

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 223**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2008 PCT/PT2008/000006**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2008 WO08094056**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2008 E 08712688 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2114927**

54 Título: **Procedimiento de preparación de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6, 8-difluorocroman-3-il)-1, 3-dihidroimidazol-2-tiona**

30 Prioridad:

**01.02.2007 GB 0701966**

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

**29.12.2017**

73 Titular/es:

**BIAL - PORTELA & CA., S.A. (100.0%)  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado, PT**

72 Inventor/es:

**SOARES DA SILVA, PATRÍCIO MANUEL VIEIRA  
ARAÚJO;  
BELIAEV, ALEXANDER y  
LEARMONTH, DAVID ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 648 223 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 de preparación de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6, 8-difluorocroman-3-il)-1, 3-dihidroimidazol-2-tiona

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6, 8-difluorocroman-3-il)-1, 3-dihidroimidazol-2-tiona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, especialmente la sal clorhidrato. La invención también se refiere a un procedimiento para preparar intermedios útiles en la formación de dicho compuesto y a los compuestos intermedios, *per se*.

El clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6, 8-difluorocroman-3-il)-1, 3-dihidroimidazol-2-tiona se describe en el documento WO2004/033447 y es útil como medicamento para el tratamiento de trastornos en los que una reducción de la hidroxilación de dopamina en noradrenalina es de beneficio terapéutico. Dichos trastornos incluyen trastornos cardiovasculares, por ejemplo, hipertensión e insuficiencia cardíaca crónica. Synthesis and Biological Evaluation of Novel, Peripherally selective Chromanyl Imidazolethione- Based Inhibitors of Dopamine  $\beta$ -Hydroxylase, Alexandre Beliaev y col., J. Med. Chem. 2006, 49, 1191-1197 desvela procedimientos para la síntesis de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6, 8-difluorocroman-3-il)-1, 3-dihidroimidazol-2-tiona.

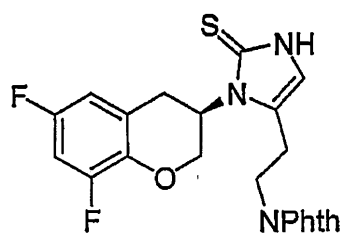
La presente divulgación proporciona un procedimiento para la fabricación de la forma A y la forma C del clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6, 8-difluorocroman-3-il)-1, 3-dihidroimidazol-2-tiona.

La forma cristalina A del clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6, 8-difluorocroman-3-il)-1, 3-dihidroimidazol-2-tiona tiene un patrón de XRPD con picos a 4,9, 8,3, 12,9, 15,0, 16,2, 19,8, 21,8, 22,9, 24,2 y  $26,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$ . El patrón de XRPD se muestra en la figura 1.

Además, la forma cristalina A del clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6, 8-difluorocroman-3-il)-1, 3-dihidroimidazol-2-tiona tiene picos FT-IR característicos de 3053,30, 2939,70, 1599,80, 1491,90, 1448,30, 1406,10, 1330,70, 1287,60, 1244,50, 1220,70, 1194,00, 1117,50, 1039,50, 985,50, 851,80, 747,00 y 713,70  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro de FT-IR se muestra en la figura 2.

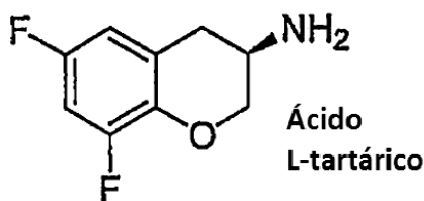
La forma cristalina C del clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6, 8-difluorocroman-3-il)-1, 3-dihidroimidazol-2-tiona tiene un patrón de XRPD con picos a 13,9, 15,3, 16,2, 16,7, 17,7, 18,1, 20,2, 21,0, 22,1, 24,2, 25,1 y  $25,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$ . El patrón de XRPD se muestra en la figura 3. Además, la forma cristalina C del clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6, 8-difluorocroman-3-il)-1, 3-dihidroimidazol-2-tiona tiene picos FT-IR característicos en 3041,70, 1596,50, 1492, 1403,40, 1333,80, 1290,90, 1220,2, 1173,20, 1117,4, 1078,10, 1033,4, 984,90, 845,2, 792,6, 750,1 y 713,20  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro de FT-IR se muestra en la figura 4.

De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula 14:



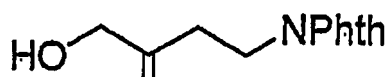
14

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 8:



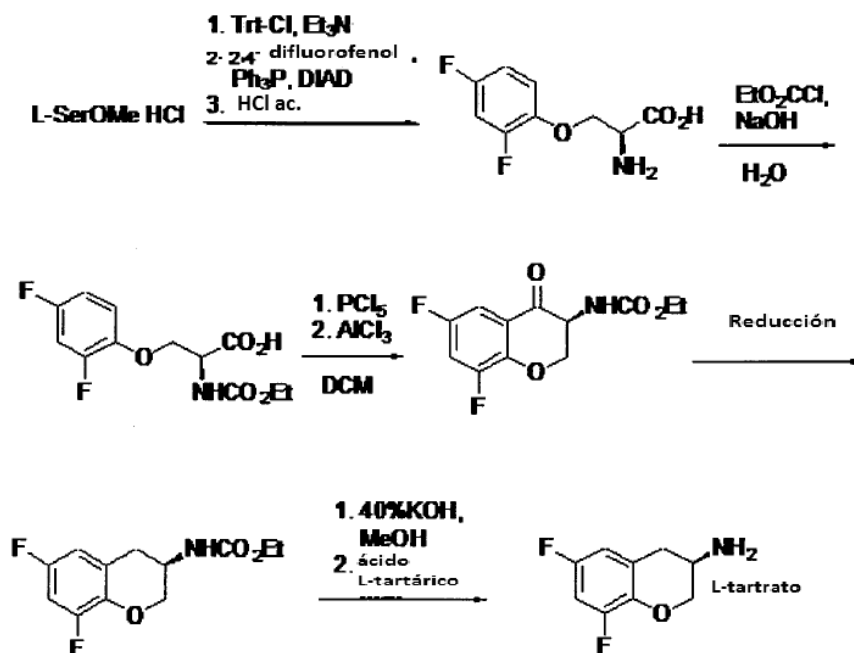
8

con un compuesto de fórmula 13:



y un tiocianato hidrosoluble y un ácido orgánico.

- 5 El compuesto 8 puede sintetizarse a partir de clorhidrato del éster metílico de L-serina mediante condensación de su derivado de N-tritilo con 2, 4-difluorofenol en condiciones de Mitsunobu, seguido de desprotección, etoxicarbonilación del aminoácido resultante, ciclado de Friedel-Crafts de derivado N-prottegido y reducción de la etoxicarbonilaminocetona. La hidrólisis alcalina del carbamato de etilo da 8:



- 10 Un procedimiento para producir el compuesto de fórmula 13 se describe en Gall y Kamdar (1981) J. Org. Chem. 46, 1575-1585.

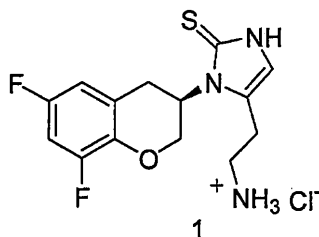
Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 105 °C a 110 °C.

El tiocianato hidrosoluble puede ser un tiocianato de metal alcalino, preferentemente tiocianato de potasio.

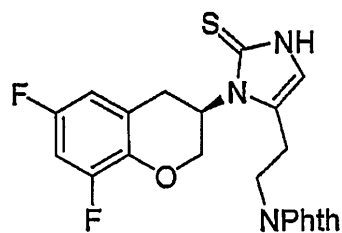
El ácido orgánico también puede actuar como disolvente para la reacción. Se puede usar un disolvente inerte adicional, si se desea. Preferentemente, el ácido orgánico es ácido acético.

- 15 Es preferente que el procedimiento incluya la etapa de purificar el compuesto de fórmula 14.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula 1:



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 14:



14

con un borohidruro de metal alcalino en presencia de un disolvente, seguido de reacción con ácido clorhídrico.

El borohidruro de metal alcalino es, preferentemente, borohidruro de sodio. Como alternativa, se puede usar un borohidruro de amonio cuaternario.

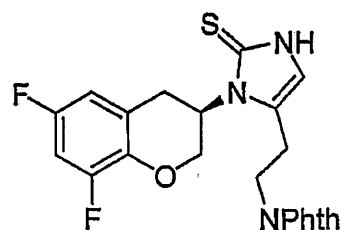
- 5 El disolvente se puede proporcionar como cualquier disolvente inerte adecuado y es, preferentemente, un alcohol, especialmente un alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o un disolvente clorado, o una mezcla de los mismos, opcionalmente en combinación con agua. Más preferentemente, el disolvente usado es una mezcla de agua, 2-propanol y diclorometano.

- 10 En una realización preferida, la reacción con ácido clorhídrico en condiciones adecuadas para producir una forma cristalina A del compuesto de fórmula 1

En otra realización preferida, la reacción con ácido clorhídrico en condiciones adecuadas para producir una forma cristalina C del compuesto de fórmula 1.

- 15 Debe observarse que para formar sales farmacéuticamente aceptables distintas de la sal de clorhidrato, puede seleccionarse un ácido distinto del ácido clorhídrico. La selección de un ácido y condiciones adecuadas está dentro del conocimiento del experto y no requiere una experimentación excesiva. Como alternativa, la sal, por ejemplo la sal clorhidrato, se puede convertir en la base libre y aislarse u, opcionalmente, convertirse en todavía otra sal farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula 14:



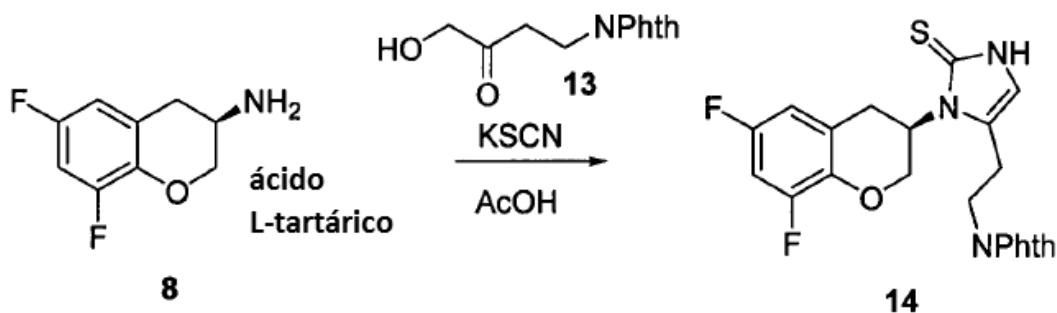
14

- 20 A continuación se hace referencia a los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

Preparación de (*R*)-2-{2-[3-(6,8-difluorocroman-3-yl)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]etil}isindol-1,3-diona (14).

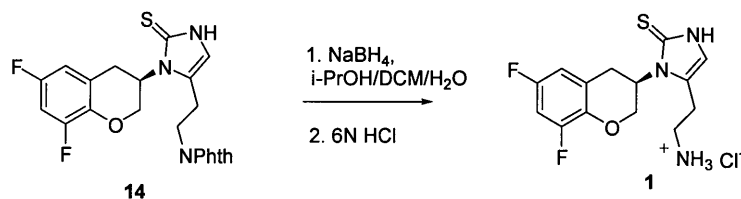


Reactivos disolventes:	y Tartrato de aminocromano <b>8</b>	4,02 g (12,0 mmol)
	Hidroxicetona <b>13</b>	3,36 g (14,4 mmol)
	Tiocianato de potasio	1,40 g (14,4 mmol)
	Ácido acético	48 ml

Se cargó un reactor con reactivos sólidos, se añadió ácido acético en una porción, la mezcla se calentó a 105-110 °C en nitrógeno con agitación y se mantuvo en las condiciones anteriores durante 2 horas. Lentamente se añadió agua (24 ml) con calentamiento a aproximadamente 90 °C (se produjo cristalización), la suspensión se enfrió en el baño de hielo con agitación, se agitó durante 0,5 horas en hielo, lentamente se añadió agua (24 ml) y la agitación continuó durante 1 hora. El precipitado se recogió, se lavó con AcOH- agua (1: 1 (v/v), agua, se secó a 50-60 °C al vacío. El sólido resultante (5,25 g, 99 %) se disolvió a reflujo en la mezcla de IPA (48 ml) y DCM (72 ml), el material insoluble (tartrato de K) se separó por filtración, el filtrado se evaporó en un evaporador rotatorio a aproximadamente 50 °C y 500 mbares hasta que se produjo la cristalización, a continuación, se eliminó el calentamiento y se continuó la evaporación para eliminar el DCM residual. La suspensión se dejó en la nevera durante la noche, se recogieron los cristales, se lavaron con IPA, se secaron al vacío a 50 °C. Rendimiento 3,40 g (64 %).

### Ejemplo 2

Preparación de clorhidrato de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6, 8-difluorocroman-3-il)-1, 3-dihidroimidazol-2-tiona (**1**), modificación para la preparación de la forma A.



Reactivos y disolventes:	Derivado de ftalimida <b>14</b>	19,8 g (44,85 mmol)
	Borohidruro de sodio	8,50 g (224,25 mmol)
	2-Propanol	396 ml
	Agua	69 ml
	Diclorometano	50 ml

[0025] A una suspensión de **14** en la mezcla de 2-propanol, agua y DCM se añadió NaBH<sub>4</sub> a 18 °C en porciones durante 1 minuto con agitación (la temperatura se elevó a 27,5 °C en 1 hora). La mezcla se agitó a 18-20 °C durante 16 horas (la solución era casi transparente en 1 hora). La mezcla se enfrió en el baño de hielo, gota a gota se añadió HCl 6N (39,6 ml, 237,6 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos, el sólido se retiró mediante filtración, la torta del filtro se lavó con DCM (300 ml) (4,9 g de sólido obtenido). Al licor madre se añadió NaOH 5N (60 ml), la mezcla se agitó durante 15 minutos, se separó la capa superior orgánica, se lavó con salmuera, se filtró para eliminar la cantidad mínima de sólido. A la solución transparente resultante se añadió HCl 6N (40 ml), se separó el DCM mediante destilación hasta que la temperatura del vapor alcanzó 76-78 °C, la mezcla se agitó a reflujo durante 1,5 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (300 ml), se retiró el IPA en un evaporador rotatorio (se recogieron 420 ml), el residuo se lavó con una mezcla de EtOAc-éter de petróleo (2: 1 v/v) (200 y 100 ml). Después del segundo lavado comenzó la cristalización en fase acuosa. Se añadió HCl 6N (40 ml), la suspensión se enfrió en hielo durante 1 hora con agitación, se recogió el precipitado, se lavó con HCl 3N frío (75 ml), IPA frío (50 ml), se secó al vacío a 50 °C. Rendimiento 11,58 g (73 %).

### Ejemplo 3

Preparación de clorhidrato de (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6, 8-difluorocroman-3-il)-1, 3-dihidroimidazol-2-tiona (**1**), modificación para la preparación de la forma C.



Reactivos y disolventes: Derivado de ftalimida <b>14</b>	2,0 g (4,53 mmol)
Borohidruro de sodio	0,86 g (22,64 mmol)
2-propanol	40 ml
Agua	7 ml
Diclorometano	5 ml
HCl 6N	8 ml

A una suspensión de **14** en la mezcla de 2-propanol, agua y DCM se añadió  $\text{NaBH}_4$  a 20 °C en porciones durante 1 minuto con agitación (la temperatura se elevó a 22 °C). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas (la solución era transparente en 0,5 horas, gota a gota se añadió HCl 6N. Se separó el DCM mediante destilación hasta que la temperatura de la cabeza alcanzó 76-78 °C, la mezcla se agitó a reflujo durante 1,5 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (30 ml), se eliminó el 2-propanol en un evaporador rotatorio, el residuo se lavó con una mezcla de EtOAc-éter de petróleo (2: 1 v/v) (2 x 20 ml). A la capa acuosa se añadió 2-propanol al 10 % en solución de DCM (40 ml) con agitación, seguido de NaOH 5N a pH 9-10. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió con calentamiento en la mezcla de EtOH abs. (15 ml) y HCl 3M en EtOH abs. (1,5 ml, pH de la mezcla aproximadamente 2). La solución resultante se agitó a 65-70 °C durante 2 horas, se recogieron los cristales, se lavaron con EtOH, se secaron al vacío a 40 °C. Rendimiento 1,12 g (71 %).

#### Ejemplo 4

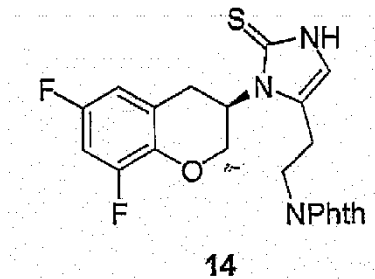
(R)-5-(2-aminoetil)-1-(6, 8-difluorocroman-3-il)-1, 3-dihidroimidazol-2-tiona.

Se disolvió clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6, 8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (9,64 g, 27,72 mmol) se disolvió en agua (160 ml) a 40-45 °C con agitación. A la solución resultante se añadió 2-propanol (64 ml), la mezcla se enfrió hasta 35-38 °C, se añadió diclorometano (256 ml), seguido de NaOH 1N (28 ml, 28 mmol) y la agitación continuó durante 10-15 minutos. Se separó la fase orgánica inferior, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a presión reducida hasta aproximadamente 40 ml. La suspensión resultante se diluyó con éter de petróleo (200 ml), el precipitado se recogió, con éter en el filtro, se secó al vacío. Rendimiento 7,8 g (91 %), Pf 192-5 °C gc).

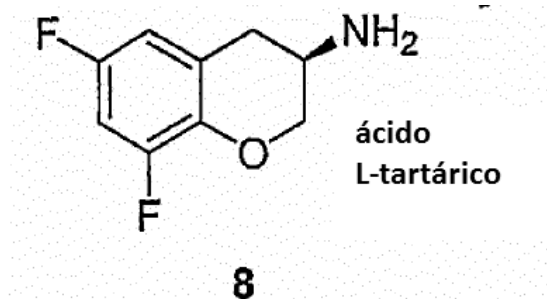
La base libre puede convertirse en una sal deseada usando técnicas conocidas por los expertos en la materia.

REIVINDICACIONES

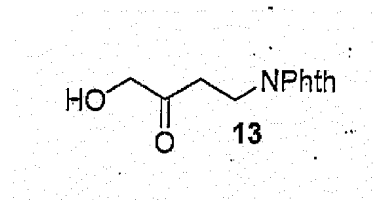
1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula 14:



5 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 8:

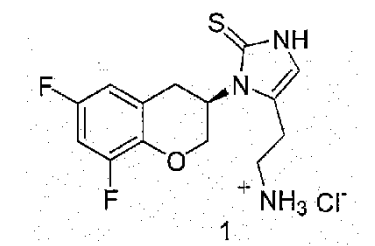


con un compuesto de fórmula 13:

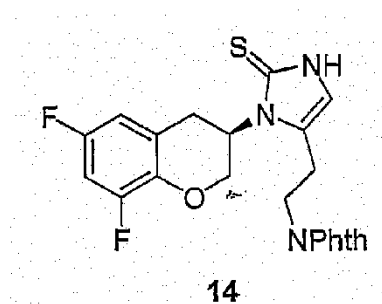


y un tiocianato hidrosoluble y un ácido orgánico.

- 10 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 105 °C a 110 °C.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el tiocianato hidrosoluble es un tiocianato de metal alcalino.
- 15 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el tiocianato de metal alcalino es tiocianato de potasio.
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en el que el ácido orgánico es ácido acético.
6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente la etapa de purificar el compuesto de fórmula 14.
7. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula 1:



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 14:

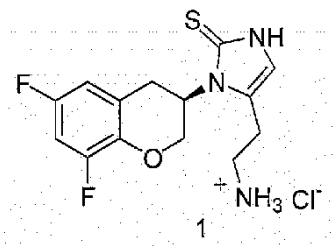


con un borohidruro de metal alcalino en presencia de un disolvente, seguido de reacción con HCl.

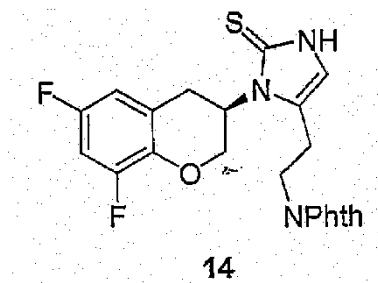
5 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el borohidruro de metal alcalino es borohidruro de sodio.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que el disolvente es una mezcla de agua, 2-propanol y diclorometano.

10. Un procedimiento de preparación de la base libre de un compuesto de fórmula 1:



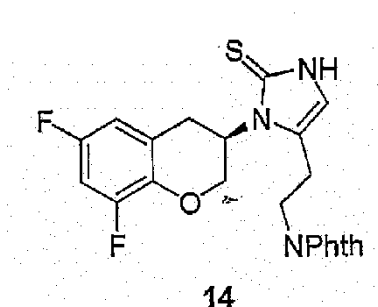
10 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 14:



con un borohidruro de metal alcalino en presencia de un disolvente, seguido de reacción con HCl, seguido de reacción con una base adecuada para producir la base libre del compuesto de fórmula 1.

15 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto de fórmula 14 se produce de acuerdo con el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

12. Un compuesto de fórmula 14:



13. Un compuesto que tiene la estructura siguiente



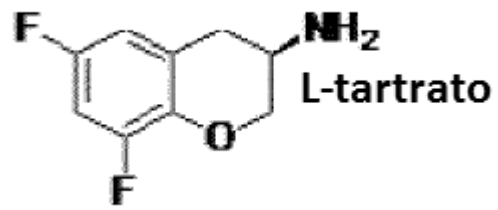


Figura 1

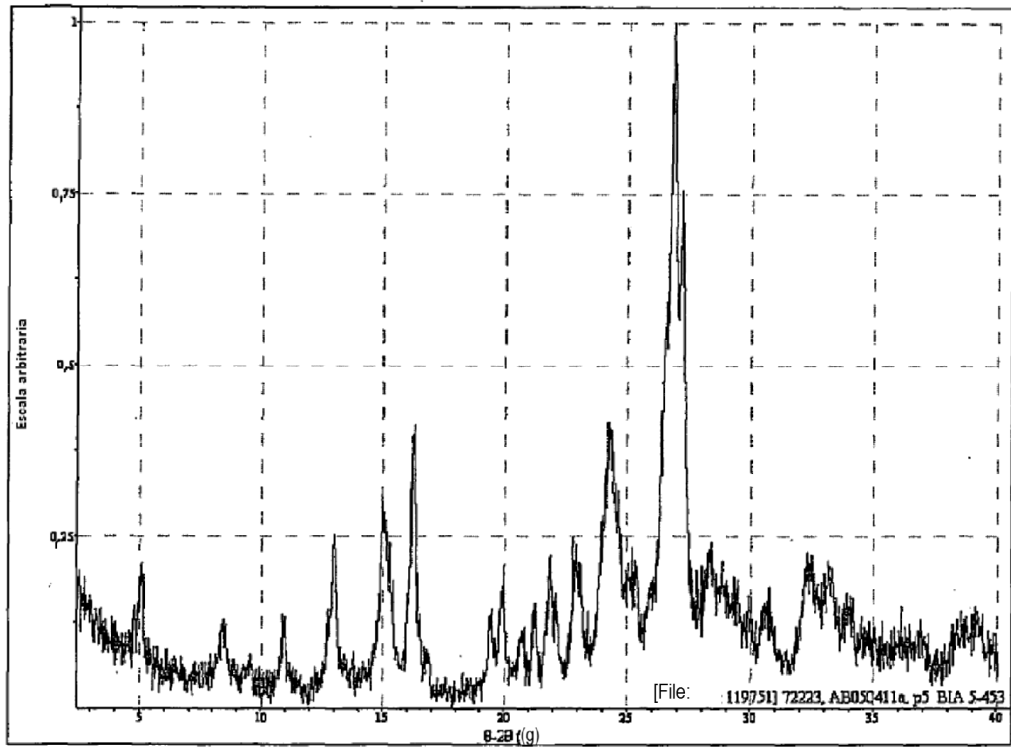


Figura : 2

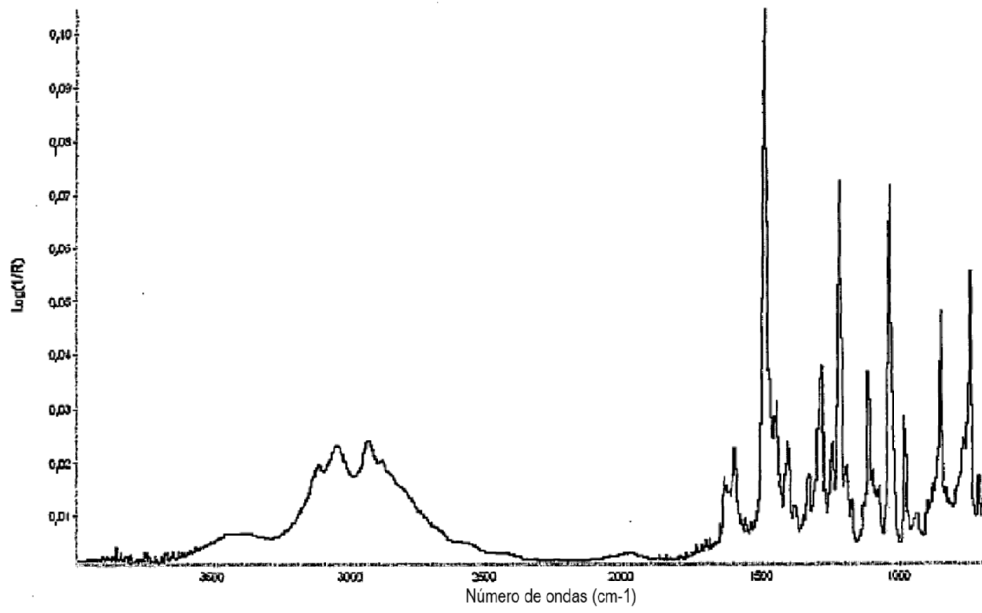


Figura 3

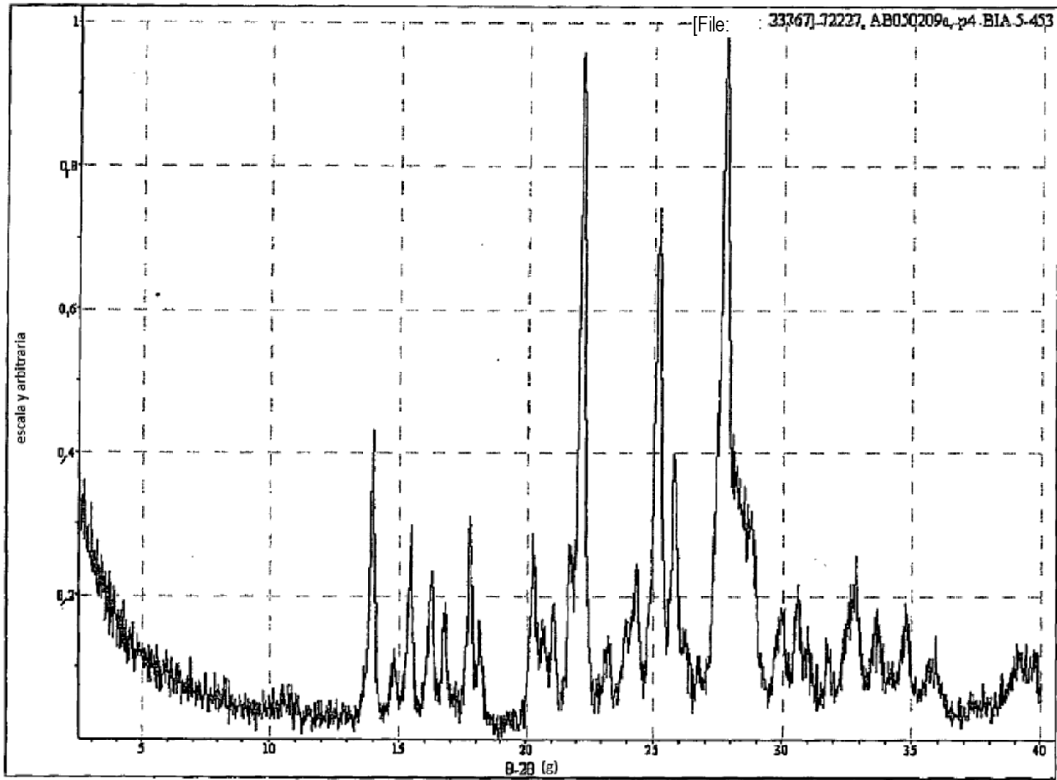


Figura 4

