

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 901**

51 Int. Cl.:

B01J 25/02 (2006.01)

C07D 471/20 (2006.01)

C07D 491/22 (2006.01)

C07D 495/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2015** **E 15200025 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017** **EP 3034505**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de benzofuroquinolicinas sustituidas espirocíclicas**

30 Prioridad:

16.12.2014 FI 20146104

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

14.11.2017

73 Titular/es:

VETCARE OY (100.0%)
P.O. Box 99
24101 Salo, FI

72 Inventor/es:

FORSMAN, JONAS y
KALLATSA, OUTI

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 641 901 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

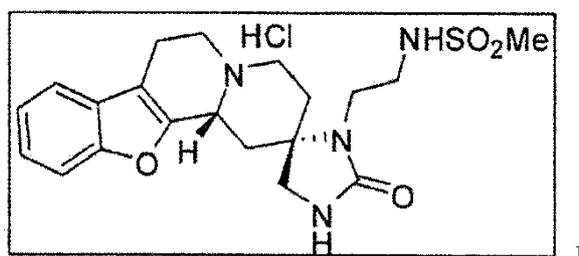
Procedimiento para la fabricación de benzofuroquinolicinas sustituidas espirocíclicas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la fabricación de benzofuroquinolicinas sustituidas espirocíclicas. Particularmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida.

10 **Antecedentes de la invención**

El compuesto N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida es un antagonista de receptores adrenérgicos α_2 selectivo de acción periférica, conocido también por los códigos MK-467 y L-659.066. Presenta la siguiente fórmula química I, en forma de clorhidrato.



I

Se han propuesto diversos procedimientos en la técnica para la fabricación del compuesto N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida.

El documento EP 0259092 da a conocer un procedimiento de cinco etapas en el que, en la primera etapa, se hace reaccionar acetiletildiamina con cloruro de metanosulfonyl para obtener 2-metanosulfonylaminoetilacetamida. En la segunda etapa, se trata la 2-metanosulfonylaminoetilacetamida con ácido clorhídrico para obtener 2-(aminoetil)metanosulfonamida. En la tercera etapa, se deja reaccionar la (12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolicina-2-ona con 2-(aminoetil)metanosulfonamida y a continuación se lleva a cabo un tratamiento con cianofosfonato de dietilo para obtener el producto intermedio (2R,12bS)-2-ciano-2-(2-metanosulfonamidoetil)amino-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolicina. En la cuarta etapa, se reduce la (2R,12bS)-2-ciano-2-(2-metanosulfonamidoetil)amino-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolicina utilizando hidruro de litio y aluminio para obtener el producto intermedio (2R,12bS)-2-aminometil-2-(2-metanosulfonamidoetil)amino-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolicina, que se trata en la quinta etapa con 1,1'-carbonyldiimidazol para obtener el producto N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida, que se convierte en el correspondiente clorhidrato. Se obtuvo el material de partida (12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolicina-2-ona a partir del compuesto racémico correspondiente utilizando ácido L-tartárico acilado, tal como ácido di-para-toluidoil-L-tartárico. Este procedimiento del documento EP 0259092 contiene diversas etapas, y muchas de ellas no son adecuadas para la fabricación a escala industrial. Los métodos cromatográficos utilizados para la purificación no se consideran métodos apropiados para la fabricación a gran escala. En la tercera etapa, la aminocianación se lleva a cabo utilizando cianofosfonato de dietilo, con lo que se forman grandes cantidades de sales y es necesario adoptar medidas complejas para aislar el compuesto intermedio que se forma, con lo que las pérdidas suelen ser aproximadamente del 15%, o incluso mayores, y se forman impurezas. Además, las sales se consideran residuos problemáticos, costosos de eliminar. Además, la reacción es lenta, suele durar aproximadamente 3 días, lo que provoca un aumento del diastereómero no deseado y hace disminuir el rendimiento. El cianofosfonato de dietilo es un reactivo caro y de baja disponibilidad. La utilización de hidruro de litio y aluminio en la reducción de la cuarta etapa es peligrosa e inadecuada para la escala industrial.

La patente US nº 4.942.235 describe un procedimiento mejorado en el que (2R,12bS)-2-ciano-2-(2-metanosulfonamidoetil)amino-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzo[b]furo[2,3-a]quinolicina, el producto intermedio obtenido en la tercera etapa del procedimiento del documento EP 0259092, se deja reaccionar inicialmente con 1,1'-carbonyldiimidazol en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno para obtener (2R,12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-[2,3-metilsulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinil]-2H-benzofuro[2,3-a]quinolicina-2-carbonitrilo, que se reduce con hidrógeno en presencia de níquel Raney, obteniéndose N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)metanosulfonamida, que se convierte en el correspondiente clorhidrato con una mezcla de cloruro de acetilo y metanol.

Existe una necesidad evidente de un procedimiento mejorado para la fabricación de benzofuroquinolicinas sustituidas espirocíclicas, particularmente N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida.

5

Características de la invención

Un objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer un procedimiento mejorado para la fabricación de benzofuroquinolicinas sustituidas espirocíclicas, particularmente N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida.

10

Otro objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer un procedimiento mejorado para la fabricación de benzofuroquinolicinas sustituidas espirocíclicas, particularmente N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida, que sea adecuado para la fabricación a escala industrial.

15

Otro objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer un procedimiento mejorado para la fabricación de benzofuroquinolicinas sustituidas espirocíclicas, particularmente N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida, en el que se puede evitar la utilización de cianofosfonato de dietilo.

20

La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida de fórmula I, que comprende las etapas en las que, en la primera etapa, (S)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2H-benzofuro[2,3-a]quinolicina-2-ona de fórmula II y N-(2-aminoetil)metanosulfonamida de fórmula III se ponen en contacto en un disolvente orgánico con cianuro de trimetilsililo en presencia de un agente que puede capturar moléculas de agua, a lo que sigue la adición de cloruro de hidrógeno para obtener diclorhidrato de (2R,12bS)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzofuro[2,3-a]quinolicina-2-il)-amino]etil]metanosulfonamida, en la segunda etapa, el diclorhidrato de (2R,12bS)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzofuro[2,3-a]quinolicina-2-il)-amino]etil]metanosulfonamida se pone en contacto con 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente orgánico en presencia de un aceptor de cloruro de hidrógeno para obtener (2R,12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-[2,3-metilsulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinil]-2H-benzofuro[2,3-a]quinolicina-2-carbonitrilo, y, en la tercera etapa, el (2R,12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-[2,3-metilsulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinil]-2H-benzofuro[2,3-a]quinolicina-2-carbonitrilo se pone en contacto con hidrógeno en metanol como disolvente en presencia de catalizador de níquel Raney y metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio para obtener N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida.

25

30

35

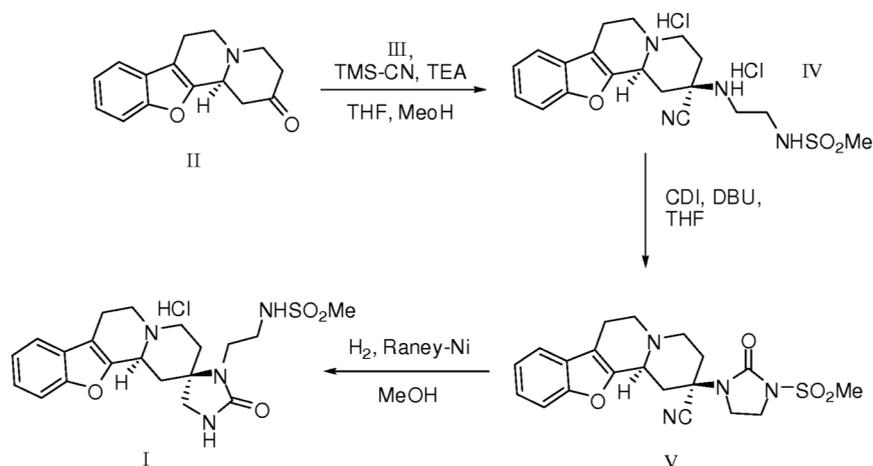
Particularmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida, en el que, en la primera etapa, la etapa de aminocianación se lleva a cabo utilizando cianuro de trimetilsililo.

40

El procedimiento de la presente invención se describe en el siguiente esquema ilustrativo 1.

Ruta sintética

45



Esquema 1

En las reivindicaciones adjuntas se indican características de la presente invención.

Definiciones

5 En la presente memoria, la expresión “un agente que puede capturar moléculas de agua” se refiere a compuestos que se utilizan para eliminar el agua de los disolventes, típicamente necesarios en reacciones químicas que no toleran el agua.

10 En la presente memoria, la expresión “aceptor de cloruro de hidrógeno” se refiere a una base que puede capturar cloruro de hidrógeno, preferentemente una amina terciaria.

Breve descripción de los dibujos

15 La figura 1 presenta un cromatograma típico del primer compuesto intermedio, diclorhidrato de (2R,12bS)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzofuro-[2,3-a]quinolicina-2-il)-amino]-etil]metanosulfonamida (compuesto IV).

20 La figura 2 presenta un espectro de ¹H-RMN típico del segundo producto intermedio, (2R,12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-[2,3-metilsulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinil]-2H-benzofuro[2,3-a]-quinolicina-2-carbonitrilo (compuesto V).

25 La figura 3 representa un cromatograma de HPLC típico del segundo compuesto intermedio, (2R,12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-[2,3-metilsulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinil]-2H-benzofuro[2,3-a]-quinolicina-2-carbonitrilo (compuesto V).

La figura 4 representa un cromatograma de HPLC típico del producto final, N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)-etil)-metanosulfonamida.

Descripción detallada de la invención

30 Sorprendentemente, se descubrió que se pueden lograr ventajas significativas con el procedimiento de la presente invención para la fabricación de N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida, siendo dichas ventajas, por ejemplo, rendimientos mejorados o menores cantidades de impurezas y, además, el procedimiento es adecuado para la fabricación a escala industrial. En el procedimiento, la etapa de aminocianación se lleva a cabo sin utilizar cianofosfonato de dietilo y se pueden evitar los problemas relacionados con el mismo.

40 El procedimiento de la presente invención para la fabricación de N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida de fórmula I comprende las etapas en las que, en la primera etapa, (S)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolicina-2-ona de fórmula II y N-(2-aminoetil)metanosulfonamida de fórmula III se ponen en contacto en un disolvente orgánico con cianuro de trimetilsililo en presencia de un agente que puede capturar moléculas de agua, a lo que sigue la adición de cloruro de hidrógeno para obtener diclorhidrato de (2R,12bS)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzofuro-[2,3-a]quinolicina-2-il)-amino]etil]metanosulfonamida, en la segunda etapa, el diclorhidrato de (2R,12bS)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzofuro-[2,3-a]quinolicina-2-il)-amino]-etil]metanosulfonamida se pone en contacto con 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente orgánico en presencia de un aceptor de cloruro de hidrógeno para obtener (2R,12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-[2,3-metilsulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinil]-2H-benzofuro[2,3-a]quinolicina-2-carbonitrilo, y, en la tercera etapa, el (2R,12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-[2,3-metilsulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinil]-2H-benzofuro[2,3-a]quinolicina-2-carbonitrilo se pone en contacto con hidrógeno en metanol como disolvente en presencia de catalizador de níquel Raney y metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio para obtener N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida.

55 La N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable, preferentemente el clorhidrato, utilizando métodos convencionales conocidos.

Primera etapa:

60 La primera etapa del procedimiento de la presente invención es una etapa de aminocianación, en la que se deja reaccionar (S)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolicina-2-ona (compuesto II) con N-(2-aminoetil)metanosulfonamida (compuesto III) en presencia de un agente que puede capturar moléculas de agua, obteniéndose una imina que, a continuación, reacciona con cianuro de trimetilsililo para dar α-aminonitrilo, que se trata con cloruro de hidrógeno para obtener diclorhidrato de (2R,12bS)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzofuro-[2,3-a]quinolicina-2-il)-amino]-etil]metano-sulfonamida (compuesto IV).

En la reacción de formación de la imina se forma agua, que invierte rápidamente la reacción. El agua se captura con el agente que puede capturar moléculas de agua.

5 La reacción de cianación es muy rápida y produce casi exclusivamente el diastereómero deseado. Sin embargo, el producto de reacción se epimeriza fácilmente y forma una mezcla de equilibrio de los dos diastereómeros.

10 En la primera etapa, el disolvente orgánico se selecciona de entre el grupo que comprende acetonitrilo, diclorometano, metanol, etanol, tetrahidrofurano (THF) y mezclas de los mismos. Opcionalmente se puede añadir al disolvente una base orgánica, preferentemente trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, típicamente en exceso, de forma adecuada en una cantidad de aproximadamente 1,5 eq, para aumentar la solubilidad del compuesto III. Preferentemente se utiliza THF, opcionalmente con trietilamina.

15 El agente que puede capturar moléculas de agua se selecciona de entre un grupo que comprende sulfato de sodio, sulfato de magnesio, carbonato de potasio, que se utilizan típicamente en una cantidad de aproximadamente 3,5 eq, y tamices moleculares.

La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 10-50°C, preferentemente de 20-35°C, a presión atmosférica normal.

20 Una vez completada la reacción, los sólidos se separan de una fracción líquida y la fracción líquida se trata con cloruro de hidrógeno, con lo que se precipita el primer compuesto intermedio (compuesto IV), diclorhidrato de (2R,12bS)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzofuro-[2,3-a]quinolicina-2-il)-amino]-etil]metanosulfonamida. Este puede utilizarse como tal directamente en la segunda etapa o se puede secar, convenientemente a una temperatura de 30-45°C. Preferentemente, se utiliza como tal directamente y de inmediato en la segunda etapa.
25 El producto intermedio precipitado se aísla utilizando métodos conocidos en este campo, tales como filtración, centrifugación, etc.

30 Según una forma de realización, se añade el material de partida (S)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolicina-2-ona, adecuadamente en una cantidad de aproximadamente 1 eq, a una mezcla de reacción que contiene N-(2-aminoetil)metanosulfonamida. La mezcla de reacción se agita y a continuación se añade un exceso, de forma adecuada aproximadamente 1,2 eq, de cianuro de trimetilsililo. El tiempo de reacción es típicamente de 0,1-2 horas, tras lo cual se eliminan los sólidos y se continúa el tratamiento inmediatamente.

35 Según una forma de realización, la fracción líquida (filtrado y lavados) se enfría y se añade (aproximadamente 3 equivalentes) solución de cloruro de hidrógeno-THF (adecuadamente, al 20-30% de HCl) a la solución. La precipitación del primer compuesto intermedio en forma de clorhidrato mejora la pureza del compuesto intermedio, así como la relación diastereomérica.

40 Preferentemente, el pH de la mezcla de reacción de la primera etapa se mantiene por debajo de 2 tras la adición de cloruro de hidrógeno a la mezcla de reacción, con lo que se mejora la estabilidad del diclorhidrato de (2R,12bS)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzofuro-[2,3-a]quinolicina-2-il)-amino]-etil]-metanosulfonamida.

45 Según una forma de realización, el material de partida (S)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolicina-2-ona (1 eq) se disuelve en un disolvente seleccionado entre acetonitrilo, diclorometano, metanol, etanol, tetrahidrofurano (THF) y mezclas de los mismos, preferentemente THF. A continuación se añaden a la solución trietilamina (1,5 eq), sulfato de sodio, sulfato de magnesio o carbonato de potasio (3,5 eq) o tamiz molecular y metanol o etanol. La temperatura de la solución se ajusta al intervalo 20-35°C, preferentemente a 25-33°C, y se añade N-(2-aminoetil)metanosulfonamida (1 eq). La mezcla de reacción se agita a una temperatura de 20-35°C, preferentemente de 25-33°C, durante 30-40 minutos, tras lo cual se añade cianuro de trimetilsililo (1,2 eq). La mezcla se agita a 20-35°C. Una vez completada la reacción (se consume el material de partida (S)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolicina-2-ona), la mezcla de reacción se enfría a -5-+5°C. La solución fría se filtra y la torta de filtración sólida se lava con un disolvente frío, tal como THF. El filtrado y las aguas de lavado se enfrían hasta -5-+5°C y se añade lentamente solución de cloruro de hidrógeno-THF (3 eq, 20-30% de HCl) a la solución a la vez que se mantiene la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla se agita a -5-+5°C y se controla el pH. Si el pH no es inferior a 2, se añade más solución de cloruro de hidrógeno-THF. El primer producto intermedio, diclorhidrato de (2R,12bS)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzofuro-[2,3-a]quinolicina-2-il)-amino]-etil]metanosulfonamida, se precipita, se filtra y se lava dos veces con THF frío. Se puede secar (al vacío y a 30-45°C) o se puede utilizar directamente en la segunda etapa.

60 En la primera etapa, los rendimientos son típicamente de 74-85%.

Segunda etapa

65 En la segunda etapa, el primer producto intermedio diclorhidrato de (2R,12bS)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzofuro-[2,3-a]quinolicina-2-il)-amino]-etil]metanosulfonamida (compuesto IV) reacciona con 1,1'-carbonildiimidazol en presencia de un aceptor de cloruro de hidrógeno, por lo que se forma una carbamida

cíclica, el segundo compuesto intermedio (2R,12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-[2,3-metilsulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinil]-2H-benzofuro[2,3-a]quinolicina-2-carbonitrilo (compuesto V).

El 1,1'-carbonildiimidazol se utiliza en exceso molar, típicamente en un exceso de entre 3 y 5 veces.

El aceptor de cloruro de hidrógeno se selecciona adecuadamente entre 1,8-diazabicyclo[2,3-a]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, [1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, N,N,N',N'-tetrametil-1,8-naftaleno; preferentemente, se utiliza 1,8-diazabicyclo[2,3-a]undec-7-eno.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo que comprende diclorometano, THF, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y combinaciones de los mismos.

La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 10-35°C, preferentemente de 15-30°C, a presión atmosférica normal.

Una vez completada la reacción, típicamente tras 0,5-10 horas, la mezcla de reacción se lava con agua y salmuera y se separa una fase orgánica.

Según una forma de realización, la fase orgánica se trata con carbón activado y el segundo producto intermedio (compuesto V) se cristaliza a partir de un disolvente orgánico apolar, adecuadamente heptano. El producto intermedio cristalino se seca adecuadamente. El tratamiento con carbón activado mejora significativamente la siguiente etapa de cristalización.

Preferentemente, se añade el 1,1'-carbonildiimidazol tras el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, con lo que puede evitarse la descomposición provocada por la (2R,12bS)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobenzofuro-[2,3-a]quinolicina-2-il)-amino]etil]metanosulfonamida.

El rendimiento de la segunda etapa es típicamente del 75-85%.

Tercera etapa:

En la tercera etapa del procedimiento, el grupo nitrilo del segundo producto intermedio (2R,12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-[2,3-metilsulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinil]-2H-benzofuro[2,3-a]quinolicina-2-carbonitrilo (compuesto V) se reduce a un grupo amina primaria, formándose un producto intermedio que experimenta una reciclación espontánea y forma el producto final N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida (compuesto I).

La tercera etapa se lleva a cabo en presencia de metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, utilizándose preferentemente solución de metóxido de sodio.

La tercera etapa se lleva a cabo a una temperatura de 45-66°C, preferentemente a 55-60°C.

La tercera etapa se lleva a cabo a una presión de hidrógeno de 1-10 bar, preferentemente de 2-5 bar.

El catalizador de níquel Raney se añade preferentemente en forma de suspensión acuosa a la mezcla de reacción, preferentemente en forma de suspensión al 40-60% en peso.

Tras completarse la reacción, típicamente tras 3-20 horas, se separa una fracción líquida y se somete a un tratamiento por el que se obtiene el producto N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida.

Preferentemente, el producto N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro-[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida se convierte en su sal farmacéuticamente aceptable, preferentemente clorhidrato. Convenientemente, el producto se disuelve en THF y a continuación se añade solución de cloruro de hidrógeno-isopropanol, formándose el producto clorhidrato de N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro-[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida. Tras el tratamiento, se obtiene un polvo seco.

Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable de N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro-[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida, preferentemente el clorhidrato, se recrystaliza para eliminar las impurezas, tales como el diastereómero no deseado. Preferentemente, la recrystalización se lleva a cabo utilizando metanol.

El rendimiento de la tercera etapa es típicamente del 65-75%. La pureza del producto final es típicamente del 99,8-100%.

Los materiales de partida (S)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolicina-2-ona (compuesto II) y N-(2-aminoetil)metanosulfonamida (compuesto III) se pueden obtener por los métodos descritos en las patentes US nº 4.942.235, US nº 4.831.035 y el documento EP 0259092.

- 5 El procedimiento de la presente invención presenta diversas ventajas. Se puede evitar la utilización de cianofosfonato de dietilo, que es costoso y tiene poca disponibilidad, con lo que también puede evitarse la formación de sales de fosfonato, así como los tiempos de reacción largos y las medidas complejas para aislar el producto intermedio.
- 10 El cianuro de trimetilsililo es un compuesto fácilmente disponible y económico. La reacción con cianuro de trimetilsililo es muy rápida, con lo que pueden formarse cantidades muy bajas del diastereómero no deseado, mejoran los rendimientos y el aislamiento del producto intermedio es sencillo. La eliminación de los residuos de cianuro de trimetilsililo es más sencilla que la de las sales de fosfonato.
- 15 De este modo se mejoran también el rendimiento total del procedimiento de la presente invención y la pureza del producto final.

Ejemplos

- 20 A continuación se describe la presente invención mediante los siguientes ejemplos y haciendo referencia a los dibujos.

Ejemplo 1

- 25 Primera etapa: Fabricación de diclorhidrato de (2R,12bS)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobencofuro-[2,3-a]quinolicina-2-il)-amino]etil]metanosulfonamida (IV) a escala de laboratorio

- Se disolvieron 20 g (0,083 mol) de (S)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolicina-2-ona en 1.500 ml de THF y a continuación se añadieron a la solución 16,8 ml (0,124 mol) de trietilamina, 41,3 g (0,291 mol) de sulfato de sodio y 300 ml de metanol. La temperatura de la solución se ajustó a 30°C y se añadieron 21,7 g (0,124 mol) de N-(2-aminoetil)-metanosulfonamida. La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 30 min, y a continuación se añadieron 9,7 g (0,099 mol) de cianuro de trimetilsililo. La mezcla se agitó a 30°C y se realizó un seguimiento de la reacción mediante GC. Cuando se consumió toda la (S)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolicina-2-ona, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ± 5°C. La reacción duró típicamente 1-1,5 h tras la adición de cianuro de trimetilsililo. La solución fría se filtró para eliminar el sulfato de sodio, que se lavó con 100 ml de THF frío. El filtrado y aguas de lavado combinados se enfriaron a 0 ± 5°C y se añadieron lentamente a la solución 3 equivalentes de solución de cloruro de hidrógeno-THF al 20% en peso (0,249 mol) a la vez que se mantenía la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla se agitó durante 5-10 min a 0 ± 5°C y se midió el pH para asegurar que la solución era ácida (pH 1-2). El producto se filtró y se lavó dos veces con 100 ml de THF frío. El producto se secó al vacío a 30°C hasta el día siguiente. El rendimiento estuvo comprendido típicamente dentro del intervalo 75-85%.

Ejemplo 2

- 45 Primera etapa: Fabricación de diclorhidrato de (2R,12bS)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobencofuro-[2,3-a]quinolicina-2-il)-amino]etil]metanosulfonamida (IV) a gran escala

- Se cargaron en el reactor los materiales de partida, 5,0 kg (20,7 mol) de (S)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolicina-2-ona, 10,0 kg (70,4 mol) de sulfato de sodio y 366 kg de THF, y a continuación se añadieron 3,1 kg (30,6 mol) de trietilamina y 56 kg de metanol. La temperatura de la solución se elevó a 25°C, tras lo cual se cargaron en el reactor 5,4 kg (30,9 mol) de N-(2-aminoetil)metanosulfonamida. La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 30 minutos antes de la adición de 2,5 kg (25,2 mol) de cianuro de trimetilsililo y 19 kg de metanol. La reacción se dejó proseguir a 30°C durante 1 hora. Tras la compleción, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se filtró. A la solución fría se le añadieron 9,4 kg de una solución de cloruro de hidrógeno/THF al 24%. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y se midió el pH para comprobar que fuera inferior a 2. El producto se filtró y se lavó dos veces con 19 kg de THF frío. El producto húmedo filtrado se usó como tal en la segunda etapa.

- 60 En la figura 1 se muestra un cromatograma típico de diclorhidrato de (2R,12bS)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12b-hexahidrobencofuro-[2,3-a]quinolicina-2-il)-amino]-etil]metanosulfonamida (RT 5,67 min), obtenido en la primera etapa. Como puede observarse en el cromatograma, el compuesto no es muy estable, sino que se descompone rápidamente para volver a producir (S)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2H-benzo[b]furo[2,3-a]quinolicina-2-ona (RT 3,63 min) durante el análisis.

Ejemplo 3Segunda etapa: Fabricación de (2R,12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2-[3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidinil]-2H-benzofuro[2,3-a]quinolicina-2-carbonitrilo (V)

5 Se disolvieron 21,8 g (0,134 mol) de 1,1'-carbonildiimidazol en 620 ml de diclorometano y el recipiente de reacción se lavó con una corriente suave de nitrógeno. Se añadieron a la solución 20,6 ml (0,138 mol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y 31 g (0,067 mol) de diclorhidrato de (2R,12bS)-[2-[(ciano1,3,4,6,7,12b-hexahidrobencofuro-[2,3-a]quinolicina-2-il)-amino]-etil]-metanosulfonamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se llevó a cabo un seguimiento por HPLC. 0>Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se lavó dos veces con agua (200 ml) y dos veces con salmuera (100 ml), tras lo cual se separaron las capas y la capa orgánica se trató con 1,5 g de carbón activado (Norit® SX1) a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el carbón se lavó con 50 ml de diclorometano. La solución del producto se concentró a la mitad de su masa y su temperatura se ajustó a 30°C. Se añadió lentamente heptano (130 ml) a la solución concentrada con agitación constante. La solución se sembró con una pequeña cantidad de (2R,12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2-[3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidinil]-2H-benzofuro[2,3-a]quinolicina-2-carbonitrilo, a lo que siguió una adición lenta de otros 800 ml de heptano (el tiempo total de adición de heptano fue de aproximadamente 6 h). La mezcla se enfrió a 0-5°C y se agitó durante 1-2 h. Los cristales se filtraron y se lavaron con 280 ml de heptano. El producto se secó al vacío a 40°C hasta el día siguiente. El rendimiento estuvo comprendido típicamente dentro del intervalo de 80-85% y la pureza por HPLC fue del 94-98%.

En la figura 2 se representa un espectro de ¹H-RMN típico del (2R,12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2-[3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidinil]-2H-benzofuro[2,3-a]quinolicina-2-carbonitrilo obtenido. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,52-7,58 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,54-3,68 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,05-3,19 (m, 3H), 2,60-2,77 (m, 4H), 2,42-2,47 (dd, 1H, J = 12,9, 2,3 Hz), 2,04-2,14 (dt, 1H, J = 12,8, 4,3 Hz), 1,89 (t, 1H, J = 12,8 Hz).

En la figura 3 se representa un cromatograma de HPLC típico del (2R,12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2-[3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidinil]-2H-benzofuro[2,3-a]quinolicina-2-carbonitrilo, (RT 7,21 min) y una pureza del 97,1%.

Ejemplo 4Tercera etapa: Fabricación de clorhidrato de N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida

Se disolvieron 2 g (0,005 mol) de (2R,12bS)-1,3,4,6,7,12b-hexahidro-2-[3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidinil]-2H-benzofuro[2,3-a]quinolicina-2-carbonitrilo en 200 ml de metanol y se añadieron 1,9 ml (0,010 mol) de metilato de sodio al 30% a la solución, tras lo cual el reactor se lavó con nitrógeno. Se añadieron 3 g (150% en peso) de catalizador de níquel Raney a la solución en forma de suspensión acuosa al 50%. El reactor se vació y se lavó tres veces con hidrógeno gaseoso antes de ajustar finalmente la presión de hidrógeno a 2,5-3 bar. La mezcla de reacción se calentó a 55-60°C y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se hubo completado. Se llevó a cabo un seguimiento de la reacción por HPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se liberó la presión de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración en una corriente suave de nitrógeno y se lavó con 100 ml de metanol. El filtrado y el metanol utilizado para lavar el catalizador combinados se concentraron hasta casi sequedad. El residuo se disolvió en 100 ml de diclorometano y se lavó con 24 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó y se concentró hasta casi sequedad, tras lo cual el residuo se disolvió en 30 ml de THF. La solución se calentó a 40°C y se añadieron gota a gota 3,5 g (2 eq) de una solución de cloruro de hidrógeno-isopropanol al 10% con agitación constante. La mezcla se agitó a 40°C durante 0,5-1 h y luego se enfrió a 0-5°C y se agitó durante 0,5-1 h adicionales. El producto se filtró y se lavó dos veces con 5 ml de THF frío. El producto clorhidrato de N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidin]-3'-il)etil)-metanosulfonamida se secó al vacío a 50°C hasta el día siguiente. El rendimiento fue de aproximadamente el 80%.

Recristalización de clorhidrato de N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida

Se disolvieron 20 g (0,044 mol) de clorhidrato de N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida en 1.700 ml de metanol a reflujo. La solución caliente se filtró y se concentró por destilación a presión atmosférica hasta eliminar el 70% del metanol. Tras la destilación, la solución se enfrió hasta 5°C durante 8 horas y a continuación se agitó a 5°C durante 3 horas. El producto se filtró y se lavó dos veces con 25 ml de metanol frío. El producto se secó al vacío utilizando una rampa de calentamiento de 50°C a 100°C y después se molió. El rendimiento de recristalización fue típicamente del 70%. En la figura 4 se muestra el cromatograma de HPLC del producto final, clorhidrato de N-(2-((2R,12bS)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-

metanosulfonamida, donde la pureza fue del 100%.

Ejemplo 5

5 Fabricación del material de partida clorhidrato de N-(2-aminoetil)metanosulfonamida

Se disolvieron 40 g (0,392 mol) de N-(2-aminoetil)acetamida y 59,4 g (0,587 mol) de trietilamina en 600 ml de diclorometano. La solución se enfrió a 0... + 5°C, y a continuación se añadieron 67,2 g (0,587 mol) de cloruro de metanosulfonilo durante un período de 1-1,5 h con agitación continua, a la vez que se mantenía una temperatura no superior a +5°C durante la adición. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otras 3 horas a la vez que se dejaba que la temperatura aumentara hasta la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. Se añadió diclorometano saturado con amoníaco (2.000 ml) al residuo de evaporación y la mezcla se trituró durante 15-30 min a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo de evaporación se disolvió en ácido clorhídrico 6 M (980 ml). La solución se calentó a reflujo (aproximadamente 110°C) y se agitó a esta temperatura durante 2 h. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 60°C y luego se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo de evaporación se disolvió en 460 ml de metanol y se volvió a evaporar a sequedad para eliminar las trazas de agua. El residuo se disolvió en 460 ml adicionales de metanol y a continuación se añadieron 3 g de carbón activado (Norit® SX1). La mezcla se agitó durante 15 min a 30°C y se filtró. La solución de metanol se concentró hasta aproximadamente un tercio de su masa original. La cristalización se inició añadiendo 85 ml de diclorometano durante 1 h con agitación constante. La solución se sembró añadiendo aproximadamente 200 mg de material de sembrado clorhidrato de N-(2-aminoetil)metanosulfonamida. La solución se agitó durante 15 min, tras lo cual se continuó la adición lenta de diclorometano (1.600 ml) durante un período de 6 horas con agitación constante. La mezcla se enfrió a 5°C y se agitó a esta temperatura durante otras 3 horas. Los cristales se filtraron y se lavaron con 2 x 70 ml de acetona fría. El producto se secó al vacío a 30°C hasta el día siguiente. El rendimiento estuvo comprendido típicamente dentro del intervalo 70-80%.

La presente invención se ha descrito en la presente memoria haciendo referencia a unas formas de realización específicas. Sin embargo, resultará evidente para los expertos en la materia que la presente invención puede modificarse dentro de los límites de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la fabricación de *N*-(2-((2*R*,12*bS*)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12*b*-hexahidrospiro[benzofuro[2,3-
 5 a]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-metanosulfonamida, caracterizado por que el procedimiento comprende las etapas en las que,
- en la primera etapa, (*S*)-1,3,4,6,7,12*b*-hexahidro-2*H*-benzo[*b*]furo[2,3-*a*]quinolicina-2-ona de fórmula II y *N*-(2-
 10 aminoetil)metanosulfonamida de fórmula III se ponen en contacto con cianuro de trimetilsililo en presencia de un agente que puede capturar moléculas de agua, en un disolvente orgánico, seguido de la adición de cloruro de hidrógeno para obtener diclorhidrato de (2*R*,12*bS*)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12*b*-hexahidrobenzofuro-[2,3-
 a]quinolicina-2-il)-amino]etil]metanosulfonamida,
- en la segunda etapa el diclorhidrato de (2*R*,12*bS*)-[2-[(ciano-1,3,4,6,7,12*b*-hexahidrobenzofuro-[2,3-*a*]quinolicina-
 15 2-il)-amino]-etil]metanosulfonamida se pone en contacto con 1,1'-carbonildiimidazol en presencia de un aceptor de cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico para obtener (2*R*,12*bS*)-1,3,4,6,7,12*b*-hexahidro-[2,3-
 metilsulfonil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-2*H*-benzofuro[2,3-*a*]quinolicina-2-carbonitrilo, y
- en la tercera etapa el (2*R*,12*bS*)-1,3,4,6,7,12*b*-hexahidro-[2,3-metilsulfonil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-2*H*-
 20 benzofuro[2,3-*a*]quinolicina-2-carbonitrilo se pone en contacto con hidrógeno en presencia de catalizador de níquel Raney y metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio en disolvente de metanol para producir *N*-(2-
 ((2*R*,12*bS*)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12*b*-hexahidrospiro-[benzofuro[2,3-*a*]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)-
 metanosulfonamida.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que en la primera etapa el agente que puede
 25 capturar moléculas de agua se selecciona de entre un grupo que consiste en sulfato de sodio, sulfato de magnesio, carbonato de potasio y tamices moleculares.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que en la primera etapa el disolvente orgánico
 30 se selecciona de entre el grupo que consiste en acetonitrilo, diclorometano, metanol, etanol, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que en la primera etapa se
 añade trietilamina al disolvente.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que en la primera etapa la
 35 temperatura es 0 a 50°C, preferentemente a 20 a 35°C.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que en la primera etapa el pH
 40 se mantiene por debajo de 2 durante la adición de cloruro de hidrógeno.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que, en la segunda etapa el
 45 aceptor de cloruro de hidrógeno se selecciona de entre 1,8-diazabicyclo[2,3-*a*]undec-7-eno, 1,5-
 diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, [1,8-bis(dimetilamino)-naftaleno y *N,N,N',N'*-tetra-metil-1,8-naftaleno, siendo
 utilizado preferentemente el 1,8-diazabicyclo[2,3-*a*]undec-7-eno.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que en la segunda etapa la
 50 temperatura es de 10 a 35°C.
9. Procedimiento según la reivindicación 7 u 8, caracterizado por que en la segunda etapa, se añade 1,1'-
 carbonildiimidazol después del 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que la tercera etapa se lleva
 a cabo a una temperatura de 45 a 66°C, preferentemente a 55 a 60°C.
11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que la tercera etapa se
 55 lleva a cabo a una presión de hidrógeno de 1 a 10 bar, preferentemente 2 a 5 bar.
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que la *N*-(2-((2*R*,12*bS*)-2'-
 60 oxo-1,3,4,6,7,12*b*-hexahidrospiro[benzofuro-[2,3-*a*]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-il)etil)metanosulfonamida se
 convierte en su sal farmacéuticamente aceptable, preferentemente clorhidrato.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que la sal farmacéuticamente aceptable de *N*-(2-
 ((2*R*,12*bS*)-2'-oxo-1,3,4,6,7,12*b*-hexahidrospiro-[benzofuro-[2,3-*a*]quinolicina-2,4'-imidazolidina]-3'-
 65 il)etil)metanosulfonamida se recrystaliza utilizando metanol.

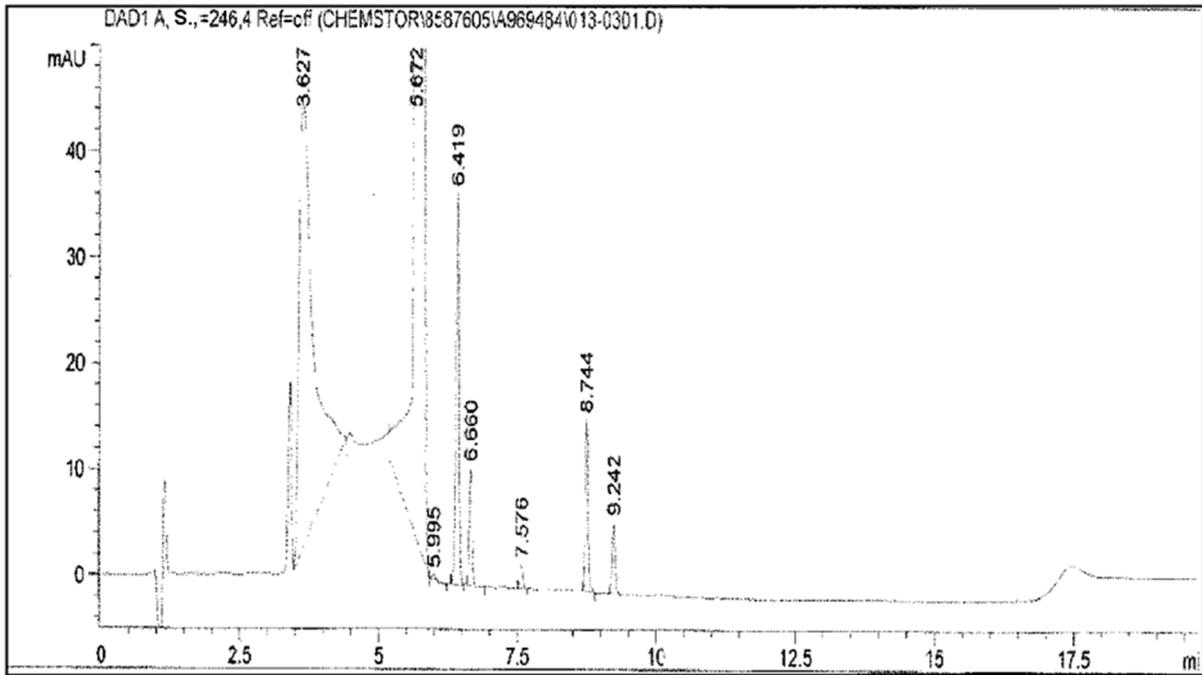


Fig. 1

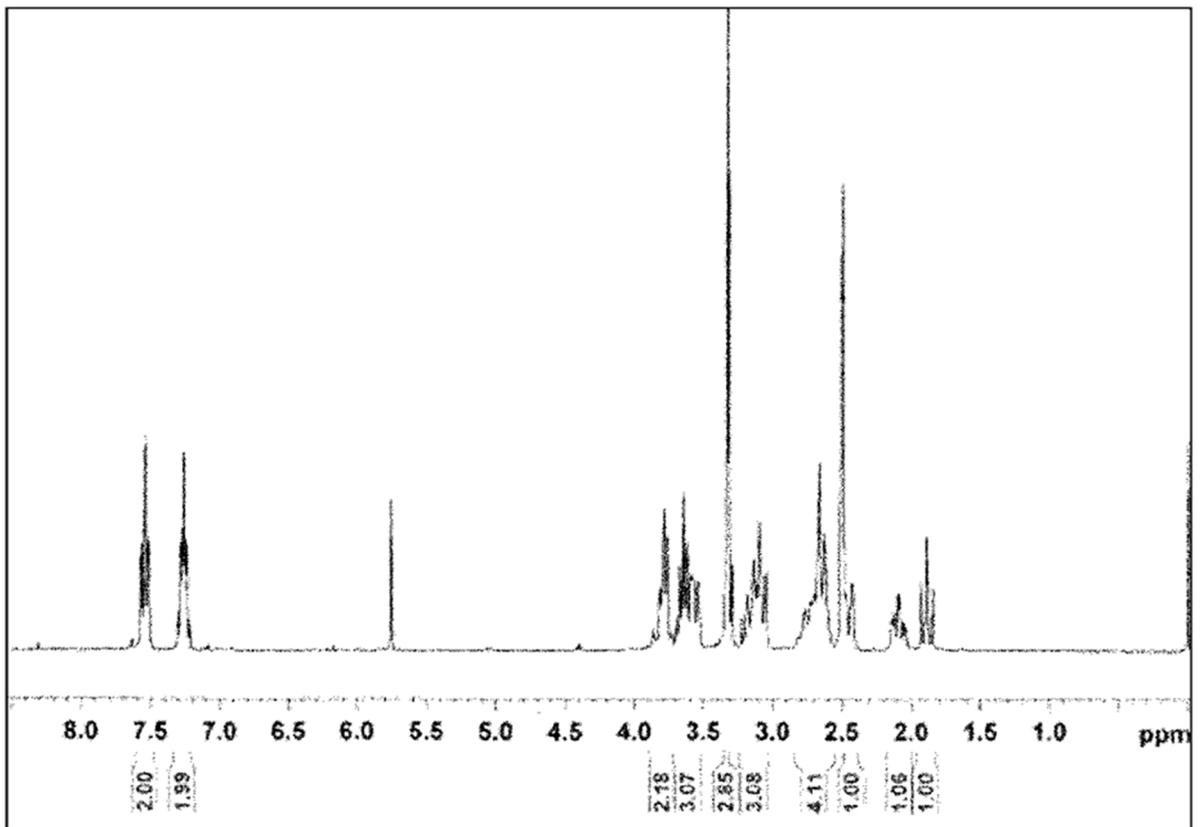


Fig. 2

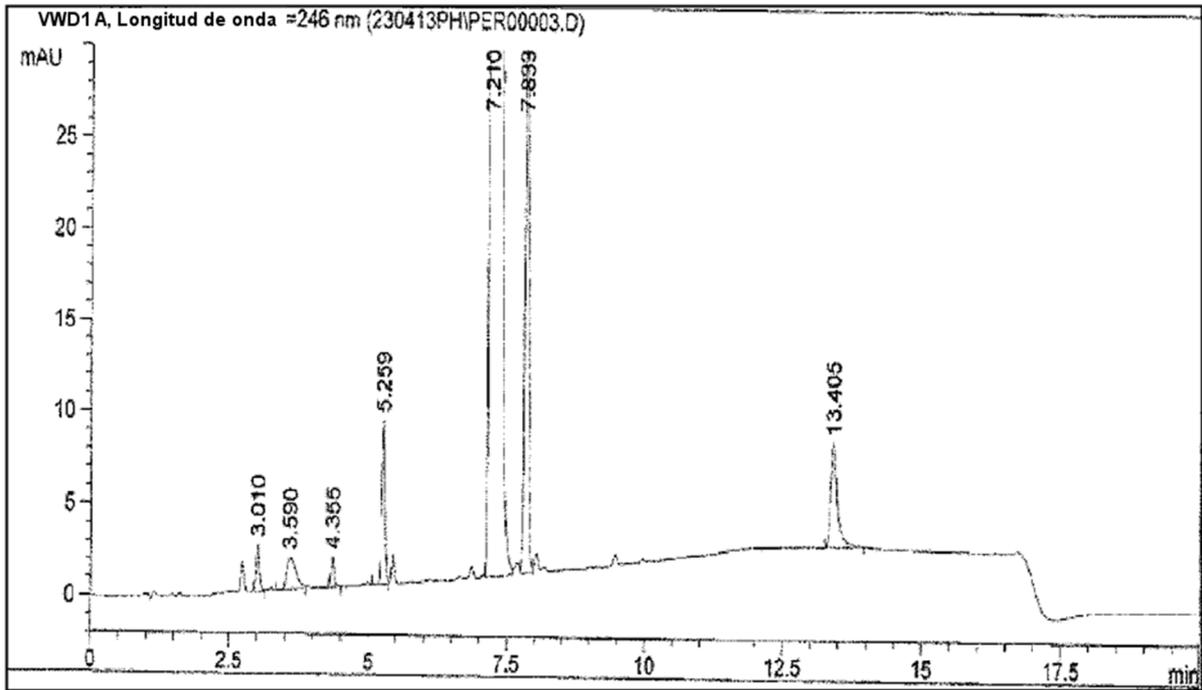


Fig. 3

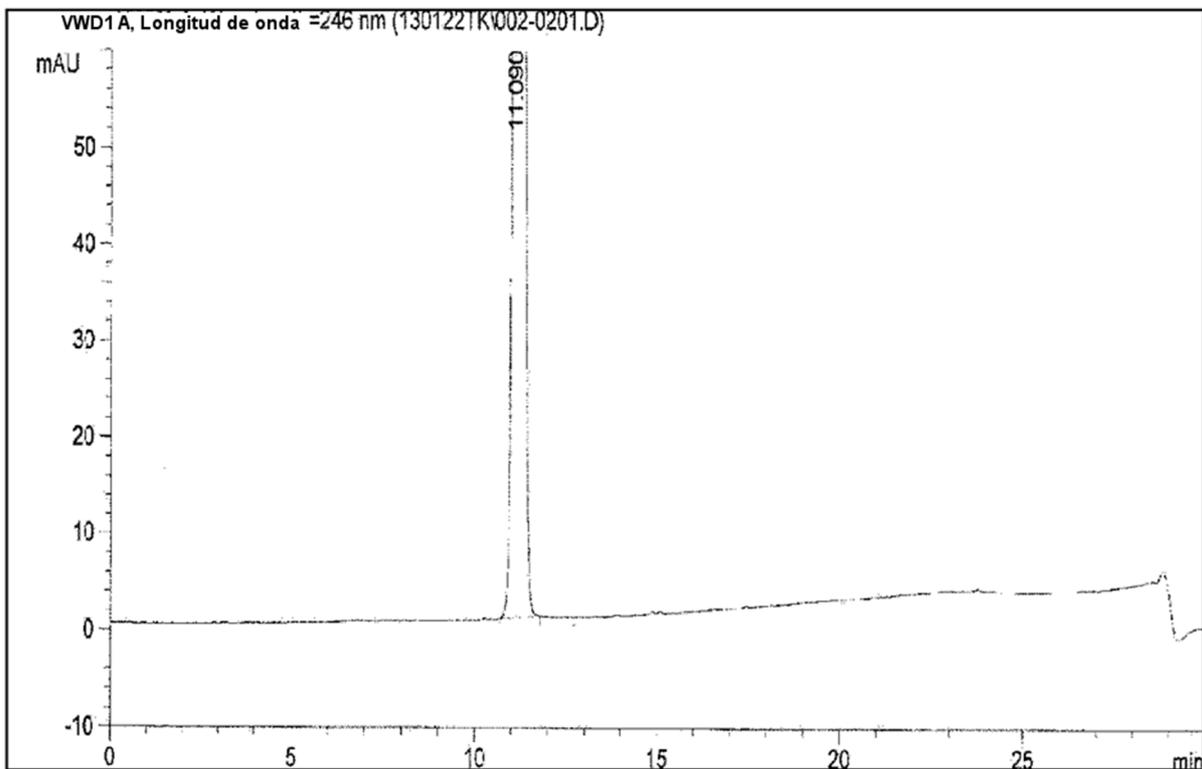


Fig. 4