

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 519**

51 Int. Cl.:

**C07D 277/82** (2006.01)

**C07C 57/00** (2006.01)

**A61K 31/428** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2006 PCT/ES2006/000226**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.11.2006 WO06120268**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2006 E 06755330 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 1884514**

54 Título: **Procedimiento para la resolución de 2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol y compuestos intermedios**

30 Prioridad:

**09.05.2005 ES 200501103**

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

**13.10.2017**

73 Titular/es:

**CRYSTAL PHARMA S.A.U (100.0%)  
Parque Tecnológico de Boecillo, parcela 105A  
47151 Boecillo - Valladolid, ES**

72 Inventor/es:

**MARTÍN JUÁREZ, JORGE y  
SILVA GUIASOLA, LUIS OCTAVIO**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 637 519 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

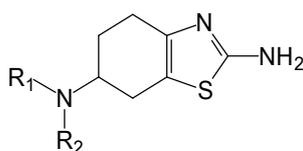
Procedimiento para la resolución de 2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol y compuestos intermedios

## Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la resolución o enriquecimiento en uno de sus enantiómeros de la mezcla racémica del compuesto (R,S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol, así como a compuestos intermedios útiles para llevar a cabo dicho procedimiento.

## Antecedentes de la invención

Los compuestos 4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazoles de fórmula general (A):



10 (A)

también referidos como 2-amino-6-(R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>)amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazoles, en los que R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo o aralquilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno, son conocidos como útiles agentes farmacológicos.

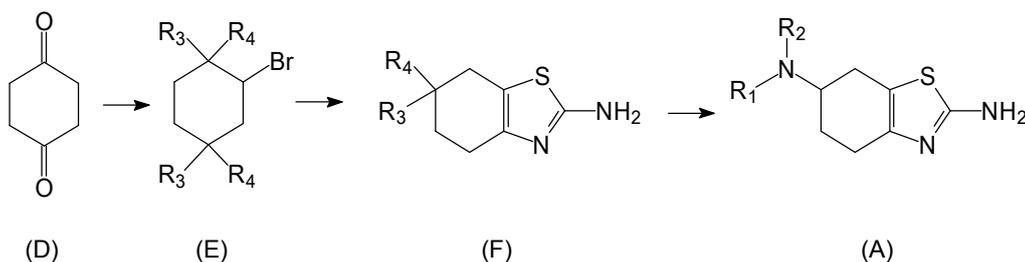
15 De entre estos compuestos cabe destacar el enantiómero S del 2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol, conocido como Pramipexol, el cual es un producto comercial con actividad agonista D-2 de la Dopamina. Este producto se comercializa en forma de dihidrocloruro para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia o la hipertensión, bajo diferentes marcas como por ejemplo Mirapexin®.

20 El 2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol se describe por primera vez en el documento EP 186087, así como otros compuestos relacionados y su uso. Dentro de la familia de patentes a la que pertenece existen otros documentos como US 4.731.374 y sus divisionales US 4.843.086 y US 4.886.812, ES 550235 y sus divisionales ES 556873, ES 556874 y ES 556875, que también describen compuestos análogos y procedimientos de obtención de los mismos.

25 Los compuestos de fórmula general (A) presentan un átomo de carbono asimétrico y pueden existir bien como formas enantioméricas puras o como mezclas de las mismas. Sin embargo, la actividad farmacológica de dichos compuestos es mucho mayor en una de sus formas enantioméricas, como por ejemplo ocurre con el Pramipexol que se comercializa como el isómero S(-) sustancialmente puro, dado que la actividad dopaminérgica de dicho isómero es dos veces mayor que la del isómero R(+). El estado de la técnica anteriormente mencionado, aunque reivindica los posibles enantiómeros, solamente permite la preparación del racemato según se desprende de los ejemplos descritos.

30 La primera referencia en la que se describe un procedimiento para la obtención de los distintos enantiómeros del 2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol es una publicación debida a Schneider y Mierau en el *J. Med. Chem.*, 1987, 30, 494. En dicha publicación no se resuelve directamente Pramipexol de la mezcla racémica sino de un precursor de éste, en concreto el compuesto (A) donde R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, que se hace reaccionar con el ácido L(+)-tartárico que actúa como agente de resolución. Después de la mencionada resolución, el Pramipexol ópticamente activo se prepara mediante una propilación en dos etapas del enantiómero puro del precursor diaminado, que comprende la reacción con anhídrido propiónico seguida de la reducción del intermedio propionilado. El valor del poder rotatorio descrito en esta publicación para el diclorhidrato de Pramipexol es de α<sub>D</sub><sup>20</sup> = -67,2° (c=1 CH<sub>3</sub>OH).

35 Por su parte, la patente ES 2187249 describe la obtención del compuesto de fórmula (A) enriquecido en el enantiómero deseado mediante una ruta sintética como la que se describe a continuación:

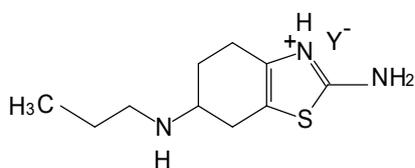


40 (D) (E) (F) (A)

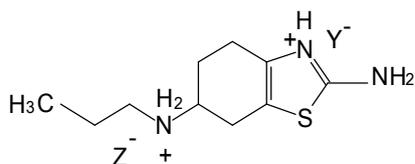
Este procedimiento comprende la monobromación selectiva de la ciclohexanodiona (D) en un disolvente alcohólico para producir el compuesto de fórmula (E) donde  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o cada uno representa un grupo alcoxi de 1-4 átomos de carbono o juntos forman un grupo  $C_2-C_5$  alquildioxi o un grupo oxo-; una condensación con una tiourea produce un compuesto de fórmula (F) y por último una reacción de dicho compuesto (F) con una amina adecuada bajo condiciones de aminación reductiva. Este método permite la producción de pramipexol sustancialmente enriquecido en el enantiómero deseado S(-) empleando un catalizador quiral para la aminación reductiva a propilamina o usando una amina quiral convertible a propilamina como reactivo en la aminación reductiva.

Asimismo, en el ejemplo 6 de esta patente se describe un procedimiento para la resolución de Pramipexol base racémico utilizando ácido L(+)-tartárico para obtener tartrato de Pramipexol y posteriormente diclorhidrato de Pramipexol. Los resultados obtenidos sin embargo, reflejan un valor del poder rotatorio de sólo  $\alpha_D = -48,8^\circ$  ( $c=1$ , MeOH), que no corresponde con un producto ópticamente puro a la vista de los precedentes mostrados, sino mas bien a una mezcla de enantiómeros enriquecida en el enantiómero (S).

La solicitud de patente WO 02/22591 describe un procedimiento para la resolución de Pramipexol que consiste, dado el carácter dibásico del Pramipexol, en formar una monosal intermedia de fórmula general:



donde Y es el anión monovalente derivado de un ácido seleccionado de entre clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, trifluorometansulfónico, bencenosulfónico, y p-toluensulfónico, y a continuación formar una disal de fórmula general:



donde Y se define como anteriormente y Z es el anión derivado de un ácido ópticamente activo seleccionado entre L-tartárico, di-*p*-toluoil-D-tartárico y dibenzoil-D-tartárico. En el procedimiento descrito se separan por cristalización las sales "mixtas" diastereoisoméricas. Los valores obtenidos de poder rotatorio en esta publicación para Pramipexol diclorhidrato son  $\alpha_D = -66,5^\circ$  ( $C=1$ ,  $CH_3OH$ ) (en el mejor de los casos, ver ejemplo 1-d).

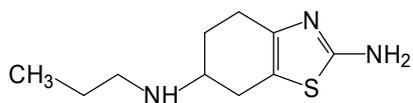
En este caso, aunque se consigue llegar a un producto de una mayor riqueza enantiomérica en el isómero (S) del Pramipexol, son necesarias la ejecución de varias etapas que complican y alargan el proceso, como es la formación inicial de una monosal del producto y su posterior aislamiento seguido a continuación de una segunda etapa que comprende la adición de un ácido ópticamente activo y por último son necesarias una o más etapas adicionales para conseguir obtener por recristalización diastereoselectiva una de las sales diastereoméricas que, por liberación posterior, proporcione el isómero adecuado.

Por otra parte, los valores obtenidos de poder rotatorio, aunque más satisfactorios que en el precedente anterior, no corresponden a un producto que cumpla los requisitos de alta pureza óptica necesarios para productos de actividad farmacológica como el Pramipexol.

Por lo tanto, a pesar de la existencia de procedimientos que permiten la resolución de Pramipexol racémico por cristalización fraccionada utilizando agentes de resolución clásicos como ácidos quirales tipo tartárico, di-*p*-toluoil-D-tartárico, mandélico, etc... en disolventes orgánicos, éstos conducen a compuestos de baja pureza óptica y escasa reproducibilidad. Por este motivo, existe una seria necesidad de desarrollar procedimientos alternativos que permitan la obtención de enantiómeros de elevada pureza óptica.

### Breve descripción de la invención

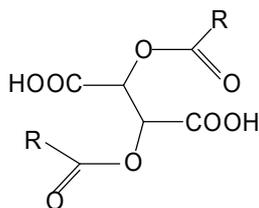
Un objeto de la presente invención lo constituye un procedimiento para la resolución en uno de los enantiómeros del racémico del compuesto de fórmula (I)



(I)

o para el enriquecimiento de una mezcla con cualquier exceso enantiomérico de dicho compuesto de fórmula (I), que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) reacción de dicho racémico, o de dicha mezcla con cualquier exceso enantiomérico del compuesto de fórmula (I), con cualquiera de los enantiómeros de un ácido quiral de fórmula (IV):

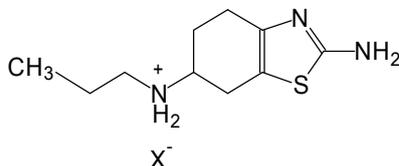


(IV)

donde R es fenilo o alquilfenilo monosustituido,

- 10 en una mezcla de un disolvente orgánico aprótico polar y agua; y

b) obtención, mediante cristalización o cristalización fraccionada de la mezcla de reacción de la etapa a), de una monosal diastereoisomérica ópticamente pura o de una monosal enriquecida en cualquiera de sus dos posibles formas diastereoisoméricas de fórmula general (V):



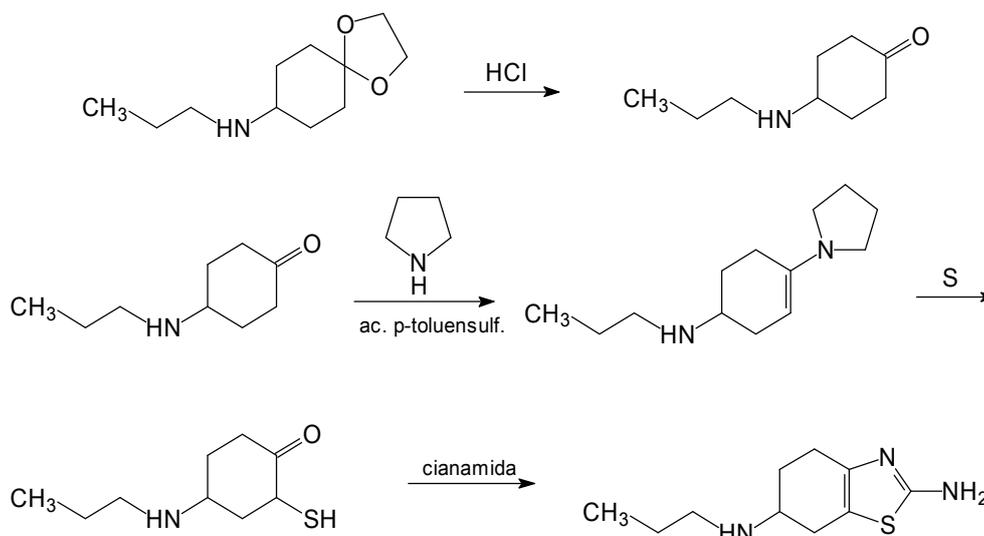
(V)

- 15 donde X es el anión correspondiente a la sal del ácido quiral de fórmula (IV).  
 Otro objeto de la presente invención se refiere a las sales diastereoisoméricas de fórmula (V), que constituyen los compuestos intermedios útiles para llevar a cabo el procedimiento descrito en la presente invención. En un aspecto preferente dichas monosales son: (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (R)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol; (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol; (-)-di-*p*-toluoil-L-tartrato de (R)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol y (-)-di-*p*-toluoil-L-tartrato de (S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol.

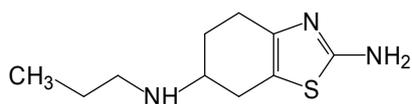
### Descripción detallada de la invención

- 25 La presente invención describe un nuevo procedimiento efectivo y simple para la resolución en uno de los enantiómeros del racémico del compuesto 2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol o para el enriquecimiento de una mezcla con cualquier exceso enantiomérico de dicho compuesto mediante cristalización fraccionada de nuevos intermedios que corresponden con sales diastereoisoméricas puras o enriquecidas en uno de sus dos posibles diastereoisómeros.

- 30 El compuesto base racémico empleado como material de partida para la resolución propuesta en este documento se puede obtener por un procedimiento como el descrito en la solicitud española P200401559 que presenta el siguiente esquema de síntesis:



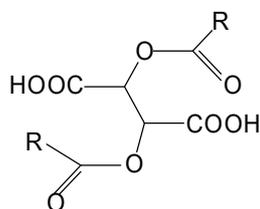
La resolución de 2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol de fórmula (I):



5

(I)

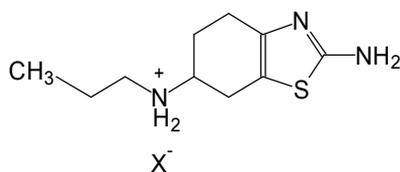
se lleva a cabo mediante la reacción del racémico o cualquier mezcla de enantiómeros del compuesto (I) con ácidos quirales ópticamente puros de fórmula general (IV):



(IV)

10 donde R es fenilo o alquilfenilo monosustituido,

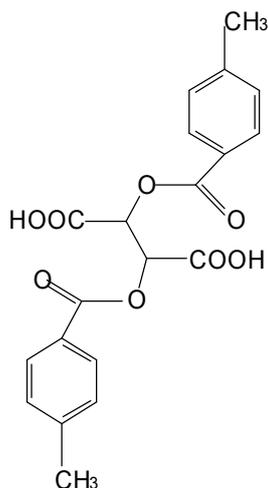
en una mezcla de un disolvente orgánico aprótico polar y agua. De esta manera, se obtienen sales de fórmula (V):



(V)

15 donde X es el anión de la sal del ácido quiral de fórmula (IV), que mediante cristalización fraccionada se separa en sus sales diastereoisoméricas puras o enriquecidas en uno de los dos diastereoisómeros posibles.

En una realización preferente de la invención los ácidos quirales ópticamente puros son los dos posibles enantiómeros del ácido di-*p*-toluilitártárico de fórmula:



es decir, ácido (+)-di-*p*-toluoil-D-tartárico y ácido (-)-di-*p*-toluoil-L-tartárico.

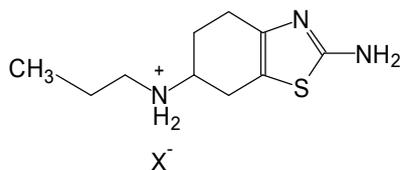
La formación de las sales diastereoisoméricas a partir de mezclas racémicas del compuesto de fórmula (I) con cualquiera de los enantiómeros del ácido di-*p*-toluoil-tartárico presenta diferentes resultados dependiendo del disolvente que se elija en lo que concierne a la pureza óptica obtenida. Como disolventes orgánicos pueden emplearse alcoholes o disolventes polares apróticos. No obstante, se ha observado que cuando se prueban mezclas de disolventes orgánicos convencionales (alcoholes, acetona, acetonitrilo) con agua los resultados mejoran.

Una realización particular de la presente invención es el empleo de mezcla dimetilformamida/agua como medio para la resolución o el enriquecimiento de las sales diastereoisoméricas descritas anteriormente.

Las mezclas dimetilformamida/agua aportan selectividad a la hora de aislar cualquiera de las sales posibles, alta pureza enantiomérica, reproducibilidad y buenos rendimientos. De forma particular, en una resolución y posterior purificación se consiguen sales lo suficientemente puras como para obtener Pramipexol diclorhidrato con pureza óptica adecuada para su comercialización. Otra de las ventajas encontradas en la utilización de dimetilformamida/agua como medio de cristalización para estas sales consiste en que dependiendo de la relación dimetilformamida/agua se puede aislar cualquiera de los diastereoisómeros posibles utilizando únicamente un ácido quiral.

Así, en una variante del procedimiento, si se utiliza ácido (+)-di-*p*-toluoil-D-tartárico y una mezcla racémica del compuesto (I), o una mezcla con cualquier exceso enantiomérico, y mezclas dimetilformamida/agua en las que el contenido en agua es inferior al 5% v/v se obtiene mayoritariamente la sal diastereoisomérica (+,+) del di-*p*-toluoil-D-tartrato del compuesto (R)-I. En otra variante del procedimiento, si se utiliza ácido (+)-di-*p*-toluoil-D-tartárico y una mezcla racémica del compuesto (I), o una mezcla con cualquier exceso enantiomérico, y mezclas dimetilformamida/agua en las que el contenido en agua es superior al 5% v/v e inferior al 40% v/v se obtiene mayoritariamente la sal diastereoisomérica (+,-) del di-*p*-toluoil-D-tartrato del compuesto (S)-I. En otra variante del procedimiento, si se utiliza ácido (-)-di-*p*-toluoil-L-tartárico y una mezcla racémica del compuesto (I), o una mezcla con cualquier exceso enantiomérico, y mezclas dimetilformamida/agua en las que el contenido en agua es inferior al 20% se obtiene mayoritariamente la sal diastereoisomérica (-,+), del di-*p*-toluoil-L-tartrato del compuesto (R)-I. En otra variante del procedimiento, si se utiliza ácido (-)-di-*p*-toluoil-L-tartárico y una mezcla racémica del compuesto (I), o una mezcla con cualquier exceso enantiomérico, y mezclas dimetilformamida / agua en las que el contenido en agua es superior al 40% e inferior al 55% se obtiene mayoritariamente la sal diastereoisomérica (-,-) del di-*p*-toluoil-L-tartrato del compuesto (S)-I.

Dependiendo de la elección del enantiómero del ácido di-*p*-toluoil-tartárico y de la mezcla dimetilformamida/agua, se separaría en una primera cristalización una de las dos posibles monosales diastereoisoméricas de forma mayoritaria, quedando disuelta en las aguas madres la otra monosal diastereoisomérica, que podría aislarse con una pureza aún mayor. Así, otro aspecto de la presente invención se refiere a una etapa adicional de aislamiento de la otra monosal diastereoisomérica ópticamente pura o de una monosal enriquecida en la otra forma diastereoisomérica de fórmula general (V):



(V)

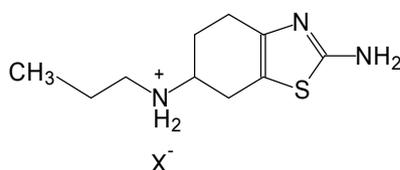
donde X es como ya se ha definido previamente. Esta etapa adicional de aislamiento de la otra monosal comprende la adición de agua a las aguas madres generadas al aislar la primera monosal para ocasionar la precipitación de la referida otra monosal.

5

Las sales obtenidas en cualquiera de los casos anteriormente descritos se pueden purificar, con el objeto de aumentar su pureza óptica, por simple resuspensión o recristalización en una mezcla adecuadamente elegida de dimetilformamida/agua.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a las sales diastereoisómicamente puras o enriquecidas en uno de los dos posibles diastereoisómeros de fórmula (V):

10



(V)

donde X es el definido previamente, y donde la liberación de la base libre de dicha sal de fórmula general (V) da lugar a (S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol o (R)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol con un poder rotatorio absoluto de al menos 65,5 (c=1,0, metanol).

15

En un aspecto preferente, dichas sales son (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (R)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzoimidazol, (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzoimidazol, (-)-di-*p*-toluoil-L-tartrato de (R)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzoimidazol y (-)-di-*p*-toluoil-L-tartrato de (S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzoimidazol.

Una vez obtenida la sal deseada con la pureza óptica adecuada, ésta se transforma en el correspondiente enantiómero del compuesto (I) diclorhidrato con el poder rotatorio requerido comercialmente mediante tratamiento con diclorometano y una disolución de carbonato sódico. A la base resultante de evaporar el disolvente orgánico después del correspondiente secado se le mide el poder rotatorio en una disolución de 10 mg/mL en metanol (c=1,0 metanol).

Este procedimiento anteriormente descrito permite resolver la mezcla racémica del compuesto de fórmula (I) obteniendo cualquiera de los dos enantiómeros sin necesidad de aislar monosales intermedias. Los rendimientos y la pureza óptica de los productos obtenidos, la sencillez de las operaciones y la reproducibilidad del proceso le confieren asequibilidad desde el punto de vista industrial.

Los siguientes ejemplos se dan solo como una ilustración adicional de la invención, no deben tomarse como una definición de los límites de la invención.

### Ejemplos

Ejemplos de síntesis

Ejemplo 1

#### Síntesis de N,N-4-oxociclohexil-n-propil-amina

Sobre una disolución de 4-n-propilaminociclohexanona etilencetal (157 g, 0,85 mol) en agua (470 mL) se adiciona HCl 10% (78 mL). La disolución se calienta a 95°C-100°C en atmósfera inerte durante 3 horas. Una vez finalizada la reacción se ajusta el pH a 13-14 con NaOH 50% y la fase acuosa se extrae varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl y el disolvente se elimina a vacío. Se obtienen 84 g (99%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,85 (t, 3H), 1,44 (sx, 2H), 1,53-1,64 (m, 2H), 1,98-2,70 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,36-2,44(m, 2H), 2,50-2,56 (dd, 2H), 2,84-2,90 (m, 1H) ppm.

40

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 12,02 (CH<sub>3</sub>), 23,64, 32,28 (2C), 38,81 (2C), 49,64, 54,09 (CH), 211,83 (C=O) ppm.

#### Ejemplo 2

##### Síntesis de Pramipexol base

5 Sobre una disolución de N,N-4-oxociclohexil-n-propil-amina (133 g, 0,86 mol) en diisopropiléter (2,7 L) se adiciona pirrolidina (300 g, 355 mL, 4,25 mol) y ácido p-toluensulfónico·H<sub>2</sub>O (3,23 g, 0,017 mol). La mezcla de reacción se agita a 40°C durante 2 horas. A continuación, se añade MgSO<sub>4</sub> anhidro (400 g) y se agita durante otras 10 horas.

10 Transcurrido este tiempo la suspensión se filtra y se lava el sólido con diisopropiléter (200 mL). El disolvente se elimina a presión reducida. Una vez eliminado el disolvente se adiciona MeOH (270 mL). Sobre la disolución se adiciona azufre (32,9 g, 1,2 mol), agitando durante 1 hora. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfría a 0°C-5°C y sobre la misma se adiciona una disolución de cianamida (36,5 g, 0,87 mol) en MeOH (180 mL). La mezcla de reacción se mantiene a 0°C-5°C durante 3 horas y transcurrido este tiempo se deja que alcance temperatura ambiente (20°C-22°C), manteniendo estas condiciones durante otras 10 horas.

La mezcla de reacción se enfría a 0°C-5°C y se agita en estas condiciones durante 2 horas. La suspensión resultante se filtra obteniéndose 139 g (77%) de pramipexol base con un pureza del 98,5% (HPLC).

#### 15 Ejemplos de resolución

##### Ejemplo 3a (comparativo)

##### Obtención de (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (S)-Pramipexol (metanol/agua)

20 A una disolución de 5,48 g (14,18 mmol) de ácido (+)-di-*p*-toluoil-D-tartárico en 75 mL de mezcla de metanol/agua (8/2) calentada a 55-60°C se le añaden, manteniendo el intervalo de temperatura, una disolución de 3,0 g (14,18 mmol) de (R,S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol (Pramipexol base racémico) disueltos en 15 mL de mezcla de metanol/agua (8/2). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se mantiene la suspensión durante al menos 60 minutos con agitación. Se separan los cristales formados por filtración y se lavan los mismos con mezcla de metanol/agua (8/2). Se seca el sólido resultante hasta peso constante y se obtienen una vez seco 4,0 g de di-*p*-toluoil-D-tartrato de (S)-Pramipexol (rendimiento 47,1 %).

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO): 0,87 (t, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,2 (s, 6H), 2,7 (t, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,9 (sa, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).

##### Ejemplo 3b (comparativo)

##### Liberación de (S)- Pramipexol base

30 2,0 g (3,34 mmol) de (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (S)-Pramipexol se agitan en 40 mL de disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 7,5 % p/v y 60 mL de diclorometano hasta total disolución. Se decantan y se separan las fases y la fase orgánica inferior se lava con 10 mL de agua. La fase orgánica resultante después de la correspondiente decantación se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra a vacío hasta residuo. El residuo resultante se seca a 40°C y vacío hasta peso constante. Se obtienen 0,42 g (2,0 mmol, Rdto. 59,9%) de (S)-Pramipexol base con un poder rotatorio α<sub>D</sub> = - 43,0° (c = 1,0 metanol).

##### Ejemplo 4

##### 35 Obtención de (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (R)-Pramipexol (DMF 97,5 / agua 2,5)

40 9,14 g (23,66 mmol) de ácido (+)-di-*p*-toluoil-D-tartárico se disuelven en 200 mL de dimetilformamida/agua (97,5/2,5) y se calienta la disolución a 45-50°C. A continuación, se añaden 5 g (23,66 mmol) de (R,S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol (Pramipexol base racémico) y se agita hasta disolución. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se agita en estas condiciones durante una noche. Se filtran los cristales obtenidos y se lavan con mezcla dimetilformamida/agua (97,5/2,5). Se seca el producto hasta peso constante y se obtienen 5,15 g (8,61 mmol, Rdto. 36,4%). Se libera el (R)-Pramipexol base como se indica en el ejemplo 3b y se determina el poder rotatorio siendo α<sub>D</sub> = 76,6° (c = 1,0 metanol).

##### Ejemplo 5

##### Obtención de (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (R)-Pramipexol.

45 5,15 g (8,61 mmol) de di-*p*-toluoil-D-tartrato de (R)-Pramipexol (α<sub>D</sub> = 76,6 c = 1,0 metanol para la base liberada) se recristalizan en 50 mL de dimetilformamida/agua (98/2). Se obtienen una vez secos 3,86 g del compuesto del título. El poder rotatorio para la base libre es α<sub>D</sub> = 89,9° (c = 1,0 metanol).

Punto de fusión: 175,2-176,3° C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO): 0,87 (t, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,2 (s, 6H), 2,7 (t, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,9 (sa, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).

#### Ejemplo 6

##### Obtención de (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (S)-Pramipexol (DMF 92,5 / Agua 7,5)

5 9,14 g (23,66 mmol) de ácido (+)-di-*p*-toluoil-D-tartárico se disuelven en 200 mL de dimetilformamida/agua (92,5/7,5) y se calienta la disolución a 45-50°C. A continuación, se añaden 5 g (23,66 mmol) de (R,S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol (Pramipexol base racémico) y se agita hasta disolución. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se agita en estas condiciones durante una noche. Se filtran los cristales obtenidos y se lavan con mezcla dimetilformamida/agua (97,5/2,5). Se seca el producto hasta peso constante y se obtienen 5,37 g (8,98 mmol, Rdto. 37,94%). Se libera el (S)-Pramipexol base como se indica en el ejemplo 3b y se determina el poder rotatorio siendo  $\alpha_D = -65,5^\circ$  (c = 1,0 metanol).

#### Ejemplo 7

##### Obtención de (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (R)-Pramipexol.

15 19,14 g (23,66 mmol) de ácido (+)-di-*p*-toluoil-D-tartárico se disuelven en 200 mL de dimetilformamida/agua (98/2) a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 5 g (23,66 mmol) de (R,S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol (Pramipexol base racémico) y se agita hasta disolución. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se filtran los cristales obtenidos lavándose con mezcla dimetilformamida/agua (97,5/2,5). Se seca el producto hasta peso constante y se obtienen 5,38 g (9,00 mmol, Rdto. 47,0%). Se libera el (R)-Pramipexol base como se indica en el ejemplo 3b y se determina el poder rotatorio siendo  $\alpha_D = 66,7^\circ$  (c = 1,0 metanol).

#### Ejemplo 8

##### Obtención de (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (S)-Pramipexol

25 A las aguas madres resultantes de la filtración del ejemplo anterior se le añaden 15,6 mL de agua y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se filtran los cristales obtenidos y se lavan con mezcla de dimetilformamida/agua (9/1). Se seca el producto hasta peso constante obteniéndose 5,1 g (8,53 mmol, Rdto. 36,1%) del compuesto del título que una vez liberada la base como en los casos anteriores presenta un poder rotatorio de  $\alpha_D = -82,6^\circ$  (c = 1,0 metanol).

#### Ejemplo 9

##### Obtención de (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (S)-Pramipexol.

30 5,1 g (8,53 mmol) de (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (S)-Pramipexol ( $\alpha_D = -82,6^\circ$ , c = 1,0 metanol para la base liberada) se recristalizan en 51 mL de dimetilformamida/agua (92,5/7,5). Se obtienen una vez secos 4,40 g del compuesto del título. El poder rotatorio para la base libre es  $\alpha_D = -90,6$  (c = 1,0 metanol).

Punto de fusión: 175,2 – 176,3°C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO): 0,87 (t, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,2 (s, 6H), 2,7 (t, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,9 (sa, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).

#### Ejemplo 10

##### Obtención de (-)-di-*p*-toluoil-L-tartrato de (R)-Pramipexol.

40 9,14 g (23,66 mmol) de ácido (-)-di-*p*-toluoil-L-tartárico se disuelven en 200 mL de dimetilformamida/agua (95/5) a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 5 g (23,66 mmol) de (R,S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol (Pramipexol base racémico) y se agita hasta disolución. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se filtran los cristales obtenidos lavándose con mezcla dimetilformamida/agua (95/5). Se seca el producto hasta peso constante y se obtienen 6,12 g (10,3 mmol, Rdto. 43,2%). Se libera el Pramipexol base como se indica en el ejemplo 3 y se determina el poder rotatorio siendo  $\alpha_D = 74,6^\circ$  (c = 1,0 metanol).

El sólido resultante se recristaliza en 60 mL de mezcla de dimetilformamida (DMF)/agua (95/5), se obtiene el compuesto de título con un valor del poder rotatorio para la base  $\alpha_D = 89,8^\circ$  (c = 1,0 metanol).

Punto de fusión: 164,6 – 166,3° C.

45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO): 0,87 (t, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,2 (s, 6H), 2,7 (t, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,9 (sa, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).

#### Ejemplo 11

##### (-)-di-*p*-toluoil-L-tartrato de (S)-Pramipexol

5 A las aguas madres resultantes de la filtración del ejemplo anterior (ejemplo 10) se le añaden 36,0 mL de agua y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se filtran los cristales obtenidos y se lavan con mezcla de DMF/agua (75/25). Se obtienen 9,55 g húmedos de compuesto crudo que se resuspende dos veces en 50 mL de una mezcla DMF/agua (75/25). Los cristales obtenidos por filtración se secan a vacío hasta peso constante. Se obtienen 5,2 g (8,7 mmol, Rdto. 36,7%) del compuesto del título que una vez liberada la base como en los casos anteriores presenta un poder rotatorio de  $\alpha_D = -91,0^\circ$  (c = 1,0 metanol).

Punto de fusión: 177,3 – 179,2°C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO): 0,87 (t, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,2 (s, 6H), 2,7 (t, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,9 (sa, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).

Ejemplo de síntesis

10 Ejemplo 12

Síntesis de (S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol diclorhidrato. Pramipexol diclorhidrato

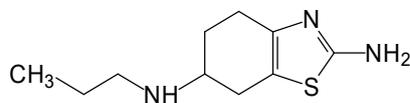
15 4,40 g (7,36 mmol) de (+)-di-p-toluoil-D-tartrato de (S)-Pramipexol se disuelven en 88 mL de disolución  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 7,5% y 132 mL de diclorometano, se decantan las fases y la fase orgánica inferior se lava con 22 mL de agua desionizada. Se decantan las fases y la fase orgánica resultante se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra a vacío hasta residuo. El residuo resultante se disuelve en 22 mL de metanol y se borbotea sobre la disolución HCl (gas) hasta que el pH de la misma esté comprendido entre 2,5 y 3,8. Se destila a vacío hasta un volumen interior de 12 mL y se agita la suspensión a 0°C. Se filtran los cristales, se lavan con metanol y se secan en estufa hasta peso constante. Se obtienen 1,32 g (4,64 mmol, Rdto. 63,1%) del compuesto del título.  $\alpha_D = -66,5^\circ$  (c = 1,0 metanol).

Punto de fusión: 274 – 284°C.

20

## REIVINDICACIONES

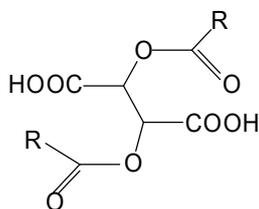
1. Procedimiento para la resolución en uno de los enantiómeros del racémico del compuesto de fórmula (I)



(I)

- 5 o para el enriquecimiento de una mezcla con cualquier exceso enantiomérico de dicho compuesto de fórmula (I), que comprende las siguientes etapas:

- a) reacción de dicho racémico, o de dicha mezcla con cualquier exceso enantiomérico del compuesto de fórmula (I), con cualquiera de los enantiómeros de un ácido quiral de fórmula (IV):



(IV)

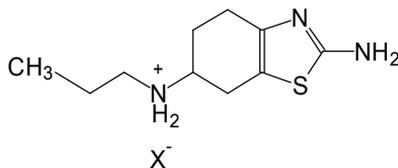
10

donde R es fenilo o alquilfenilo monosustituido,

en una mezcla de disolvente aprótico polar y agua; y

15

- b) obtención, mediante cristalización o cristalización fraccionada de la mezcla de reacción de la etapa a), de una monosal diastereoisomérica ópticamente pura o de una monosal enriquecida en cualquiera de sus dos posibles formas diastereoisoméricas de fórmula general (V):



(V)

donde X es el anión de la sal del ácido quiral de fórmula (IV).

20

2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el ácido quiral de fórmula (IV) es el ácido (+)-di-*p*-toluoil-D-tartárico.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el ácido quiral de fórmula (IV) es el ácido (-)-di-*p*-toluoil-L-tartárico.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el disolvente es una mezcla de dimetilformamida y agua.

25

5. Procedimiento según la reivindicación 4, para el aislamiento de un sólido enriquecido en la sal diastereoisomérica (+,+) del (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (R)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol en el que el compuesto de fórmula (IV) es el ácido (+)-di-*p*-toluoil-D-tartárico y el contenido de agua del disolvente es inferior al 5% (v/v).

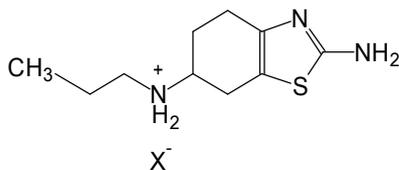
30

6. Procedimiento según la reivindicación 4, para el aislamiento de un sólido enriquecido en la sal diastereoisomérica (+,-) del (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol en el que el compuesto de fórmula (IV) es el ácido (+)-di-*p*-toluoil-D-tartárico y el contenido de agua del disolvente es superior al 5% e inferior al 40% (v/v).

7. Procedimiento según la reivindicación 4, para el aislamiento de un sólido enriquecido en la sal diastereoisomérica (-,+) del (-)-di-*p*-toluoil-L-tartrato de (R)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-

tetrahidrobenzotiazol en el que el compuesto de fórmula (IV) es el ácido (-)-di-*p*-toluoil-L-tartárico y el contenido de agua del disolvente es inferior al 20% (v/v).

8. Procedimiento según la reivindicación 4, para el aislamiento de un sólido enriquecido en la sal diastereoisomérica (-,-) del (-)-di-*p*-toluoil-L-tartrato de (S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol en el que el compuesto de fórmula (IV) es el ácido (-)-di-*p*-toluoil-L-tartárico y el contenido de agua del disolvente es superior al 40% e inferior al 55% (v/v).
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 ó 7, que comprende una etapa adicional de aislamiento de la otra monosal diastereoisomérica ópticamente pura o de una monosal enriquecida en la otra forma diastereoisomérica de fórmula general (V):



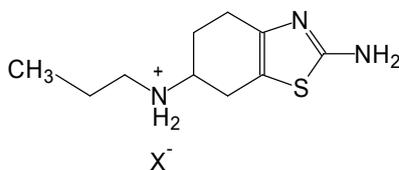
10

(V)

donde X es el anión de la sal del ácido quiral de fórmula (IV).

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la etapa adicional de aislamiento de la otra monosal comprende la adición de agua a las aguas madres, generadas al aislar la primera monosal, para ocasionar la precipitación de la referida otra monosal.
11. Una sal diastereoisomérica ópticamente pura o enriquecida en cualquiera de sus dos posibles formas diastereoisoméricas de fórmula general (V):

15



20

(V)

donde X es el definido anteriormente, y donde la liberación de la base libre de dicha sal de fórmula general (V) da lugar a (S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol o (R)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol con un poder rotatorio absoluto de al menos 65,5 (c=1,0, metanol).

12. Una sal según la reivindicación 11, seleccionada entre:
- (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (R)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol;
- (+)-di-*p*-toluoil-D-tartrato de (S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol;
- (-)-di-*p*-toluoil-L-tartrato de (R)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol; y
- (-)-di-*p*-toluoil-L-tartrato de (S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol.

25