

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 118**

51 Int. Cl.:

C07D 333/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2009 E 09768378 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2376470**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (Rotigotina)**

30 Prioridad:

09.12.2008 ES 200803472

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

22.08.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 420 118 T3

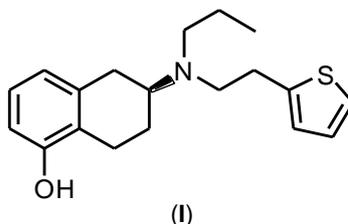
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

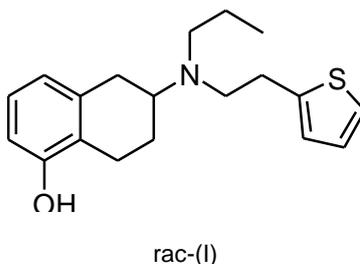
Procedimiento para la preparación de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (Rotigotina).

5 **Campo de la invención:**

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (Rotigotina), (I).

**Antecedentes de la invención:**

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



25 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 referidos como (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.

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

Por tanto, existe la necesidad de disponer de un procedimiento para la preparación de este principio activo.

35 En los procedimientos descritos hasta ahora -US 4654628 y US 4657925- para la preparación de rac-(I) basan el último paso de síntesis en la desprotección de un grupo fenol por hidrólisis del correspondiente éter metílico. Esta hidrólisis requiere condiciones ácidas drásticas, como por ejemplo HBr al 48% a alta temperatura (*J. Med. Chem.*, 1979, v.22, n.12, 1469-1475) o BBr₃ a baja temperatura (*Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 1985, 7, 208-211). Debido a que el grupo tienil no es muy estable frente a estas condiciones ácidas, en este último estadio de síntesis se forma un gran número de impurezas.

40 La patente US 6372920B1 describe la preparación de (I) mediante alquilación de (-)-5-hidroxi-N-n-propil-2-aminotetralina (V) con un gran exceso de 4-toluensulfonato de 2-(2-tienil)etanol en xileno a reflujo durante 32 horas en presencia de carbonato sódico a una relación molar de 0,6 con respecto a la aminotetralina de partida. Según los autores, el uso de carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos con un valor de relación molar inferior a 1,9 respecto a la aminotetralina de partida reduce la formación de impurezas. Sin embargo, según nuestra propia experiencia, en la O-alkilación del fenol se forma un considerable número de compuestos como impurezas.

45 De acuerdo con lo expuesto anteriormente, ninguno de los métodos de preparación de (I) descritos hasta el momento parece satisfactorio para su aplicación industrial. Existe, por tanto, la necesidad de disponer de un procedimiento industrial alternativo para la preparación de rotigotina (I).

50

Resumen de la invención:

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

La solución proporcionada por esta invención se basa en el hecho de que los inventores han observado que alquilando la (S)-(-)-5-hidroxi-N-n-propil-2-aminotetralina (V) previamente protegida, en forma de éster alquílico lineal o ramificado (III), con un compuesto de fórmula general (IV) donde L es un grupo saliente seleccionado del grupo consistente en halógenos, preferentemente cloro y bromo, y sulfonatos, preferentemente metanosulfonato, 2-nitrobenenosulfonato, 3-nitrobenenosulfonato, 4-nitrobenenosulfonato y 4-toluensulfonato, se evita la reacción secundaria de O-alkilación del fenol, obteniéndose (6S)-(-)-1-aciloxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno, (II).

Además, los autores proponen el uso concreto de los nitrobenenosulfonatos como agentes alquilantes, ya que siendo éstos más reactivos que el metanosulfonato o 4-toluensulfonato, permite utilizar unas condiciones más suaves de reacción.

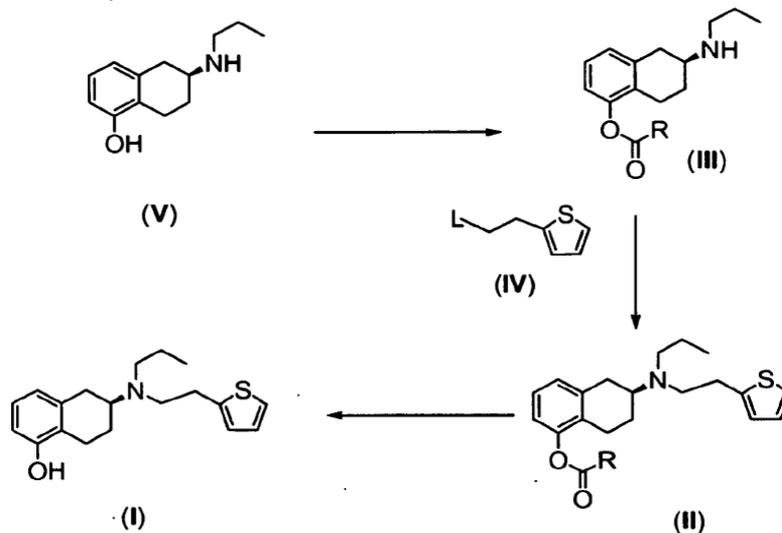
Posteriormente, la hidrólisis del grupo éster de (II) bajo condiciones suaves, permite la obtención de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol, (I), con elevada pureza.

Asimismo, otra solución proporcionada por esta invención se basa en el hecho de que los inventores han observado que un método de purificación del (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I) consistente en acilar el fenol con un agente acilante, seleccionado entre el correspondiente cloruro de acilo de fórmula RCOCl y el correspondiente anhídrido de ácido de fórmula (RCO)₂O, permite obtener (6S)-(-)-1-aciloxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno (II) con un mayor grado de pureza. Posteriormente, la hidrólisis de este éster en condiciones suaves rinde (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I) altamente puro.

De forma similar, otro método de purificación propuesto por los inventores supone la salificación del compuesto final (I) con un ácido mineral seleccionado entre ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, seguido de posterior separación opcional de la sal así formada y su cristalización opcional, y recuperación final de (I) por tratamiento de la sal con una sal inorgánica seleccionada del grupo consistente en los carbonatos y bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos.

Descripción detallada de la invención:

La ruta sintética en la que se basa el procedimiento para la preparación de (I), i.e. el objeto de la presente invención, se muestra en el Esquema 1:



Esquema 1

R se selecciona del grupo consistente en alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado.

L es un grupo saliente seleccionado del grupo consistente en halógenos, preferentemente cloro y bromo, y sulfonatos, preferentemente metanosulfonato, 2-nitrobenenosulfonato, 3-nitrobenenosulfonato, 4-nitrobenenosulfonato y 4-toluensulfonato.

El compuesto enantiopuro (V) se puede obtener mediante cualquiera de los métodos descritos en la literatura (véanse las citas de Hacksell et al., *J. Med. Chem.*, 1979, vol. 22(12), p. 1469-1475; Sonesson, *J. Med. Chem.*, 1995, vol. 38 y US 5442117).

La ruta sintética propuesta por los inventores parte de la O-acilación del fenol (V) en forma de su sal (hidrobromuro o hidrocloreto), ya sea como producto aislado o *in situ* del medio de reacción, con un agente acilante (cloruro de ácido, RCOCl, o anhídrido, (RCO)₂O) para obtener (-)-5-aciloxi-N-n-propil-2-aminotetralina (III).

En una realización particular, el agente acilante es el cloruro de acetilo y el éster formado es la (-)-5-acetoxi-N-n-propil-2-aminotetralina (III').

También es un objeto de la presente invención la reacción de alquilación de la amina (-)-5-acetoxi-N-n-propil-2-aminotetralina (III') con un compuesto de fórmula general (IV) en presencia de una base seleccionada del grupo consistente en carbonatos y bicarbonatos alcalinos y alcalinotérreos y en un disolvente inerte aprótico seleccionado del grupo consistente en un nitrilo alifático seleccionado del grupo consistente en acetonitrilo y propionitrilo, y un hidrocarburo alifático o aromático seleccionado del grupo consistente en hexano, heptano, octano, 2,5-dimetilhexano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, estireno y cumeno, y sus mezclas, a la temperatura de ebullición de la mezcla, obteniéndose (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno, (II').

En una realización particular, el grupo saliente (L) del compuesto de fórmula general (IV) se selecciona entre 2-nitrobencenosulfonato, 3-nitrobencenosulfonato y 4-nitrobencenosulfonato, el disolvente es tolueno y la base es bicarbonato sódico.

La preparación de los nitrobencenosulfonatos del 2-(2-tienil)etanol se realiza mediante cualquiera de los métodos descritos en la literatura para la preparación del análogo 4-toluensulfonato del 2-(2-tienil)etanol tal como se describe en la patente US 4127580.

Posteriormente, se hidroliza (II) en presencia de un coadyuvante seleccionado entre:

- a1) un hidróxido alcalino o alcalinotérreo seleccionado del grupo consistente en hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido cálcico, preferentemente hidróxido sódico e hidróxido potásico; o bien
- a2) una solución acuosa de un ácido mineral seleccionado del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, preferentemente ácido clorhídrico;

en un medio constituido por agua, un alcohol alifático cuyo número de carbonos es 4 como máximo seleccionado del grupo consistente en metanol, etanol, propanol e isopropanol, y sus mezclas, preferentemente agua, metanol y etanol, y sus mezclas.

De igual modo, son objeto de esta invención los métodos de purificación de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol, (I) seleccionados entre:

- a) acilación de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I), aislamiento del éster (II) e hidrólisis final. En una realización particular, el agente acilante es cloruro de acetilo y se obtiene el hidrocloreto de (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno, (II'.HCl), que posteriormente se hidroliza para obtener (I) con una mayor pureza; y
- b) salificación del compuesto final (I), aislamiento de la sal formada que se puede recrystalizar y posterior liberación de la sal por tratamiento con una base inorgánica. En una realización particular, la sal formada es un hidrocloreto y la liberación posterior de la base realiza con carbonato potásico en una mezcla bifásica de agua/acetato de etilo.

Modos de realización de la invención

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

Ejemplo 1

Preparación de (-)-5-acetoxi-N-n-propil-2-aminotetralina, (III'), a partir de (-)-5-hidroxi-N-n-propil-2-aminotetralina (V).

Se disolvieron 9,6 g de (-)-5-hidroxi-N-n-propil-2-aminotetralina (V) en 80 mL de ácido acético. A continuación, la mezcla se calentó a 35/40 °C, se añadieron 9,8 mL de HBr al 33% en acético (1,2 equivalentes) y la mezcla se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos. Seguidamente, la mezcla se calentó a 45/50 °C, se le añadieron 4,5 mL de cloruro de acetilo (1,35 equivalentes) y se mantuvo a dicha temperatura durante 6 horas. Posteriormente, se añadieron 30 mL de tolueno y la mezcla se enfrió lentamente a 15/18 °C. Esta temperatura

se mantuvo durante 2 horas. La suspensión se filtró y el sólido obtenido se secó en estufa. Se obtuvieron 13,8 g del bromhidrato de (-)-5-acetoxi-N-n-propil-2-aminotetralina (III')·HBr (90% de rendimiento).

Punto fusión (pico DSC): 282,48 °C

IR (cm⁻¹, KBr): 3434, 2942, 2814, 2787, 1757, 1459, 1451, 1221, 1035

¹H-RMN (dmso-d₆) δ: 0.91 (t, 3H, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 1.61 (m, 3H, NH-CH₂-CH₂-CH₃ y NH-CH-CH₂-CH₂-C), 2.22 (m, 1H, NH-CH-CH₂-CH₂-C), 2.25 (s, 1H, OCH₃), 2.40-2.52 (m, 1H), 2.69-2.75 (dq, 1H), 2.79-2.86 (dd, 1H), 2.95 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 3.21 (dd, 1H), 3.54 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, Ar-H), 7.03 (d, 1H, Ar-H), 7.18 (t, 1H, Ar-H)

Para liberar la base y obtener la (-)-5-acetoxi-N-n-propil-2-aminotetralina (III'), se suspendieron 13,6 g de (-)-5-acetoxi-N-n-propil-2-aminotetralina (III')·HBr bajo agitación en una mezcla de 70 mL de tolueno y 140 mL de K₂CO₃ al 10%. La mezcla bifásica se calentó durante 30 minutos a 35 °C. Las fases se separaron y se lavaron con agua (30 ml). La fase orgánica se concentró hasta eliminación del disolvente. Se obtuvieron 10 g (98% de rendimiento) de (-)-5-acetoxi-N-n-propil-2-aminotetralina (III') en forma de aceite.

IR (cm⁻¹, NaCl): 3319, 3067, 3026, 2931, 1763, 1581, 1459, 1369, 1202, 1024

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.89 (t, 3H, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 1.19 (s ancho, 1H, NH), 1.51 (m, 3H, NH-CH₂-CH₂-CH₃ y NH-CH-CH₂-CH₂-C), 2.03 (m, 1H, NH-CH-CH₂-CH₂-C), 2.27 (s, 3H, OCOCH₃), 2.48-2.60 (m, 2H, NH-CH-CH₂-CH₂-C y NH-CH-CH₂-C), 2.64 (t, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 2.74 (dt, 1H, NH-CH-CH₂-CH₂-C), 2.88 (m, 1H, NH-CH), 3.02 (dd, 1H, NH-CH-CH₂-C), 6.81 (d, 1H, Ar-H), 6.95 (d, 1H, Ar-H), 7.10 (t, 1H, Ar-H)

Ejemplo 2

Preparación del hidrocloreto de (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno (II')·HCl a partir de (-)-5-acetoxi-N-n-propil-2-aminotetralina (III').

10 g de la (-)-5-acetoxi-N-n-propil-2-aminotetralina (III') obtenida en el Ejemplo 1 se mezclaron con 9 g de NaHCO₃ (2.2 equivalentes) y 16 g de 2-(2-tienil)etanol 2-nitrobenzenosulfonato (1.05 equivalentes) en 60 mL de tolueno. La mezcla se calentó a reflujo durante 11 horas. Después del reflujo, la mezcla se enfrió a 80 °C y se añadieron 80 mL de K₂CO₃ al 10%. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con 40 mL de NaHCO₃ al 5% y seguidamente con 40 mL de agua. La fase orgánica se concentró por destilación hasta obtener un aceite. El producto se transformó en su hidrocloreto por redisolución en acetato de etilo y adición de HCl en isopropanol. El sólido formado se recuperó por filtración y se secó. Se obtuvieron 12.7 g de hidrocloreto de (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno en forma de un sólido blanco (80% de rendimiento).

Punto fusión (pico DSC): 146.62 °C

IR (cm⁻¹, KBr): 3445, 3050, 2968, 2938, 2431, 1764, 1462, 1201

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.00 (t, 3H), 1.88-2.06 (m, 3H), 2.28 (s, 3H, OCOCH₃), 2.61 (m, 2H), 2.87-3.67 (m, 10H), 6.88 (d, 1H, Ar-H), 6.92 (dd, 2H, Ar-H), 7.00 (dd, 1H, Ar-H), 7.16 (m, 2H, Ar-H), 12.31 (s, 1H, NH)

Ejemplo 3

Preparación de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I) a partir del hidrocloreto de (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno (II')·HCl.

6 g del hidrocloreto de (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno (II')·HCl obtenido en el Ejemplo 2 se disolvieron en 30 mL de metanol y 30 mL de agua. Seguidamente, se añadió una solución de NaOH 10M a temperatura ambiente hasta pH=13. La mezcla se mantuvo bajo agitación durante 3 horas, seguidamente se destiló en metanol y se neutralizó hasta pH=7.5 con HCl 6M. El producto se extrajo con 24 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 12 mL de agua y seguidamente se concentró por destilación del disolvente. Se obtuvieron 4 g de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol en forma de sólido blanco (85% de rendimiento).

Punto fusión (pico DSC): 78.94 °C

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

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 4

Métodos de purificación de Rotigotina

a) formación del acetato y posterior hidrólisis:

10 Preparación del hidrocloreto de (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno (II')·HCl a partir de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I).

15 5 g del (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (con una pureza por HPLC del 99.53%), obtenido en el Ejemplo 2 se disolvieron a temperatura ambiente en 50 mL de ácido acético. Seguidamente, la mezcla se calentó a 45-50 °C y se añadieron 1.56 ml (1.4 equivalentes) de cloruro de acetilo. La mezcla se mantuvo a dicha temperatura y bajo agitación durante 7 horas, tras las cuales se añadieron 50 mL de tolueno. La mezcla se concentró bajo vacío hasta que se formó un aceite. El hidrocloreto de (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno precipitó por adición de 25 mL de acetato de etilo. La mezcla se filtró y el sólido se secó. El sólido obtenido pesó 4.3 g (87% de rendimiento) y con una pureza por HPLC del 99.75%.

25 Preparación del (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I) a partir del hidrocloreto de (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno (II')·HCl.

De la misma manera que en el Ejemplo 3, se hidrolizaron 4 g de hidrocloreto de (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno para obtener 2.88 g de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (90% rendimiento) en forma de un sólido blanco con una pureza por HPLC del 99.87%.

30 b) salificación y posterior liberación de la base

Preparación del hidrocloreto de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I)·HCl a partir de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I).

35 1 g del (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I) obtenido en el Ejemplo 3 (con una pureza por HPLC del 96.58%) se disolvieron en 8 mL de acetato de etilo a temperatura ambiente. Seguidamente, se añadieron 1.5 mL de una solución de HCl 2.5M en isopropanol. La mezcla se enfrió durante 3 horas a 0-5 °C i precipitó un sólido blanco. La mezcla se filtró y se obtuvo 1 g de hidrocloreto de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (90% de rendimiento). El producto se analizó por HPLC y su pureza fue del 98.58%.

Punto fusión (pico DSC): 119.20 °C

45 IR (cm⁻¹, KBr): 3237, 2948, 2631, 1733, 1589, 1466, 1279, 773.

50 Para liberar la base y obtener el (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I), se suspendió 1 g de hidrocloreto de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I)·HCl en una mezcla bifásica de 5 mL de agua y 5 mL de acetato de etilo. La mezcla se neutralizó con carbonato potásico hasta pH=7.5. Se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con 3 mL de agua y, seguidamente, se concentró por destilación del disolvente para obtener 0.8 g de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol en forma de un sólido blanco (90% de rendimiento) con una pureza del 99.0% por HPLC.

Ejemplo 5

55 Preparación del bromhidrato de (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno (II')·HBr a partir de (-)-5-acetoxi-N-n-propil-2-aminotetralina, (III').

60 15 g de la (-)-5-acetoxi-N-n-propil-2-aminotetralina (III') obtenida en el Ejemplo 1 se mezclaron con 20.4 g de NaHCO₃ (4 equivalentes) y 24.8 g de 2-(2-tienil)etanol 2-nitrobenzenosulfonato (1.3 equivalentes) en 120 mL de acetato de isopropilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. Después del reflujo, la mezcla se enfrió a 30/35 °C y las sales se eliminaron por filtración. Se añadieron 30 mL de agua desionizada al filtrado y se ajustó el pH a 12.5 con NaOH diluido. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua. A la fase orgánica se añadieron 10 ml de isopropanol y 10.3 g de HBr acuoso al 48%. El sólido formado se recuperó por filtración y se secó. Se obtuvieron 23.4 g de hidrobromuro de (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno en forma de un sólido blanco (87% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (t, 3H), 1.90-2.15 (m, 3H), 2.28 (s, 3H, OCOCH_3), 2.64 (m, 2H), 2.88-3.70 (m, 10H), 6.92 (d, 1 H, Ar-H), 6.96 (dd, 2H, Ar-H), 7.04 (dd, 1H, Ar-H), 7.20 (m, 2H, Ar-H), 11.57 (s, 1H, NH).
IR (cm^{-1} , KBr): 3435, 3052, 2962, 2940, 2611, 1763, 1462, 1201, 1031, 734

5 Ejemplo 6

Preparación de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I) a partir del hidrobromuro de (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno (II')·HBr.

- 10 6 g del hidrobromuro de (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno (II')·HBr obtenido en el Ejemplo 5 se disolvieron en 24 mL de metanol. Seguidamente se añadieron 1.3 g de una solución de NaOH al 50% (2.3 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo bajo agitación durante 3 horas. Después de destilar el metanol, se añadieron 24 mL de acetato de isopropilo y la mezcla se neutralizó hasta $\text{pH}=7.5$ con HCl 6M. La fase orgánica se lavó con 12 mL de agua y se concentró por destilación del disolvente. Tras la adición de metilciclohexano y n-heptano precipitó un sólido blanco. El sólido se secó para obtener 1,9 g de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I).

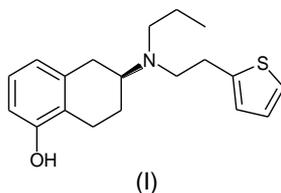
Ejemplo 7

- 20 Preparación de (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I) a partir del hidrobromuro de (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno (II')·HBr.

- 25 5.0 g del hidrobromuro de (6S)-(-)-1-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftaleno (II')·HBr obtenido en el Ejemplo 2 se disolvieron en 15 mL de metanol. Seguidamente se añadieron 2.0 g de una solución de NaOH al 50% (2.2 equivalentes) a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo bajo agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Seguidamente, se añadieron progresivamente 5 mL de metanol y 50 mL de agua desionizada. Apareció un precipitado blanco. La mezcla de reacción se enfría a 0-5 °C durante 1 hora. El sólido se recuperó por filtración y se secó. Se obtuvieron 3.38 g (94% de rendimiento) de un producto identificado como (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I).

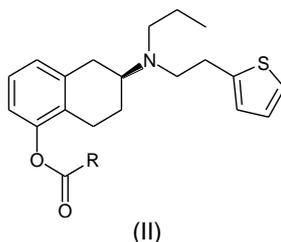
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación del (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I)



que comprende las siguientes etapas:

10 a) hidrólisis del compuesto (II)



15 donde R es un alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado, en presencia de un coadyuvante seleccionado entre:

a1) un hidróxido alcalino o alcalinotérreo seleccionado del grupo consistente en hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido cálcico, preferentemente hidróxido sódico e hidróxido potásico; y

a2) una solución acuosa que contiene un ácido mineral seleccionado del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, preferentemente ácido clorhídrico;

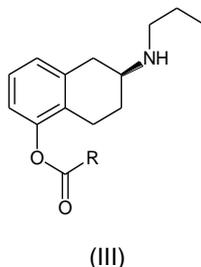
20 en un medio constituido por agua, un alcohol alifático cuyo número de carbonos es 4 como máximo, seleccionado del grupo consistente en metanol, etanol, propanol e isopropanol, y sus mezclas, preferentemente agua, metanol y etanol, y sus mezclas; y

b) purificación opcional seleccionada entre:

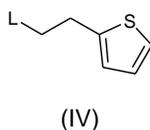
25 b1) acilación del compuesto final (I) con un agente acilante seleccionado entre el correspondiente cloruro de acilo de fórmula RCOCl y el correspondiente anhídrido de ácido de fórmula (RCO)₂O, donde R tiene igual significado que antes, seguido de posterior separación del éster (II) así formado e hidrólisis final según la etapa a); y

30 b2) salificación del compuesto final (I) con un ácido mineral seleccionado entre ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, seguido de posterior separación de la sal así formada y su cristalización opcional, y recuperación final de (I) por tratamiento de la sal con una base inorgánica seleccionada del grupo consistente en carbonatos y bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico.

35 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la preparación del compuesto (II) comprende la alquilación del compuesto (III)



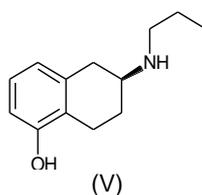
40 donde R tiene igual significado que antes, con un compuesto de fórmula general (IV)



donde L es un grupo saliente seleccionado del grupo consistente en halógenos, preferentemente cloro y bromo, y sulfonatos, preferentemente metanosulfonato, 2-nitrobenzenosulfonato, 3-nitrobenzenosulfonato, 4-nitrobenzenosulfonato y 4-toluensulfonato, en presencia de una base seleccionada del grupo consistente en carbonatos y bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico, y en un disolvente aprótico seleccionado del grupo consistente en un nitrilo alifático seleccionado del grupo consistente en acetonitrilo y propionitrilo, y un hidrocarburo alifático o aromático seleccionado del grupo consistente en hexano, heptano, octano, 2,5-dimetilhexano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, estireno y cumeno, y sus mezclas, a la temperatura de ebullición de la mezcla.

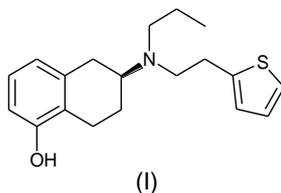
3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde L se selecciona entre 2-nitrobenzenosulfonato, 3-nitrobenzenosulfonato y 4-nitrobenzenosulfonato, la base inorgánica es un bicarbonato alcalino, preferentemente el bicarbonato sódico, y el disolvente es tolueno.

4. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde la preparación del intermedio (III) comprende la acilación del compuesto (V)



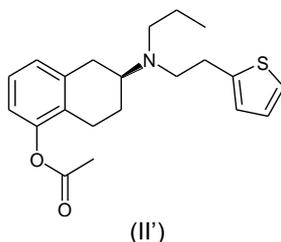
en forma de una sal con un ácido mineral seleccionado del grupo consistente en ácido bromhídrico y ácido clorhídrico, con un agente acilante seleccionado entre el correspondiente cloruro de acilo de fórmula RCOCl y el correspondiente anhídrido de ácido de fórmula $(\text{RCO})_2\text{O}$, donde R tiene igual significado que antes.

5. Un procedimiento para la preparación del (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I) según la reivindicación 1



que comprende las siguientes etapas:

a) hidrólisis del compuesto (II')



en presencia de un coadyuvante seleccionado entre:

- a1) un hidróxido alcalino o alcalinotérreo seleccionado del grupo consistente en hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido cálcico, preferentemente hidróxido sódico e hidróxido potásico; y
a2) una solución acuosa que contiene un ácido mineral seleccionado del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, preferentemente ácido clorhídrico;

en un medio constituido por agua, un alcohol alifático cuyo número de carbonos es 4 como máximo seleccionado del grupo consistente en metanol, etanol, propanol e isopropanol, y sus mezclas, preferentemente agua, metanol y etanol, y sus mezclas; y

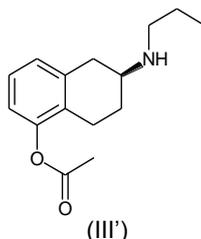
b) purificación opcional seleccionada entre:

- b1) acetilación del compuesto final (I) con un agente acilante seleccionado entre cloruro de acetilo y anhídrido acético, seguido de posterior separación del acetato (II') así formado e hidrólisis final según la etapa a); y

b2) salificación del compuesto final (I) con un ácido mineral seleccionado entre ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, seguido de posterior separación de la sal así formada y su cristalización opcional, y recuperación final de (I) por tratamiento de la sal con una base inorgánica seleccionada del grupo consistente en carbonatos y bicarbonatos alcalinos y alcalinotérreos, preferentemente carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico.

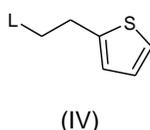
5

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde la obtención del compuesto (II') comprende la alquilación del compuesto (III')



10

con un compuesto de fórmula general (IV)



15

donde L es un grupo saliente seleccionado del grupo consistente en halógenos, preferentemente cloro y bromo, y sulfonatos, preferentemente metanosulfonato, 2-nitrobencenosulfonato, 3-nitrobencenosulfonato, 4-nitrobencenosulfonato y 4-toluensulfonato, en presencia de una base seleccionada del grupo consistente en carbonatos y bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico, y en un disolvente aprótico seleccionado del grupo consistente en un nitrilo alifático seleccionado del grupo consistente en acetonitrilo y propionitrilo, y un hidrocarburo alifático o aromático seleccionado del grupo consistente en hexano, heptano, octano, 2,5-dimetilhexano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, estireno y cumeno, y sus mezclas, a la temperatura de ebullición de la mezcla.

20

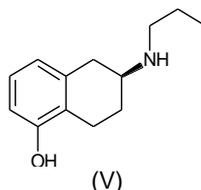
25

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde L se selecciona entre el 2-nitrobencenosulfonato, el 3-nitrobencenosulfonato y el 4-nitrobencenosulfonato, la base inorgánica es un bicarbonato alcalino, preferentemente el bicarbonato sódico, y el disolvente es tolueno.

30

8. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde la obtención del intermedio (III') comprende la acetilación del compuesto (V)

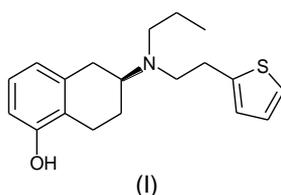
35



40

en forma de una sal con un ácido mineral seleccionado del grupo consistente en ácido bromhídrico y ácido clorhídrico, con un agente acetilante seleccionado entre cloruro de acetilo y anhídrido acético.

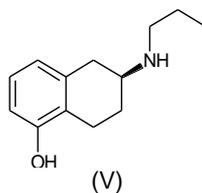
9. Un procedimiento para la preparación del (6S)-(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-(2-tienil)etil]amino-1-naftol (I) según la reivindicación 1



45

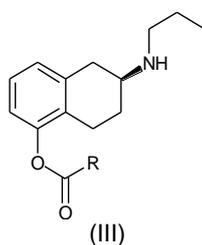
que comprende las etapas de:

a) acilación del compuesto (V)

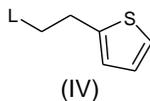


10 en forma de una sal con un ácido mineral seleccionado del grupo consistente en ácido bromhídrico y ácido clorhídrico, con un agente acilante seleccionado entre el correspondiente cloruro de acilo de fórmula RCOCl y el correspondiente anhídrido de ácido de fórmula $(\text{RCO})_2\text{O}$, donde R es un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) lineal o ramificado, preferentemente metilo;

b) alquilación del compuesto resultante (III)

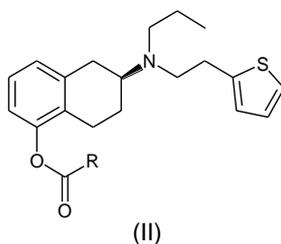


donde R tiene igual significado que antes, con un compuesto de fórmula general (IV)



25 donde L es un grupo saliente seleccionado del grupo consistente en halógenos, preferentemente cloro y bromo, y sulfonatos, preferentemente metanosulfonato, 2-nitrobenenosulfonato, 3-nitrobenenosulfonato, 4-nitrobenenosulfonato y 4-toluensulfonato, en presencia de una base mineral seleccionada del grupo consistente en carbonatos y bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico, y en un disolvente aprótico seleccionado del grupo consistente en un nitrilo alifático seleccionado del grupo consistente en acetonitrilo y propionitrilo, y un hidrocarburo alifático o aromático seleccionado del grupo consistente en hexano, heptano, octano, 2,5-dimetilhexano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, estireno y cumeno, y sus mezclas, a la temperatura de ebullición de la mezcla;

c) hidrólisis del compuesto resultante (II)



donde R tiene igual significado que antes, en presencia de un coadyuvante seleccionado entre:

38 c1) un hidróxido alcalino o alcalinotérreo seleccionado del grupo consistente en hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido cálcico, preferentemente hidróxido sódico e hidróxido potásico; y

40 c2) una solución acuosa de un ácido mineral seleccionado del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, preferentemente ácido clorhídrico;

42 en un medio constituido por agua, un alcohol alifático cuyo número de carbonos es 4 como máximo, seleccionado del grupo consistente en metanol, etanol, propanol e isopropanol, y sus mezclas, preferentemente agua, metanol y etanol, y sus mezclas; y

45 d) purificación opcional seleccionada entre:

d1) acilación del compuesto final (I) con un agente acilante seleccionado entre el correspondiente cloruro de acilo de fórmula RCOCl y el correspondiente anhídrido de ácido de fórmula $(\text{RCO})_2\text{O}$, donde R tiene igual significado que antes, seguido de posterior separación del éster (II) así formado e hidrólisis final según la etapa c); y

5 d2) salificación del compuesto final (I) con un ácido mineral seleccionado entre ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, seguido de posterior separación opcional de la sal así formada y su cristalización opcional, y recuperación final de (I) por tratamiento de la sal con una base inorgánica seleccionada del grupo consistente en carbonatos y bicarbonatos alcalinos y alcalinotérreos, preferentemente carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico.

10 10. Un procedimiento según la etapa b) de la reivindicación 9, donde L se selecciona entre el 2-nitrobencenosulfonato, el 3-nitrobencenosulfonato y el 4-nitrobencenosulfonato, la base inorgánica es un bicarbonato alcalino, preferentemente bicarbonato sódico, y el disolvente es tolueno.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

5

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 4654628 A [0002] [0006]
- US 4657925 A [0003] [0006]
- US 4885308 A [0004]
- US 6372920 B1 [0007]
- US 5442117 A [0015]
- US 4127580 A [0020]

10

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- *J. Med. Chem.*, 1979, vol. 22 (12), 1469-1475 [0006]
- *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*. 1985, vol. 7, 208-211 [0006]
- **HACKSELL et al.** *J. Med. Chem.*, 1979, vol. 22 (12), 1469-1475 [0015]
- **SONESSON.** *J. Med. Chem.*, 1995, vol. 38 [0015]