 1H, OH)

30

La sal purificada y seca se suspende en agitación en una mezcla de tolueno (20 mL) y K₂CO₃ al 5% (60 mL) y se calienta a 60°C hasta completa disolución.

Se separan las fases y se realiza un lavado de K_2CO_3 al 5% (15 mL) de la fase orgánica, seguido de uno de agua (8 mL). Se concentra la fase orgánica hasta eliminación del disolvente. Se obtienen 1,8 g de S-(III) en forma de sólido. (98% de rendimiento).

5

Punto fusión (peak DSC): 88.3°C

IR (cm^{-1} , KBr): 3532, 3269, 2923, 2854, 1585, 1464, 1281, 773

10 1H -RMN (dms o - d_6) δ : 0.86 (t, 3H), 1.40 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.84 (dd, 1H), 3.36 (s ancho, 1H, NH), 6.46 (d, 1H, Ar-H), 6.54 (d, 1H, Ar-H), 6.84 (t, 1H, Ar-H), 9.08 (s, 1H, OH)

15 Poder rotatorio $[\alpha]_D^{20}$: -74.89 (c=1 en metanol). Descrito en Seiler, M.P. et al., *J. Med. Chem.* 1986, 29 (6), 912-917, como -75.

Ejemplo 3

20 Obtención de (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-hidroxitetralina, S-(III), a partir de (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-metoxitetralina, S-(II)

10 g de (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-metoxitetralina, S-(II), obtenido según el Ejemplo 1, se mezclan con 40 mL de HBr 48% y 20 mL de ácido acético. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 3 horas. Durante este tiempo
25 empieza a precipitar un sólido. La suspensión se enfría progresivamente hasta 0-5°C y se le añaden 30 mL de agua. Se filtra la mezcla de reacción y se obtienen 11.7 g de Bromhidrato de S-(-)-2-(N-propilamino)-5-hidroxitetralina (90% de rendimiento).

30 Este sólido se suspende en 110 mL de agua y la suspensión se calienta a 40°C. Se añade NaOH 10 M hasta pH 12.5, convirtiéndose la mezcla en una solución. Posteriormente, se acidifica hasta pH 9-9.5 con HCl 6M, produciéndose la precipitación de un sólido. La mezcla se enfría progresivamente hasta 0-5°C y se filtra. Se obtienen 7.5 g de S-(-)-2-(N-propilamino)-5-hidroxitetralina, S-(III) (90% rendimiento).

Punto fusión (peak DSC): 88.25°C

Poder rotatorio $[\alpha]_D^{20}$: -74.95 (c=1 en metanol).

5

Ejemplo 4

10 Obtención de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol, S-(I), a partir de S-(-)-2-(N-propilamino)-5-hidroxitetralina, S-(III)

15 10 g de (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-hidroxitetralina, S-(III), obtenido según el Ejemplo 2, se mezclan con 9 g de NaHCO₃ (2.2 equivalentes) y 16 g de 2-(2-tienil)etanol 2-nitrobencenosulfonato (1.05 equivalentes) en 80 mL de acetonitrilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 9 horas. A continuación se enfría y se filtra para la eliminación de las sales en suspensión. Se añaden 60 mL de agua al filtrado y se concentra por destilación para la eliminación del acetonitrilo. Se añaden 40 mL de tolueno y se separan fases. Se realizan dos lavados de la fase orgánica con NaHCO₃ al 10%. Posteriormente, se añaden 20 50 mL de agua y H₃PO₄ hasta pH=1-2. Tras la separación de fases, la fase acuosa ácida se neutraliza con K₂CO₃ 30% hasta pH=7-7.5 y se extrae con 20 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 10 mL de agua. Se concentra por destilación del disolvente, obteniéndose 10 g de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol, S-(I), como sólido blanco (70% 25 rendimiento).

Punto fusión (peak DSC): 78.94°C

IR (cm⁻¹, KBr): 3500, 3098, 3065, 2969, 2932, 1585, 1465, 1281, 775, 701

30

¹H RMN(CDCl₃) δ: 0.89 (t, 3H, N-CH₂-CH₂-CH₃); 1.51 (sextuplete, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃); 1.58 (ddd, 1H, N-CH-CH₂-CH₂-C); 2.10 (ddd, 1H, N-CH-CH₂-CH₂-C); 2.55 (t, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃); 2.47-2.60 (m, 1H, C-CH₂-CHN); 2.67-2.87 (m, 4H, N-CH-CH₂-CH₂-C y N-CH₂-CH₂-tiofeno); 2.90 (m, 1H, C-CH₂-CHN); 2.92-3.01

(m, 3H, C-CH₂-CHN y N-CH₂-CH₂-tiofeno); 4.83 (s, 1H, OH); 6.57 (d, 1H, Ar-H); 6.67 (d, 1H, Ar-H); 6.80 (d, 1H, Ar-H); 6.90 (dd, 1H, Ar-H); 6.97 (t, 1H, Ar-H); 7.10 (d, 1H, Ar-H)

5

Ejemplo 5

Obtención de Bromhidrato de (S)-2-(N-n-propil-N-2-tieniletilamino)-5-metoxitetralina, S-(IV).HBr, a partir de (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-metoxitetralina, S-(II)

10

10 g de (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-metoxitetralina, S-(II), obtenido según el Ejemplo 1, se mezclan con 13.8 g de K₂CO₃ (2.2 equivalentes) y 15 g de 2-(2-tienil)etanol 2-nitrobenzenosulfonato (1.05 equivalentes) en 60 mL de acetronitrilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 9 horas. Transcurrido este tiempo se enfría a temperatura ambiente. Se añaden 80 mL de agua y se concentra por destilación del acetronitrilo. Se añaden 40 mL de tolueno y se separan fases. Se realizan 2 lavados de la fase orgánica con 40 mL de NaHCO₃ al 5% calentando la mezcla bifásica a 60°C y finalmente se realiza un lavado con agua. Posteriormente, a la fase orgánica se añaden 40 mL de agua y H₃PO₄ hasta pH=1-2. Tras la separación de fases, la fase acuosa ácida se basifica hasta pH=11 con NaOH 10M y se extrae con 30 mL de tolueno. La fase orgánica se lava con 20 mL de agua y se concentra por destilación hasta obtener un aceite. El producto se transforma en su bromhidrato por redisolución en en acetato de etilo y adición de HBr/AcOH. El sólido formado se recupera por filtración y se seca. Se obtienen 15.3 g de Bromhidrato de (S)-2-(N-n-propil-N-2-tieniletilamino)-5-metoxitetralina, S-(IV).HBr, como sólido blanco (82% rendimiento).

15

20

25

30 Punto fusión (peak DSC): 142.59°C

IR (cm⁻¹, KBr): 2933, 2623, 2546, 1587, 1469, 1438, 1258, 1093, 772

^1H RMN(CDCl_3) δ : 1.01 (t, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 3.00-3.70 (m, 11H), 3.78 (s, 1H, OCH₃), 6.67 (d, 1H, Ar-H), 6.70 (d, 1H, Ar-H), 6.92 (m, 2H, Ar-H), 7.11 (t, 1H, Ar-H), 7.17 (d, 1H, Ar-H), 11.43 (s, 1H, NH)

5 Ejemplo 6

Obtención de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol, S-(I), a partir de Bromhidrato de (S)-2-(N-n-propil-N-2-tieniletilamino)-5-metoxitetralina, S-(IV).HBr

10

Se disuelven 10 g de Bromhidrato de (S)-2-(N-n-propil-N-2-tieniletilamino)-5-metoxitetralina, S-(IV).HBr, en 50 mL de diclorometano a temperatura ambiente. Se enfría la mezcla a una temperatura inferior de 0-5°C. Se añaden gota a gota 55 mL de una solución de BBr₃ en diclorometano (5 equivalentes) y se mantiene la mezcla a 0-5°C en agitación durante 6 horas. Se añaden 60 mL de agua a la mezcla de reacción. Precipita un sólido blanco que se recupera por filtración. El sólido húmedo se suspende en 20 mL de agua y 40 mL de acetato de etilo a temperatura ambiente. Se basifica la mezcla hasta a pH=7-7.5 con K₂CO₃ 30%. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con 20 mL de acetato de etilo que se junta con la fase orgánica anterior. La fase orgánica se lava con 10 mL de agua y se concentran por destilación. Se obtienen 6.9 g de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol, S-(I), como sólido blanco (90% rendimiento).

15

20

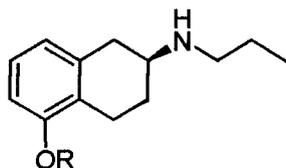
25 Punto fusión (peak DSC): 78.37°C

5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de los compuestos ópticamente activos (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-metoxitetralina y (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-hidroxitetralina, de fórmulas S-(II) y S-(III), respectivamente:

10

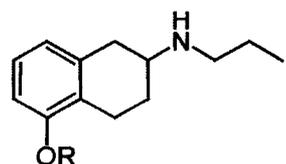


R = CH₃, S-(II)

R = H, S-(III)

15

que comprende la resolución óptica de los correspondientes compuestos (II) y (III):



R = CH₃, (II)

R = H, (III)

20

con una forma ópticamente activa de la N-(3,5-dinitrobenzoil)-α-fenilglicina.

25

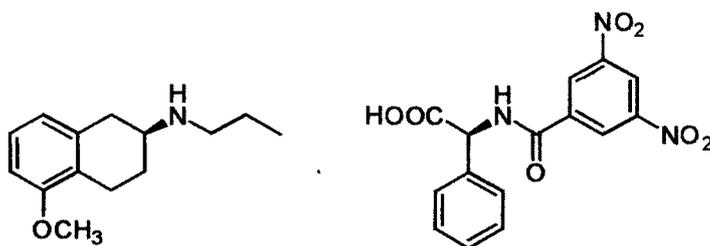
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la obtención del compuesto ópticamente activo S-(II) comprende la resolución óptica del correspondiente compuesto (II) con (+)-N-(3,5-dinitrobenzoil)-α-fenilglicina.

30

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la obtención del compuesto ópticamente activo S-(III) comprende la resolución óptica del correspondiente compuesto (III) con (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)-α-fenilglicina.

35

4. La sal formada entre (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-metoxitetralina, S-(II), y el ácido (+)-N-(3,5-dinitrobenzoil)-α-fenilglicina, de fórmula (V):

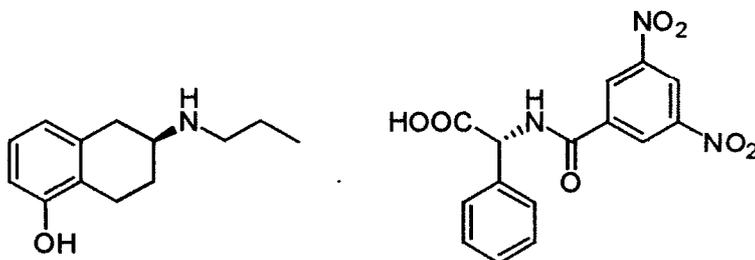


(V)

5

10

5. La sal formada entre (S)-(-)-2-(N-propilamino)-5-hidroxitetralina, S-(III), y el ácido (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)-α-fenilglicina, de fórmula (VI):



(VI)

15

6. Uso del compuesto ópticamente activo S-(II), obtenido por el procedimiento de la reivindicación 2, como intermedio en la obtención del (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (Rotigotina).

20

7. Uso del compuesto ópticamente activo S-(III), obtenido por el procedimiento de la reivindicación 3, como intermedio en la obtención del (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (Rotigotina).

25

8. Uso de la sal de fórmula (V), según la reivindicación 4, como intermedio en la obtención del (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (Rotigotina).

30

9. Uso de la sal de fórmula (VI), según la reivindicación 5, como intermedio en la obtención del (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (Rotigotina).