

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 024**

51 Int. Cl.:

C07C 213/00 (2006.01)
C07C 213/08 (2006.01)
C07D 213/36 (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01)
C07C 215/64 (2006.01)
C07C 217/12 (2006.01)
C07C 217/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2012 PCT/CN2012/000863**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13000273**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2012 E 12803844 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2723727**

54 Título: **Procedimiento para preparar industrialmente amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol sustituido con nitrógeno**

30 Prioridad:

27.06.2011 CN 201110179616

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.07.2017

73 Titular/es:

**SHAN DONG LUYE PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
No. 9 Baoyuan Road, Laishan District
Yantai, Shandong 264003, CN**

72 Inventor/es:

**YANG, MINA;
MENG, QINGGUO;
WANG, TAO;
WANG, QILIN;
LI, JUN y
RUAN, ZHENG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 626 024 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 preparar industrialmente amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol sustituido con nitrógeno

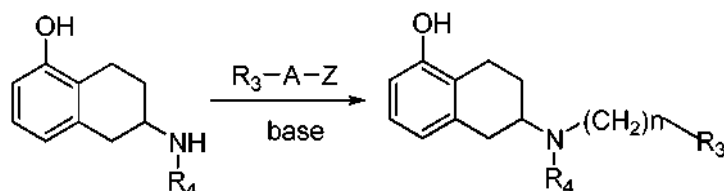
Campo

La presente divulgación se refiere a un procedimiento para preparar industrialmente un amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol sustituido con nitrógeno.

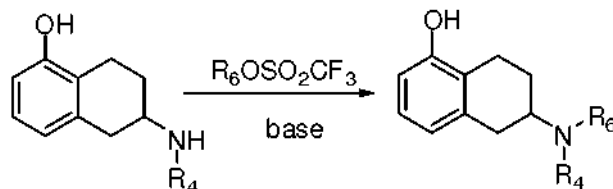
Antecedentes

En los siguientes documentos se han divulgado procedimientos para preparar amino-5,6,7,8-tetrahidronaftoles sustituidos con nitrógeno.

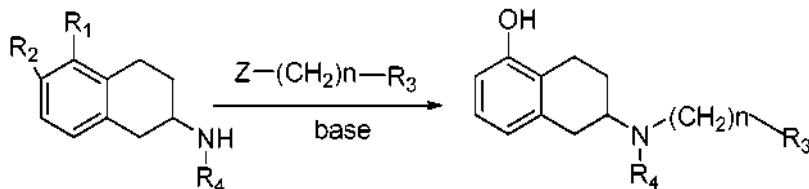
En la patente de Estados Unidos US4410519 (fecha de publicación: 18 de octubre de 1983) se divulga una reacción, mediante la cual se alquila el grupo amino del amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol, al tiempo que se forman subproductos ácidos (por ejemplo, ZH). La reacción se representa a continuación, en la que R_4 es alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono. El agente alquilante se representa como R_3-A-Z , en la que A es $-(CH_2)_n-$, n es un número entero que varía de 1 a 5; y Z es un grupo saliente, tal como alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi. Opcionalmente puede estar presente una base.



En la patente de Estados Unidos US5382596 (fecha de publicación: 17 de enero de 1995) se divulga una reacción, seguida en presencia de una base (es decir, una amina terciaria); en la que R_4 es una cadena de alquilo lineal que contiene 1-3 átomos de carbono o metilciclopropilo; R_6 es $-(CH_2)_n-R_3$, n es un número entero que varía de 1 a 4 y R_3 es alcoxi, cicloalcoxi o un éter cíclico.



En el documento WO 01/38321 se divulga la siguiente reacción, en la que una base utilizada en la reacción es un carbonato o un bicarbonato alcalino, cuya cantidad es menos de 1,9 veces por mol en comparación con el material de partida; R_1 , es OA; R_2 es H u OA, en la que A es H, un alquilo lineal o ramificado que contiene 1-3 átomos de carbono; R_3 es alcoxi, cicloalcoxi, fenilo opcionalmente sustituido, 3-piridilo o 4-piridilo; n es un número entero que varía de 1 a 5; y Z es un grupo saliente.



Las bases utilizadas en las reacciones anteriores solo pueden neutralizar los subproductos ácidos generados en las reacciones de alquilación. Sin embargo, debido a que las reacciones generalmente tienen que llevarse a cabo a una temperatura alta durante un largo tiempo, el material de partida que contiene el resto hidroxilo fenólico puede oxidarse fácilmente para formar una serie de subproductos adicionales. Por lo tanto, las reacciones anteriores no solo requieren múltiples etapas del proceso de purificación, sino que también disminuyen el rendimiento de la reacción.

En el documento WO 01/38321, mediante la reducción de la cantidad del carbonato alcalino, se pueden evitar un montón de etapas de purificación y se pueden reducir las reacciones secundarias. Sin embargo, puede ser necesaria una mayor cantidad del agente de alquilación para mejorar el rendimiento del producto objetivo, lo que aumenta en gran medida el coste de la producción y reduce significativamente el rendimiento en la producción a gran escala, lo que hace que sea inadecuado para producciones industriales.

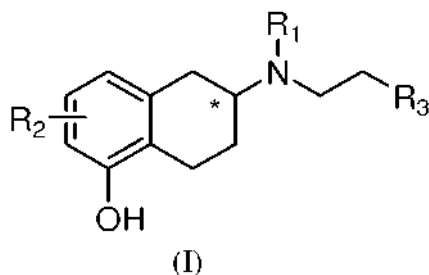
En el documento WO2010/043571 se divulga la preparación de compuestos de fórmula (I) mediante la reacción de compuestos de fórmula (II) y (III) en presencia de una base como NaHCO_3 .

Sumario

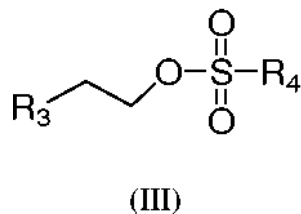
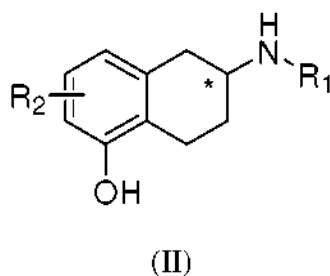
- 5 Entre lo divulgado en el presente documento se incluye un procedimiento para la preparación de un amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol sustituido con nitrógeno con altos rendimientos, lo que puede reducir el coste de producción y, por lo tanto, es adecuado para producciones industriales a gran escala.

El objeto anterior de la presente invención se lleva a cabo mediante las siguientes soluciones técnicas.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), e que comprende



- 10 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en condiciones alcalinas y en presencia de un sulfito,



en la que,

- 15 (*) representa un centro quiral; (*) el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II) es una configuración R o S o una mezcla racémica;
 R₁ es un alquilo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono;
 R₂ es hidrógeno, un alquilo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono;
 20 R₃ es un alquilo lineal o ramificado que contiene 1-6 átomos de carbono, alcoxi que contiene 1-4 átomos de carbono, cicloalcoxi que contiene 5-8 átomos de carbono, fenilo, tienilo o piridilo; y
 R₄ es alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono, haloalquilo que contiene 1-4 átomos de carbono, metilfenilo o nitrofenilo.

En una realización preferente de la presente invención, el centro quiral (*) del compuesto de fórmula (I) y fórmula (II) es de configuración S, R₃ tienilo o piridilo, R₄ es metilo, trifluorometilo, metilfenilo o nitrofenilo.

- 25 En otra realización preferente de la presente invención, R₁ es metilo, etilo o n-propilo, R₂ es metilo o hidrógeno; R₃ 3-piridilo o 2-tienilo; y R₄ es 4-metilfenilo o 4-nitrofenilo.

En una realización preferente adicional de la presente invención, R₁ es n-propilo, R₂ es hidrógeno, R₃ es 2-tienilo y R₄ es 4-metilfenilo.

- 30 El sulfito es sulfitos de metales alcalinos, incluyendo sulfito de sodio y sulfito de potasio; sulfitos de metales alcalinotérreos, incluyendo sulfito de magnesio y sulfito de calcio; u otros sulfitos incluyendo sulfito de amonio y

sulfito de cinc, preferentemente, sulfito de sodio o sulfito de potasio.

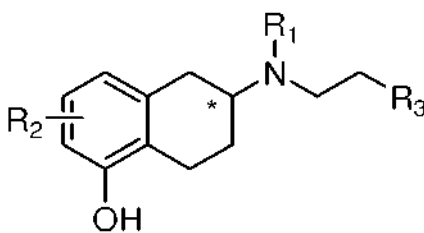
La relación molar entre el sulfito y el compuesto de fórmula (II) es de (0,8-2,5):1, preferentemente de 1,3:1.

La relación molar entre el compuesto de fórmula (III) y el compuesto de fórmula (II) es de (1,1-5,0):1, preferentemente de 1,5:1.

- 5 En otras realizaciones, el procedimiento comprende además convertir el compuesto de fórmula (I) en una forma de sal.

Descripción detallada

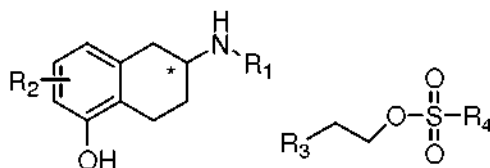
Entre lo divulgado en el presente documento se incluye un procedimiento para la preparación de un amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol sustituido con nitrógeno de fórmula (I).



(I)

10

En particular, el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en condiciones alcalinas y en presencia de un sulfito para obtener el compuesto de fórmula (I),



(II)(III)

15

en la que, (*) representa un centro quiral; el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II) está en una configuración R o S o una mezcla racémica; R₁ es un alquilo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono; R₂ es hidrógeno, un alquilo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono; R₃ es un alquilo lineal o ramificado que contiene 1-6 átomos de carbono, alcoxi que contiene 1-4 átomos de carbono, cicloalcoxi que contiene 5-8 átomos de carbono, fenilo, tienilo o piridilo; y R₄ es alquilo (por ejemplo metilo) que contiene 1-4 átomos de carbono, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo) que contiene 1-4 átomos de carbono, metilfenilo o nitrofenilo.

20

Tal como se usa en el presente documento, "alquilo lineal o ramificado" o simplemente "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado. En diversas realizaciones, el alquilo lineal o ramificado puede contener hasta 4 átomos de carbono o hasta 6 átomos de carbono. Entre los alquilos lineales o ramificados de 1-6 átomos de carbono representativos se incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo o isopentilo. A menos que se especifique lo contrario, el alquilo lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido, en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo está sustituido con un sustituyente, tal como se define en el presente documento. "Alcoxi" hace referencia al radical: -O-alquilo, tal como metoxi o etoxi.

25

30

"Ariilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico que consiste únicamente en hidrógeno y carbono y que contienen de seis a dieciocho átomos de carbono, en el que el sistema de anillo puede estar parcial o totalmente saturado. Los grupos ariilo incluyen, pero sin limitación, grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. A menos que se especifique lo contrario, "ariilo" puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente, tal como se define en el presente documento. Así pues, "ariilo opcionalmente sustituido" abarca ariilo no sustituido (por ejemplo, fenilo) y ariilo sustituido (por ejemplo, metilfenilo y nitrofenilo).

35

"Cicloalcoxi" hace referencia al radical: -O-cicloalquilo. Cicloalquilo se refiere a un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene 5-8 átomos de carbono. Entre los ejemplos de cicloalcoxi se incluyen ciclopentoxi o ciclohexoxi.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo o 1-bromometil-2-bromoetilo. La parte alquilo del radical haloalquilo, puede estar sustituido opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

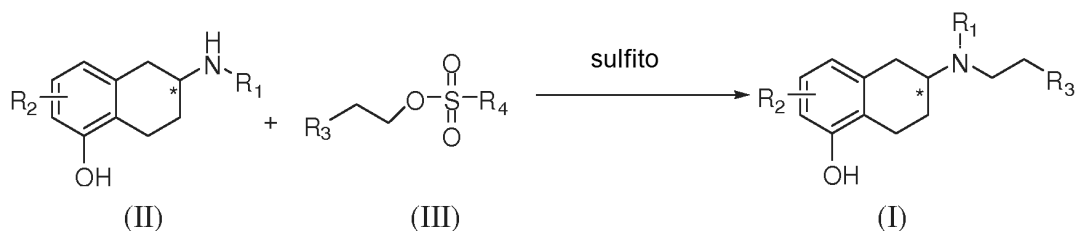
"Heterociclilo" significa un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros o heterocíclico, bicíclico de 7 a 10 miembros que está saturado, insaturado o aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo anillos bicíclicos en los que cualquiera de los heterociclos anteriores está condensado a un anillo de benceno. El heterociclo puede unirse mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Entre los ejemplos de heterociclilo se incluyen, sin limitación, benzofuranilo, tienilo, benzotienilo, 1,3-benzodioxolilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroprimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo o tetrahidrotiopiranilo. A menos que se especifique lo contrario, "heterociclilo" puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente, tal como se define en el presente documento. Así pues, "heterociclilo opcionalmente sustituido" abarca heterociclilo no sustituido y heterociclilo sustituido.

Un "sustituyente" incluye oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino alquilamino, dialquilamino, alquilo, alcoxi, haloalquilo, "alquilo sustituido", arilo, "arilo sustituido", heterociclilo, "heterociclilo sustituido", $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-NR_aS(=O)2R_b$, $-OR_a$, $-C(=O)R_a-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OCH_2C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-SH$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-S(=O)_2NR_aR_b$, $-S(=O)_2R_a$, $-SR_aC(=O)NR_aR_b$, $-OS(=O)_2R_a$ y $-S(=O)_2OR_a$, en las que R_a y R_b son iguales o diferentes e, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, "alquilo sustituido", alcoxi, arilo o arilo sustituido.

En diversas realizaciones, el centro quiral está en una configuración R o S pura.

En realizaciones preferidas, el centro quiral (*) es de configuración S, R_1 es metilo, etilo o n-propilo, R_2 es metilo o hidrógeno; R_3 es 3-piridilo o 2-tienilo; y R_4 es 4-metilfenilo o 4-nitrofenilo. Más preferentemente, R_1 es n-propilo, R_2 es hidrógeno, R_3 es 2-tienilo y R_4 es 4-metilfenilo. Esto es, el compuesto de fórmula (I) es (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol; el compuesto de fórmula (II) es (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-propilamino-1-naftol; y el compuesto de fórmula (III) es 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo.

La ruta de reacción se muestra como sigue:



La relación molar entre el compuesto de fórmula (III) y el compuesto de fórmula (II) es de (1,1-5,0):1, preferentemente de 1,5:1. Estos materiales de partida se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la materia. Véase, por ejemplo, el documento WO 01/38321.

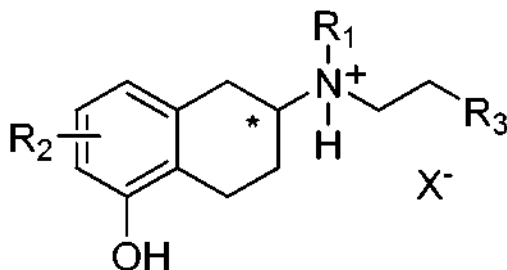
La relación molar entre el sulfito y el compuesto de fórmula (II) es de (0,8-2,5):1, preferentemente de 1,3:1. El sulfito se selecciona de entre sulfitos de metales alcalinos, incluyendo sulfito de sodio y sulfito de potasio; sulfitos de metales alcalinotérreos, incluyendo sulfito de magnesio y sulfito de calcio; u otros sulfitos, incluyendo sulfito de amonio y sulfito de cinc; preferentemente sulfito de sodio o sulfito de potasio.

Ventajosamente, el sulfito neutraliza los subproductos ácidos generados por el agente de alquilación, es decir, el compuesto de fórmula (III) en la reacción, evitando de este modo que los subproductos ácidos degraden el compuesto de fórmula (II). Además, se cree que el sulfito actúa como antioxidante, evitando de este modo eficazmente que el compuesto de fórmula (II), que contiene el resto hidroxilo fenólico lábil, sea oxidado para formar subproductos en condiciones de reacción de temperatura alta y mucho tiempo. Como resultado, se pueden evitar diversos subproductos y etapas de separación y purificación, y se mejora la eficiencia de la producción. Mientras tanto, la reacción se lleva a cabo de forma más completa sin tener que aumentar de manera significativa la cantidad del agente de alquilación, mejorando de este modo el rendimiento de la reacción.

El procedimiento para preparar el amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol sustituido con nitrógeno de fórmula (I) de acuerdo con una realización de la presente divulgación pueden garantizar un alto rendimiento de un producto objetivo en producciones industriales a gran escala y reducir el coste de producción industrial mediante la reducción de la cantidad del agente de alquilación.

Un disolvente de reacción en el procedimiento es xileno y una temperatura de reacción es, generalmente, de 140 °C a 145 °C.

En realizaciones adicionales, los procedimientos descritos en el presente documento comprenden además convertir el compuesto de fórmula (I) en una forma de sal. Más específicamente, el grupo amino terciario de un compuesto de fórmula (I) se puede convertir en una sal de amonio cuaternario en presencia de un ácido (HX). Un ejemplo de un ácido adecuado es el cloruro de hidrógeno, que proporciona una sal clorhidrato de la fórmula (I), se muestra a continuación (X es Cl):



En realizaciones adicionales, el compuesto de Fórmula (I) es rotigotina.

Ejemplos

La presente divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y ejemplos de ensayo, que no limitarán el alcance de la presente invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

Se mezclaron 2,00 kg (9,74 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-propilamino-1-naftol, 4,12 kg (14,62 mol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,5/1), 0,61 kg (4,875 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 0,5/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, a reacción no se llevó a cabo completamente. La reacción se continuó durante 96 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 0,40 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 11,7 %.

Ejemplo 2

Se mezclaron 2,00 kg (9,74 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-propilamino-1-naftol, 4,12 kg (14,62 mol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,5/1), 0,98 kg (7,80 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 0,8/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 2,41 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 70,3%.

Ejemplo 3

Se mezclaron 2,00 kg (11,28 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-metilamino-1-naftol, 4,78 kg (16,94 mol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,5/1), 1,85 kg (14,68 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 1,3/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 3,06 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[etil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 83,7%.

Ejemplo 4

Se mezclaron 2,00 kg (10,46 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-etilamino-1-naftol, 4,91 kg (15,70 mol) de 4-nitrobencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,5/1), 2,15 kg (13,60 moles) de sulfito de potasio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 1,3/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 2,92 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[etil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 82,6%.

Ejemplo 5

Se mezclaron 2,00 kg (9,12 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-6-propilamino-1-naftol, 3,86 kg (13,70 mol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,5/1), 1,38 kg (11,87 moles) de sulfito de potasio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 1,3/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 2,60 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 77,9%.

Ejemplo 6

Se mezclaron 2,00 kg (9,74 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-propilamino-1-naftol, 4,12 kg (14,62 mol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,5/1), 3,07 kg (24,38 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 2,5/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 2,47 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 72,0%.

Ejemplo 7

Se mezclaron 2,00 kg (9,74 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-propilamino-1-naftol, 4,12 kg (14,62 mol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,5/1), 3,69 kg (29,25 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 3,0/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío, para obtener un residuo. El residuo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo y hexano (1:19), para obtener 1,64 kg de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 47,8%.

Ejemplo 8

Se mezclaron 2,00 kg (9,74 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-propilamino-1-naftol, 4,12 kg (14,62 mol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo (con una relación molar material auxiliar/material de partida de 1,5/1), 12,28 kg (97,49 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 10,0/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, la reacción no se llevó a cabo completamente. La reacción se continuó durante 72 horas. Después de analizar, se indicó que había una gran cantidad de subproductos en la mezcla de productos. Debido al bajo rendimiento, se abandonó la separación del producto deseado (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol.

Ejemplo 9

Se mezclaron 2,00 kg (9,74 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-propilamino-1-naftol, 2,20 kg (7,80 mol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 0,8/1), 1,60 kg (12,67 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 1,3/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 1,51 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 44,0%.

Ejemplo 10

Se mezclaron 2,00 kg (9,74 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-propilamino-1-naftol, 3,02 kg (10,72 mol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,1/1), 1,60 kg (12,67 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 1,3/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 2,40 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 70,0%.

Ejemplo 11

5 Se mezclaron 2,00 kg (9,74 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-propilamino-1-naftol, 3,57 kg (12,67 mol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,3/1), 1,60 kg (12,67 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 1,3/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 2,60 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 75,8%.

Ejemplo 12

10 Se mezclaron 2,00 kg (9,74 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-propilamino-1-naftol, 4,12 kg (14,62 mol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,5/1), 1,60 kg (12,67 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 1,3/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 2,80 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 81,7%.

Ejemplo 13

20 Se mezclaron 2,00 kg (9,74 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-propilamino-1-naftol, 13,75 kg (48,75 mol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 5,0/1), 1,60 kg (12,67 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 1,3/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 2,46 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 71,8%.

Ejemplo 14

30 Se mezclaron 2,00 kg (9,74 mol) de (±)-5,6,7,8-tetrahidro-6-propilamino-1-naftol, 4,12 kg (14,62 mol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,5/1), 1,60 kg (12,67 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 1,3/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 60 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 2,70 kg de un producto (±)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 78,8%.

Ejemplo 15

40 Se mezclaron 2,00 kg (9,12 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-6-propilamino-1-naftol, 1,89 kg (13,70 mol) de metanosulfonato de n-propilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,5/1), 1,49 kg (11,87 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 1,3/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 2,05 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-6-(dipropilamino)-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 75,5%.

45 Ejemplo 16

50 Se mezclaron 2,00 kg (9,12 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-6-propilamino-1-naftol, 2,85 kg (13,70 mol) de metanosulfonato de n-octilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,5/1), 1,49 kg (11,87 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 1,3/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 60 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 2,37 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-6-(N-octil-N-propilamino)-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 70,6%.

Ejemplo 17

55 Se mezclaron 2,00 kg (9,12 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-6-propilamino-1-naftol, 2,11 kg (13,70 mol) de metanosulfonato de 2-metoxietilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,5/1), 1,49 kg (11,87

moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 1,3/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 60 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 2,05 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metil-6-[N-(2-metoxietil)-N-propilamino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 71,6%.

Ejemplo 18

Se mezclaron 2,00 kg (8,085 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-4-propil-6-propilamino-1-naftol, 3,35 kg (12,14 mol) de trifluorometanosulfonato de 2-(ciclohexiloxi)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,5/1), 1,33 kg (10,52 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 1,3/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 2,48 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-4-propil-6-[N-[2-ciclohexiloxi]etil-N-propilamino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 74,8%.

Ejemplo 19

Se mezclaron 2,00 kg (8,085 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-4-propil-6-propilamino-1-naftol, 3,25 kg (12,14 mol) de trifluorometanosulfonato de 2-(4-metilfenil)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,5/1), 1,33 kg (10,52 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 1,3/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 2,52 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-4-propil-6-[N-[2-(4-metilfenil)etil-N-propilamino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 77,5%.

Ejemplo 20

Se mezclaron 2,00 kg (8,085 mol) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-4-propil-6-propilamino-1-naftol, 3,10 kg (12,14 mol) de trifluorometanosulfonato de 2-(3-piridil)etilo (con una relación molar sulfonato/material de partida de 1,5/1), 1,33 kg (10,52 moles) de sulfito de sodio (con una relación molar de sulfito de sodio / material de partida de 1,3/1) y 25 l de xileno, para formar una mezcla, y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 60 horas, se detuvo la reacción. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se lavó con una cantidad adecuada de agua. Se añadió carbón activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se reservó una fase orgánica y se concentró al vacío para obtener 2,41 kg de un producto (S)-5,6,7,8-tetrahidro-4-propil-6-[N-[2-(3-piridil)etil-N-propilamino]-1-naftol, que se convirtió en un clorhidrato del mismo. El rendimiento fue del 76,6%.

Ejemplo de ensayo 1: Resultados de la presente divulgación en comparación con el documento WO 01/38321

Los respectivos enfoques sintéticos de la presente divulgación y el documento WO 01/38321 se utilizaron para la preparación de amino-5,6,7,8-tetrahidronaftoles sustituidos con nitrógeno, respectivamente. Se compararon la cantidad de materias primas, la cantidad de carbonato de sodio / sulfito de sodio, las escalas de reacción y el rendimiento final.

Fuente de datos: datos experimentales de los ejemplos 1-4 en el documento WO 01/38321 los datos experimentales de los Ejemplos 10-13 en la presente divulgación.

A partir de los resultados mostrados en la Tabla 1 se puede ver en el procedimiento de preparación divulgado en el documento WO 01/38321, la cantidad del agente de alquilación (sulfonato) que se necesita aumentar para mejorar el rendimiento. Por ejemplo, a escala de laboratorio, solo cuando la relación molar del sulfonato y 6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol es 5, el rendimiento puede alcanzar el 80 % o superior; mientras que en producciones a gran escala, el rendimiento se reducirá significativamente y solo puede alcanzar 59 %. Por el contrario, en el procedimiento de preparación proporcionada en la presente divulgación, cuando la relación molar del sulfonato y 6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol es 1,1, en la producción a gran escala, el rendimiento puede alcanzar 70 % o más. Por lo tanto, de acuerdo con el procedimiento de preparación proporcionado en la presente divulgación, se utiliza una cantidad relativamente pequeña del sulfonato agente alquilante para obtener el producto final con rendimientos elevados, con lo que la reacción es adecuada para producciones industriales a gran escala a un coste de producción razonable.

Tabla 1 Comparación entre resultados del ensayo de la presente divulgación y CN1391569

Solución de ensayo	Ejemplo	Relación molar de la base*	Escala de reacción/material de partida (g)	Δ Relación molar del sulfonato	Rendimiento
WO 01/38321;	Ejemplo 1	0,6	0,7	5	84 %
	Ejemplo 2	0,6	13100	2,8	59%
	Ejemplo 3	9,4	0,6	1,3	Abandonado debido a bajo rendimiento
	Ejemplo 4	3,1	388	1,1	55%
La presente divulgación	Ejemplo 10	1,3	2000	1,1	70,0%
	Ejemplo 11	1,3	2000	1,3	75,8%
	Ejemplo 12	1,3	2000	1,5	81,7%
	Ejemplo 13	1,3	2000	5,0	71,8%

* La relación molar de base se refiere a la relación de carbonato de sodio / sulfito de sodio y el material de partida 6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol para el documento WO 01/38321; y la relación de sulfito de sodio y el 6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol para la presente divulgación.

5 Δ La relación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo y 6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol.

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de selección de la cantidad de sulfito de sodio

A una relación dada de 4-metilbencenosulfonato de 2- (2-tienil)etilo y 6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol, los rendimientos de los productos de reacción pueden depender de la cantidad del sulfito.

Fuente de datos:datos experimentales de los ejemplos 1-2, 6-8, 12 en la presente divulgación.

10 Se puede ver a partir de los resultados mostrados en la Tabla 2 que cuando la relación molar de sulfito de sodio y el material de partida 6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol es 0,8-2,5, el rendimiento del producto final puede alcanzar aproximadamente el 70 %.

Tabla 2 Comparación entre los resultados de la relación molar de sulfito de sodio en la presente divulgación

Ejemplo	Δ Relación molar del sulfonato	Relación molar de sulfito de sodio*	Rendimiento
Ejemplo 1	1,5	0,5	11,7%
Ejemplo 2	1,5	0,8	70,3%
Ejemplo 12	1,5	1,3	81,7%
Ejemplo 6	1,5	2,5	72,0%
Ejemplo 7	1,5	3,0	47,8%
Ejemplo 8	1,5	10,0	Rendimiento bajo

* La relación molar de sulfito de sodio se refiere a la relación de sulfito de sodio y el material de partida 6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol.

Δ La relación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo y 6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol.

Ejemplo de ensayo 3: Cantidad de agente alquilante sulfonato

En una determinada cantidad de sulfito de sodio, los rendimientos de los productos de reacción pueden depender de la relación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo y 6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol, es decir, la cantidad relativa del sulfonato de agente alquilante.

5 Fuente de datos: datos experimentales de los ejemplos 9-13 en la presente divulgación.

Se puede ver a partir de los resultados mostrados en la Tabla 3 que cuando la relación molar de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo y 6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol es (1,1 -5,0):1, el rendimiento del producto final puede alcanzar más del 70 %.

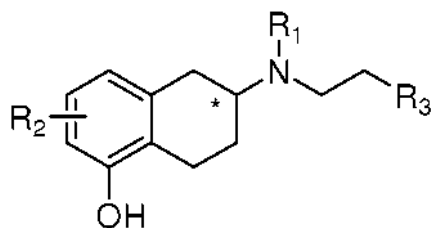
10 **Tabla 3 Comparación entre los resultados de las relaciones molares de las materias primas en la presente divulgación**

Ejemplo	Relación molar de sulfito de sodio*	Relación molar del sulfonato Δ	Rendimiento
Ejemplo 9	1,3	0,8	44,0%
Ejemplo 10	1,3	1,1	70,0%
Ejemplo 11	1,3	1,3	75,8%
Ejemplo 12	1,3	1,5	81,7%
Ejemplo 13	1,3	5,0	71,8%

* La relación molar de sulfito de sodio se refiere a la relación de sulfito de sodio y el material de partida 6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol
 Δ La relación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo y 6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftol.

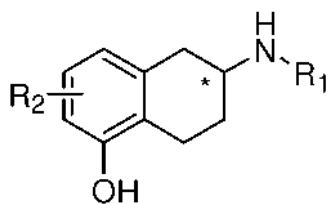
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende:

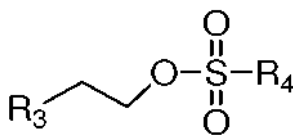


(I)

5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en condiciones alcalinas y en presencia de un sulfito,



(II)



(III)

en la que,

- (*) representa un centro quiral; cada uno del compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II) está en una configuración R o S o una mezcla racémica;
- 10 R1 es un alquilo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono;
- R2 es hidrógeno, un alquilo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono;
- R3 es un alquilo lineal o ramificado que contiene 1-6 átomos de carbono, alcoxi que contiene 1-4 átomos de carbono, cicloalcoxi que contiene 5-8 átomos de carbono, fenilo, tienilo o piridilo; y
- 15 R4 es alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono, haloalquilo que contiene 1-4 átomos de carbono, metilfenilo o nitrofenilo; en la que la relación molar entre el sulfito y el compuesto de fórmula (II) es de 0,8-2,5:1, la relación molar entre el compuesto de fórmula (III) y el compuesto de fórmula (II) es de 1,1-5,0:1
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los centros quirales (*) de los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) son de configuración S.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R3 es tienilo o piridilo.
- 20 4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R4 es metilo, trifluorometilo, metilfenilo o nitrofenilo.
5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R1 es metilo, etilo o n-propilo, R2 es metilo o hidrógeno; R3 es 3-piridilo o 2-tienilo; y R4 es 4-metilfenilo o 4-nitrofenilo.
- 25 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R1 es n-propilo, R2 es hidrógeno, R3 es 2-tienilo y R4 es 4-metilfenilo.
7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el sulfito es sulfito de metal alcalino o sulfito de metal alcalinotérreo; o sulfito de amonio o sulfito de cinc.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el sulfito es sulfito de sodio o sulfito de potasio o sulfito de magnesio o sulfito de calcio.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el sulfito es sulfito de sodio o sulfito de potasio.
10. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la relación molar entre el sulfito y el compuesto de fórmula (II) es de 1,3:1.
- 5 11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la relación molar entre el compuesto de fórmula (III) y el compuesto de fórmula (II) es de 1,5:1.
12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el compuesto de fórmula (I) es rotigotina.
- 10 13. Un procedimiento para preparar un compuesto de sal de fórmula (I), en el que el procedimiento comprende preparar el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, comprende además convertir el compuesto de fórmula (I) en una forma de sal.
14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la forma de sal es sal clorhidrato.