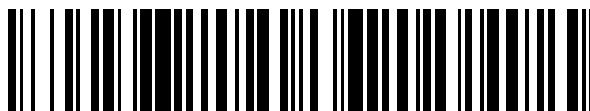


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 722**

51 Int. Cl.:

C07C 233/58

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2007** **E 13171373 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017** **EP 2644591**

54 Título: **Intermediario 2-aril ciclopropano carboxamida ópticamente activo**

30 Prioridad:

05.08.2006 GB 0615620

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

19.03.2018

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
SE-151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**MITSUDA, MASARU;
MOROSHIMA, TADASHI;
TSUKUYA, KENTARO;
WATABE, KAZUHIKO y
YAMADA, MASAHIKO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 659 722 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

Intermediario 2-aril ciclopropano carboxamida ópticamente activo

El campo de la tecnología

Se divulga un procedimiento para la producción de derivados de 2-(aril disustituido) ciclopropilamina ópticamente activos y un derivado de 2- (aril disustituido)-ciclopropano carboxamida ópticamente activo que son intermediarios útiles para la preparación de agentes farmacéuticos, y en particular el compuesto [1S-(1 α , 2 α , 3 β (1S*,2R*),5 β)]-3-[7-[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)-cyclopentano-1,2-diol. Este compuesto, y compuestos similares de este tipo, se divulgan en los documentos WO 00/34283 y WO 99/05143. Estos compuestos se divulgan como antagonistas del receptor P_{2T} (que ahora se denomina usualmente como P_{2Y12}). Tales antagonistas pueden usarse como, *inter alia*, inhibidores de la activación, agregación o desgranulación de plaquetas.

Tecnología antecedente

Se conocen algunos procedimientos para la producción de derivados de 2-ciclopropanocarboxamida ópticamente activos, derivados de 2-arilciclopropilamina ópticamente activos y derivados de éster de 2-arilciclopropano-1-carboxilato ópticamente activos.

Ejemplos de procesos para la producción de derivados de 2-arilciclopropanocarboxamida ópticamente activos, son

(i) Un proceso en el que se hace reaccionar cloruro de tionilo en exceso con ácido 2-fenilciclopropano carboxílico ópticamente activo en un disolvente de benceno para formar cloruro de ácido correspondiente, y después de concentrar el exceso de cloruro de tionilo y benceno bajo presión reducida, el cloruro de ácido se aísla y purifica por destilación, y, al hacer que el agua de amoníaco actúe sobre esto, se obtiene 2-fenilciclopropano carboxamida (J. Am. Chem. Soc. Vol.109, p.2311 (1987), Journal of Medicinal Chemistry Vol.20, p.771 (1977));

(ii) Un proceso para obtener 3-aril-2-dimetilciclopropano-1-carboxamida ópticamente activa haciendo que el agua de amoníaco actúe sobre el cloruro de ácido correspondiente formado haciendo reaccionar cloruro de tionilo con ácido 3-aril-2-dimetilciclopropano-1-carboxílico ópticamente activo (J. Org. Chem. Vol.68, p.621 (2003));

Ejemplos de procesos para la producción de derivados de 2-arilciclopropilamina ópticamente activos son:

(iii) Un proceso en el que el etil éster del ácido clorocarbónico se hace reaccionar con ácido 2-arilciclopropano carboxílico para formar anhídrido de ácido mixto, y al actuar sobre él azida de sodio, se forma el correspondiente azida de sodio y se obtiene 2-aril ciclopropilamina por reordenamiento de Curtius con esto (Journal of Medicinal Chemistry Vol.20, p.771 (1977), WO01/92263);

(iv) Un proceso para obtener la 2,2-dimetilciclopropilamina correspondiente haciendo que el cloro, el bromo o el hipoclorito de sodio actúen sobre la 2,2-dimetilciclopropano-1-carboxamida ópticamente activa en presencia de una base (Kokoku 5-3865);

Ejemplos de un proceso para la producción de derivados de éster de 2-arilciclopropano carboxilato ópticamente activos, por ejemplo:

(v) Un proceso para obtener derivado de ácido ciclopropanocarboxílico ópticamente activo por ciclopropanación después de derivar en éster o amida ópticamente activa mediante varias etapas usando derivado de benzaldehído como el material de partida (WO01/92263);

(vi) Un proceso para obtener derivado de 2-dihidrofuranilciclopropanocarboxilato ópticamente activo haciendo reaccionar derivado de éster de ácido fosfonoacético con derivado de óxido de etileno de dihidrobenzofuranilo ópticamente activo en presencia de base (Organic Process Research & Development, vol 6, p.618 (2002));

Ejemplos de un proceso para producir derivados de 2-arilciclopropilamina ópticamente activos a partir de ácido 2-arilciclopropanocarboxílico ópticamente activo, son:

(vii) Un proceso en el que se usan benzaldehídos como el material de partida y se deriva en éster o amida ópticamente activos a través de varias etapas, y a continuación se obtiene éster de 2-arilciclopropano carboxilato ópticamente activo mediante ciclopropanación. Este derivado de ácido carboxílico ópticamente activo se forma en azida ácida, y el derivado de 2-arilciclopropilamina ópticamente activo se produce por reordenamiento de Curtius (WO01/92263).

Divulgación de la invención

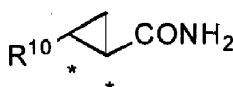
En el proceso para la producción de 2-arilciclopropanocarboxamidas ópticamente activas mencionadas en (i) anteriormente, solo se describe el proceso para producir 2-fenilciclopropanocarboxamida a partir de ácido 2-fenilciclopropanocarboxílico y no se divulga un proceso para la producción de derivado 2- (aril sustituido)

ciclopropano carboxamida. Además, en el proceso (ii), se menciona el proceso para la producción solo de 2,2-dimetil-3-fenilciclopropano carboxamida y 2,2-dimetil-3-isopropilideno ciclopropano carboxamida, y no se divulga un proceso para la producción de derivado de 2-(aril disustituido) ciclopropano carboxamida.

- 5 En segundo lugar, en un proceso para la producción de derivado de 2-arilciclopropilamina ópticamente activo, el derivado de 2-arilciclopropilamina ópticamente activo se produce por reordenamiento de Curtius a partir de ácido 2-arilciclopropanocarboxílico ópticamente activo en el proceso (iii) anteriormente mencionado, sin embargo, no es adecuado para un método de preparación comercial desde el punto de vista de la seguridad porque es a través de un intermediario de azida ácido que tiene propiedades explosivas. Además, en el proceso (iv), la amina ópticamente activa se produce a partir de la carboxamida ópticamente activa mediante un reordenamiento de Hofmann. Sin embargo, no es adecuado para un método de preparación comercial desde el punto de vista de la economía porque el rendimiento es bajo cuando la reacción se lleva a cabo utilizando el hipoclorito de sodio. Además, en cuanto al proceso (iv) mencionado anteriormente, solo se menciona el proceso para producir 2,2-dimetilciclopropilamina ópticamente activa a partir de 2,2-dimetilciclopropano carboxamida ópticamente activa, y no se divulga un proceso para la producción de derivado de 2-(aril disustituido) ciclopropano carboxamida.
- 10
- 15 En tercer lugar, en un proceso para la producción de derivado de éster de 2-arilciclopropano carboxilato ópticamente ópticamente activo, en el proceso (v) mencionado anteriormente, se obtiene derivado de 3,4-difluorofenilciclopropanocarboxílico ópticamente activo por ciclopropanación después de convertir el material de partida 3,4-difluoro benzaldehído en éster o amida ópticamente activos a través de varias etapas. Sin embargo, no es comercialmente adecuado desde el punto de vista de la productividad y la economía. Por ejemplo, el material de partida es costoso, la estereoselectividad es insuficiente en la ciclopropanación y también hay muchas etapas. Además, en el proceso (vi), solo se menciona un ejemplo de preparación de éster de dihidrofuranciclopropanocarboxilato ópticamente activo a partir de óxido de etileno de dihidrobenzofuranilo ópticamente activo. No es un proceso para la producción del éster de 2-arilciclopropano carboxilato de actividad óptica general.
- 20
- 25 En cuarto lugar, un proceso para producir derivado de 2-arilciclopropilamina ópticamente activo a partir del derivado de éster de 2-arilciclopropano carboxilato ópticamente activo utilizando (vii) no es comercialmente viable desde el punto de vista de la seguridad porque el intermediario azida acida tiene propiedades de expulsión. Además, la purificación es esencial debido a la estereoselectividad insuficiente durante la ciclopropanación, haciendo que este proceso no sea adecuado para la preparación comercial debido a la baja productividad.
- 30 Por lo tanto, los procesos delineados no son adecuados para la producción comercial. Existe la necesidad de un proceso comercial que aborde áreas tales como seguridad, economía, productividad y similares.

Se describe un proceso eficiente para la producción de derivados de 2-arilciclopropilamina ópticamente activos o sus sales. El proceso proporciona una alta pureza óptica utilizando un derivado de óxido de estireno ópticamente activo fácilmente disponible como material de partida. Se divulga un proceso eficiente para la producción de derivado de ciclopropilamina ópticamente activa mediante un reordenamiento de Hofmann usando hipoclorito de sodio. Este proceso se puede usar de manera segura y económica como método de preparación comercial.

También se divulga un derivado de 2-arilciclopropano carboxamida ópticamente activo representado por la fórmula general (17)



(1 7)

- 40 (en donde R^{10} denota un grupo arilo sustituido con 2 o más átomos de halógeno, y * indica un centro de carbono asimétrico).

En particular, en el derivado de 2-arilciclopropanocarboxamida ópticamente activo de fórmula (17), R^{10} es un grupo 3,4-difluorofenilo.

Más particularmente, el compuesto de fórmula (17) es un derivado de (1R,2R)-2-arilciclopropano carboxamida.

- 45 Se divulga un proceso para preparar un derivado de aminociclopropano ópticamente activo a partir de 3,4-difluorobenceno de bajo costo utilizando una reorganización de Hoffmann. En general, el proceso es una forma segura y económica de preparar el derivado de aminociclopropano ópticamente activo que es útil como intermediario en la fabricación de productos farmacéuticos y pesticidas.

Ejemplos

- 50 Más adelante de esta invención se describirá con mayor detalle por referencia a los Ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de (2S)-2- (3,4-difluorofenil) oxirano

Una mezcla de (1S)-2-cloro-1- (3,4-difluorofenil) -1-etanol (neto 11,47 g, 59,5 mmol), tolueno (25,23 g), hidróxido de sodio (2,53 g, 1,06 equivalentes molares) y agua (24,25 g) se agitó y se calentó a 40°C durante 1 hora. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se concentró bajo presión reducida. Se obtuvo (2S)-2- (3,4-difluorofenil)oxirano como concentrado resultante (neto 8,94 g, rendimiento: 96%).

¹H-RMN en (400MHz, CDC13)

δ 2,71 - 2,73(1H, dd, J=2,44Hz, 5,37Hz), 3,13 - 3,15(1H, m), 3,82 - 3,83(1H, m), 7,01 - 7,27(4H, m).

Ejemplo 2

Preparación de (1R,2R)-2- (3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etilo

Se cargó t-butóxido de sodio (32,22 g, 1,25 equivalentes molares) y tolueno (243,0 g) en un recipiente de reacción. Se añadió fosfonoacetato de trietilo (78,06 g, 1,04 equivalentes molares a t-butóxido de sodio) a la mezcla con agitación. Se añadió una solución en tolueno de (2S)-2-(3,4-difluorofenil)oxirano (solución al 32,8% en peso, neto 41,83 g, 267,9 mmol) gota a gota a la mezcla, manteniendo la temperatura interna entre 60 y 80°C. Una vez completada la adición, la agitación se continuó durante 11 horas a 80°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. Se obtuvo (1R,2R)-2- (3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etilo como concentrado resultante (neto 49,11 g, rendimiento: 81%).

¹H-RMN en (400MHz, CDC13)

δ 1,22 - 1,26(1H, m), 1,26 - 1,30(3H, t, J=7,1Hz), 1,57 - 1,62(1H, m), 1,82 - 1,87(1H, m), 2,45 - 2,50(1H, m), 4,14 - 4,20(2H, q, J=7,1Hz), 6,82 - 6,91(2H, m), 7,02 - 7,09(1H, m)

Ejemplo 3

Preparación de ácido (1R,2R)-2- (3,4-difluorofenil) -1-ciclopropanocarboxílico

Se añadieron metanol (322,2 g) y solución acuosa de hidróxido de sodio al 30% (65,5 g, 1,8 equivalentes molares) a una solución de (1R,2R)-2- (3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etilo (48,2% en peso) solución de tolueno, neto de 61,22 g, 270,6 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C con agitación durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida, luego se añadieron tolueno y agua al concentrado. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico al 35%. La capa orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. Se obtuvo ácido (1R,2R)-2- (3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarboxílico como concentrado resultante (neto 52,55 g, rendimiento: 98%).

¹H-RMN en (400MHz, CDC13)

δ 1,33 - 1,38(1H, m), 1,64 - 1,69(1H, m), 1,83 - 1,88(1H, m), 2,54 - 2,59(1H, m), 6,83 - 6,93(2H, m), 7,04 - 7,10(1H, m).

Ejemplo 4

Preparación de (1R,2R)-2- (3,4-difluorofenil) -1-ciclopropanocarboxamida

Se añadió cloruro de tionilo (72,65 g, 1,21 equivalentes molares) a la solución de tolueno agitada de ácido (1R, 2R)-2- (3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarboxílico (18% en peso, 100,00 g netos, 504,62 mmol). La mezcla se agitó a 35°C durante 6 horas, luego se concentró bajo presión reducida para dar una solución de cloruro de (1R,2R)-2- (3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarbonilo. A una mezcla de solución acuosa de amoníaco al 28% (122,55 g, 4,00 equivalentes molares), agua (300,4 g) y acetato de etilo (700,2 g), la solución de cloruro de (1R,2R)-2- (3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarbonilo obtenido anteriormente se añadió gradualmente con agitación por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar por debajo de 10°C durante 1 hora. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico al 35%, luego la capa orgánica se separó y se lavó con agua. La solución resultante se concentró azeotrópicamente bajo presión reducida para dar una suspensión de (1R, 2R)-2- (3,4-difluorofenil) -1-ciclopropanocarboxamida. La suspensión resultante se calentó para obtener una solución clara, y se enfrió para la cristalización. Se añadió hexano a la suspensión, luego los precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar (1R,2R)-2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarboxamida (neto 91,12 g, Rendimiento: 92%).

¹H-RMN en (400MHz, CDC13)

δ 1,21 - 1,27(1H, m), 1,56 - 1,64(3H, m), 2,47 - 2,49(1H, m), 5,45(1H, br), 5,63(1H, br), 6,83 - 6,90(2H, m), 7,03 - 7,10(1H, m).

Ejemplo 5

Preparación de (1R,2S)-2- (3,4-difluorofenil) -1-ciclopropanamina

5 Se cargaron (1R, 2R) -2- (3,4-difluorofenil) -1-ciclopropanocarboxamida (9,00 g netos, 45,64 mmoles) y solución acuosa de hidróxido de sodio al 30% (54,77 g, 9,00 equivalentes molares) en un recipiente de reacción y la mezcla se agitó. Se añadió una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 12% (29,53 g, 2,25 equivalentes molares) a la suspensión agitada manteniendo la temperatura interna a 30 ° C. La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 14 horas, luego a 40 °C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se vertió acetato de isopropilo a la mezcla resultante, luego la capa orgánica se separó, se lavó con agua y se concentró bajo presión reducida. Se obtuvo (1R, 2S) - 2- (3,4-difluorofenil) -1-ciclopropanamina como concentrado resultante (6,89 g netos, rendimiento: 89%).

10 ¹H-RMN en (400MHz, CDC13)

δ 0,88 - 0,93(1H, m), 1,03 - 1,08(1H, m), 1,70(2H, s), 1,79 - 1,84(1H, m), 2,47 - 2,51(1H, m), 6,72 - 6,79(2H, m), 7,00 - 7,02(1H, m).

REIVINDICACIONES

1. El compuesto (1*R*, 2*R*)-2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarboxamida.