

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 821**

51 Int. Cl.:

C07D 233/64 (2006.01)

A61K 31/625 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2016 PCT/IS2016/050003**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016 WO16135756**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2016 E 16707564 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 3262030**

54 Título: **Proceso para la preparación de intermedios útiles en la síntesis de eluxadolina**

30 Prioridad:

23.02.2015 IS 9062

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

21.05.2020

73 Titular/es:

**ALLERGAN HOLDINGS UNLIMITED COMPANY
(100.0%)
Longport House, Earlfort Centre, Lower Leeson
Street
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**LUTHRA, PARVEN KUMAR;
SINHA, CHANDRASEKHAR;
QUADRI, SYED AZIZ IMAM y
DAS, TONMOY CHITTA**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 761 821 T3

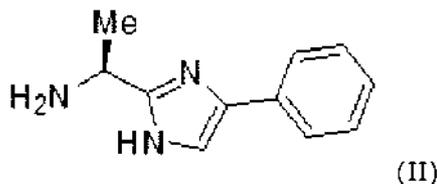
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Proceso para la preparación de intermedios útiles en la síntesis de eluxadolina

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] La eluxadolina es un agonista del receptor de opioides μ -antagonista del receptor de opioides δ mixto que se ha desarrollado para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con diarrea predominante. El compuesto de fórmula II es un intermedio en un procedimiento de síntesis de Eluxadolina, como se describe en la patente de
10 EE.UU. N.º 7.741.356.



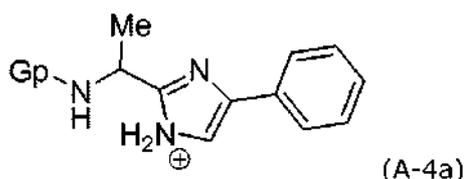
[0002] El compuesto con la fórmula (II), cuando se prepara según el procedimiento divulgado en el documento
15 US 7.741.356, requiere purificación por cromatografía en columna, lo que reduce el rendimiento global. Además, el procedimiento no es susceptible de síntesis a gran escala

[0003] La presente invención proporciona un procedimiento que supera estos inconvenientes. Por lo tanto, la invención se refiere a un procedimiento novedoso de preparación del compuesto de fórmula (II), que da como resultado
20 un compuesto de alta pureza y rendimiento. La invención también se refiere a un nuevo intermedio en la síntesis del compuesto de fórmula (II).

[0004] El documento US 2005/0038087 A1 divulga derivados de compuestos heterocíclicos de 5 miembros, tales como compuestos de tiazol, oxazol, imidazol, isoxazol e isoxazolina y la preparación de dichos compuestos,
25 incluyendo la preparación de (1R)-N-bencil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etanamina (ejemplo 223).

RESUMEN DE LA INVENCION

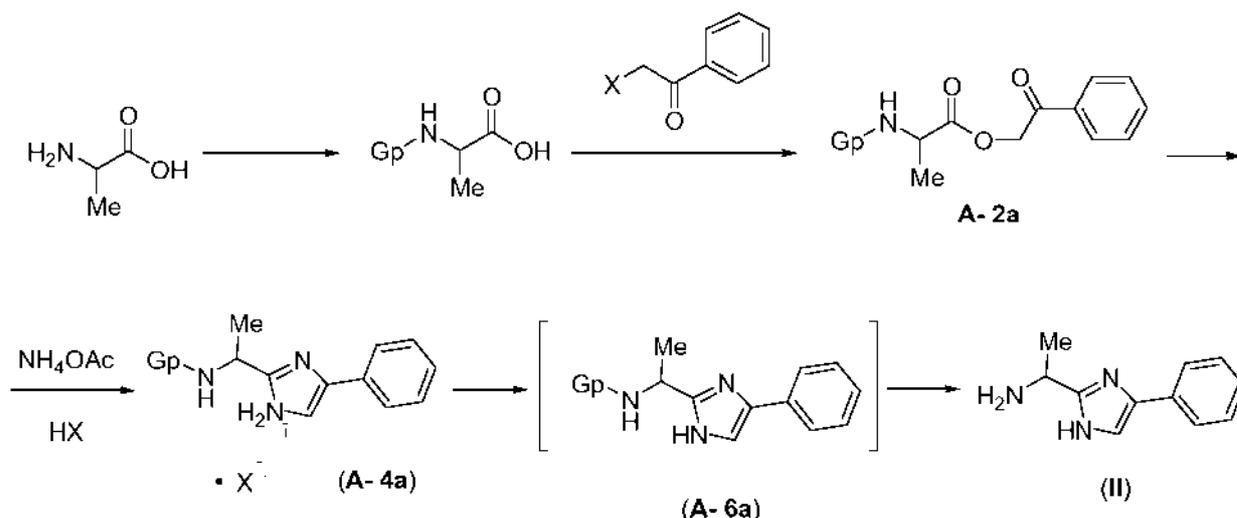
[0005] La presente invención se refiere en un aspecto a la sal de oxalato de un compuesto con la fórmula
30



en la que Gp es un grupo protector de amino y Gp-NH se selecciona del grupo que consiste en carbamato de 9-fluorenilmetilo (FMOC amida), carbamato de t-butilo (BOC amida), carbamato de bencilo, acetamida,
35 trifluoroacetamida, ftalimida, bencilamina, trifenilmetilamina, bencilidenoamina y tosilamida. La invención se refiere además al compuesto cristalino oxalato del éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico. El compuesto, cuando se obtiene mediante el procedimiento descrito en el presente documento, tiene la ventaja única y distintiva de poder obtenerse con alto rendimiento y muy alta pureza mediante el procedimiento divulgado.

40 [0006] Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-amina de fórmula (II) por el siguiente esquema:

Esquema I:



5 **[0007]** en el que Gp es un grupo protector de amino, HX es cualquier ácido orgánico o inorgánico, y X⁻ es el anión de la sal de ácido orgánico o inorgánico correspondiente.

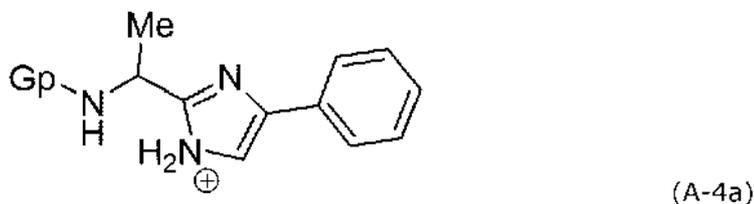
[0008] El procedimiento comprende etapas de

- 10 a) tratar L-alanina con un grupo protector de amino para obtener una L-alanina protegida con amino;
 b) hacer reaccionar L-alanina protegida con amino con cloruro de fenacilo para obtener el compuesto de fórmula (A-2a);
 c) tratar el compuesto de fórmula (A-2a) con acetato de amonio para formar una (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino;
 15 d) tratar la (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino con ácido oxálico para obtener una sal del ácido de (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino de fórmula (A-4a);
 e) convertir la sal de oxalato de (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino de fórmula (A-4a) en (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino por tratamiento con una base; y
 20 f) desproteger la (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino para dar (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina del compuesto de fórmula (II).

[0009] En una realización preferida, el grupo protector de amino es un grupo éster terc-butílico que se forma por reacción de L-alanina con anhídrido di-terc-butoxicarbonilo.

25 **[0010]** El procedimiento puede incluir opcionalmente la conversión adicional del compuesto de fórmula (II) para obtener eluxadolina por procedimientos conocidos en la técnica.

[0011] La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



30

que comprende las etapas de

- 35 a) tratar L-alanina con un grupo protector de amino para obtener una L-alanina protegida con amino;
 b) hacer reaccionar L-alanina protegida con amino con cloruro de fenacilo para obtener el compuesto de fórmula (A-2a);
 c) tratar el compuesto de fórmula (A-2a) con acetato de amonio para formar una (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino;
 40 d) tratar la (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino con ácido oxálico para obtener una sal de oxalato de (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino de fórmula (A-4a);

[0012] Preferiblemente, el grupo protector de amino es un grupo éster terc-butílico que se forma por reacción con anhídrido di-terc-butoxicarbonilo.

5 **[0013]** La invención se refiere además a la sal de oxalato del compuesto con la fórmula (A-4a). En una realización preferida, el grupo protector de amino Gp del compuesto con la fórmula (A-4a) es anhídrido de di-terc-butoxicarbonilo (Boc).

10 **[0014]** Además, la invención se refiere a oxalato del éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico cristalino. Preferiblemente, el compuesto se caracteriza por al menos uno de

a. Picos de difracción de polvo de rayos X con valores 2-theta de aproximadamente 9,05, 10,66, 13,3, 14,69, 16,78, 19,0, 20,76, 21,64, 24,84 y 25,69°.

b. Un termograma calorimétrico de barrido diferencial con un pico endotérmico a aproximadamente 93 °C.

15

[0015] Debe apreciarse y se conoce bien por el experto que el patrón de difracción de polvo de rayos X puede tener valores 2-theta que muestran una ligera desviación de los valores mencionados anteriormente. Por lo tanto, en una realización, el compuesto se caracteriza por picos de difracción de polvo de rayos X con valores 2-theta de 9,05, 10,66, 13,3, 14,69, 16,78, 19,0, 20,76, 21,64, 24,84 y 25,69 +/- 0,1°, lo que debería interpretarse que significa que
20 cualquiera de los valores puede desviarse en hasta 0,1° del valor indicado. En otra realización, el compuesto se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X con valores 2-theta que comprenden al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve o al menos los 10 valores 2-theta 9,05, 10,66, 13,3, 14,69, 16,78, 19,0, 20,76, 21,64, 24,84 y 25,69 +/- 0,1°.

25 **[0016]** Preferiblemente, el oxalato del éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico obtenido en la etapa d) del procedimiento de la invención está caracterizado por al menos uno de: picos de difracción de rayos X con valores 2-theta de 9,05, 10,66, 13,3, 14,69, 16,78, 19,0, 20,76, 21,64, 24,84 y 25,69°, y un termograma calorimétrico de barrido diferencial con un pico endotérmico a aproximadamente 93 °C.

30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0017]

35 La **figura 1** muestra el análisis estructural de oxalato del éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico por difracción de rayos X (XRD), como se obtiene por el procedimiento de la invención.

La **figura 2** muestra un espectro infrarrojo (IR) de oxalato del éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico, como se obtiene por el procedimiento de la invención.

La **figura 3** muestra los resultados de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) de oxalato de terc-butilo del ácido [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico, como se obtiene por el procedimiento de la invención.

40 La **figura 4** muestra los resultados del análisis por HPLC de oxalato del éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico, como se obtiene por el procedimiento de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 **[0018]** Antes de describir realizaciones particulares de la presente invención, debe entenderse que la invención no pretende limitarse a las realizaciones particulares que se describen a continuación. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares, y no pretende ser limitante de ninguna manera.

50 **[0019]** Debe observarse que, como se usa en el presente documento, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a “un reactivo” incluye uno o más de dichos reactivos diferentes, y la referencia a “el procedimiento” incluye la referencia a etapas equivalentes y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica que podrían modificarse o sustituirse por los procedimientos descritos en el presente documento.

55

[0020] Cuando se proporciona un intervalo de valores, debe entenderse que todos los valores intermedios, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior a menos que el contexto dicte claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese intervalo establecido quedan abarcados dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden
60 incluirse independientemente en los intervalos más pequeños, y también se contemplan, sometidos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen ambos o uno de esos límites incluidos también se contemplan.

[0021] Debe entenderse que la metodología particular, protocolos, material, reactivos y sustancias, etc.,
65 descritos en el presente documento pueden variar. Por lo tanto, también se contemplan variaciones que están dentro

de las habilidades del profesional ordinario. La terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que se define por las reivindicaciones.

- 5 **[0022]** A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entienden comúnmente los expertos en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Aunque cualquier procedimiento y materiales similares o equivalentes a los descritos en esta invención se pueden utilizar en la práctica o ensayo de la presente invención, en este punto se describen los procedimientos y materiales preferidos.
- 10 **[0023]** Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia para divulgar y describir los procedimientos y/o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones.
- 15 **[0024]** La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para preparar [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-amina de fórmula (II). El procedimiento proporciona la ventaja distintiva y única de que el compuesto se obtiene con alta pureza y rendimiento, sin la necesidad de purificación por cromatografía, de una manera rentable que se puede adaptar adicionalmente para escalado industrial. La invención proporciona además el nuevo compuesto con la fórmula (A-4a) que se forma en el procedimiento de preparación del compuesto con la fórmula (II).
- 20 **[0025]** En un procedimiento preferido según la invención, la L-alanina se protege primero con un grupo protector de amino adecuado. El grupo protector de amino puede ser cualquier grupo protector adecuado conocido por el experto. Por ejemplo, el grupo protector de amino puede ser uno cualquiera de carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc amida), carbamato de t-butilo (Boc amida), carbamato de bencilo, acetamida, trifluoroacetamida, ftalimida, 25 bencilamina, trifenilmetilamina, bencilidenoamina y tosilamida (véase, por ejemplo, T. W. Green, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999). En una realización preferida, la L-alanina se hace reaccionar con anhídrido de di-terc-butoxicarbonilo en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de agua y 1,4-dioxano, para obtener una L-alanina protegida con Boc.
- 30 **[0026]** La L-alanina protegida con amino se hace reaccionar posteriormente con cloruro de fenacilo para obtener un compuesto de fórmula (A-2a). La última etapa se realiza preferiblemente haciendo reaccionar la S-alanina protegida con carbonato de potasio en DMF, antes de la adición de cloruro de fenacilo. Esta reacción tiene una clara ventaja sobre la técnica anterior (por ejemplo, el ejemplo 31 del documento US20040132788), en la que el carbonato de cesio se hace reaccionar primero con un aminoácido protegido en etanol, que requiere el uso de reactivos caros 35 (carbonato de cesio) y restringidos (etanol). Además, mediante este protocolo de la técnica anterior, el disolvente de etanol necesita eliminarse por evaporación antes de la reacción con cloruro de fenacilo.
- [0027]** La presente invención supera esta desventaja usando carbonato de potasio, y realizando preferiblemente la reacción completa en dimetilformamida (DMF). Una ventaja adicional de la presente invención es 40 que la reacción con cloruro de fenacilo se completa en un tiempo considerablemente más corto que las 16 horas descritas en el documento US20040132788. La reacción con cloruro de fenacilo se realiza preferiblemente durante un periodo de tiempo de 3 a 6 horas a una temperatura de aproximadamente 20 a 50 °C, y preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 20 a 40 °C, e incluso más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 20 a 30 °C. La reacción se realiza en un disolvente polar. Preferiblemente, el disolvente es tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, 45 dimetilformamida, dimetilsulfóxido, isopropanol o cualquier alcohol alifático C1-C4, o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente es dimetilformamida.
- [0028]** El compuesto A-2a se obtiene preferiblemente mediante extracción en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, seguido de recristalización.
- 50 **[0029]** El compuesto de fórmula (A-2a) está en tratamiento con acetato de amonio convertido en éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico, que en el tratamiento con ácido oxálico da la sal de oxalato del compuesto de fórmula (A-4a). Una ventaja de este procedimiento es la naturaleza sólida de la sal de oxalato que precipita fácilmente en la solución de reacción. La ventaja es que otras impurezas y/o reactivos no deseados 55 permanecen en las aguas madres y la separación de la sal de oxalato es fácil por filtración. Preferiblemente, la reacción con acetato de amonio se realiza en un disolvente apolar, tal como benceno, tolueno, ciclohexano, pentano, hexano, cloroformo y éter dietílico. Más preferiblemente, el disolvente es tolueno, y la reacción se realiza preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 70 a 120 °C, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 80 a 110 °C, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 90 a 110 °C, e incluso más preferiblemente en el 60 intervalo de aproximadamente 95 a 105 °C. Después del enfriamiento, preferiblemente de aproximadamente 40 a 45 °C, y la adición de agua, la capa orgánica se destila, preferiblemente a presión reducida. El residuo resultante se disuelve posteriormente en un disolvente polar adecuado, tal como THF, diclorometano, éter dietílico o acetato de etilo. Preferiblemente, el disolvente es acetato de etilo. Se añade ácido oxálico a la solución resultante, seguido de agitación a una temperatura apropiada, que es preferiblemente de aproximadamente 0 a 5 °C. Por lo tanto, el 65 compuesto de fórmula (A-4a) se obtiene como una sal cristalina. El compuesto (A-4a) se obtiene con alto rendimiento

y muy alta pureza por este procedimiento.

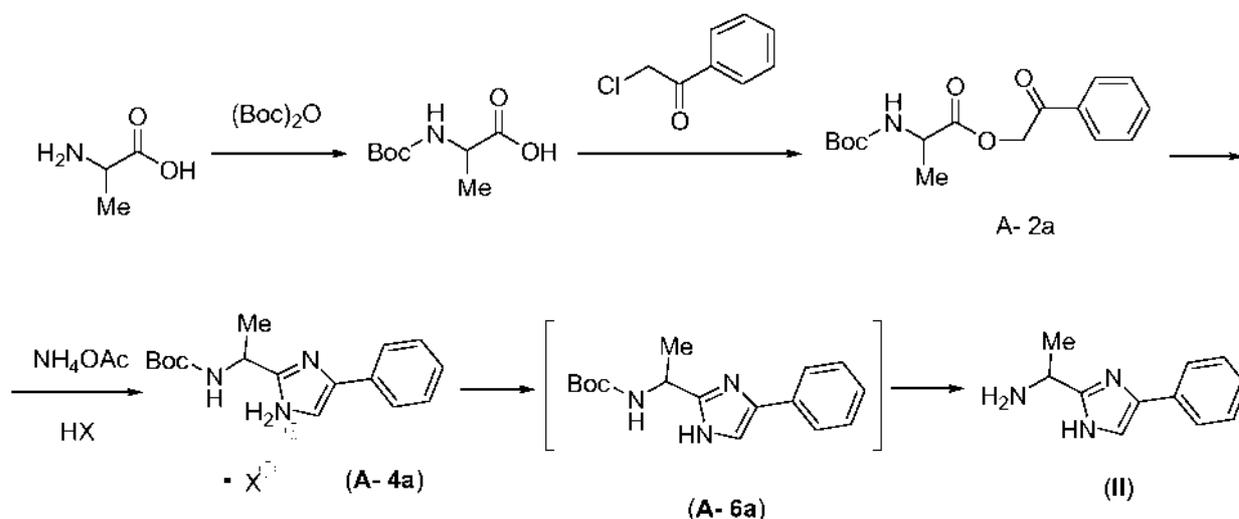
[0030] La sal de oxalato del compuesto (A-4a) se obtiene como un material sólido, lo cual es una clara ventaja, en comparación con un procedimiento que incluye la evaporación del disolvente para obtener un compuesto sólido.

5 Los cristales obtenidos por el procedimiento son preferiblemente de color blanquecino, siendo el producto (A-4a) no higroscópico.

[0031] El compuesto (A-4a), oxalato del éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico, se convierte en su base libre por tratamiento con base seguido de desprotección Boc del grupo amino para dar [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-amina, compuesto (II), en forma pura. La base puede ser cualquier base adecuada conocida por el experto, tal como cualquier base orgánica o inorgánica adecuada. Preferiblemente, la base es una base inorgánica, más preferiblemente un carbonato o bicarbonato alcali o alcalino. Más preferiblemente, la base es un carbonato de sodio. La base se disuelve en agua y se añade a la suspensión del compuesto (A-4a) en diclorometano o un solvente similar tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter dimetílico o acetato de etilo.

15

Esquema II



20 **[0032]** Una ventaja distintiva del procedimiento de la invención es que el compuesto con la fórmula (A-4a) se obtiene en forma con alto rendimiento y muy puro. Preferiblemente, el compuesto es la sal de oxalato de un compuesto con la fórmula (A-4a). La sal de oxalato del compuesto con la fórmula (A-4a) se obtiene con una pureza superior al 99 % por HPLC. El compuesto además tiene un pico calorimétrico de barrido diferencial endotérmico (DSC) característico en el intervalo de 85 a 102 °C, preferiblemente en el intervalo de 91-95 °C, más preferiblemente 92-94 °C, e incluso más preferiblemente a aproximadamente 93 °C. En una realización, el compuesto se caracteriza por un pico endotérmico calorimétrico de barrido diferencial a 93 °C.

30 **[0033]** El compuesto con la fórmula (A-4a) obtenido mediante el procedimiento de la invención se caracteriza además por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos con valores 2-theta de aproximadamente 9,05, 10,66, 13,3, 14,69, 16,78, 19,0, 20,76, 21,64, 24,84 y 25,69°. Preferiblemente, el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X como se muestra en la figura 1. Preferiblemente, el compuesto es la sal de oxalato con la fórmula (A-4a).

35 **[0034]** La nueva sal de oxalato del compuesto (A-4a) que se obtiene mediante el procedimiento de la invención da como resultado la formación del compuesto (II) con alto rendimiento y notable pureza, sin el requisito de purificación adicional por cromatografía líquida, que inevitablemente da como resultado una disminución del rendimiento. El procedimiento es más fácilmente escalable y, por lo tanto, útil a nivel industrial.

40 **[0035]** La presente invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de Boc-S-Alanina.

45 **[0036]** En una solución enfriada de L-alanina (100 g) en agua (500 ml) y mezcla de 1,4-dioxano (100 ml), se añadió hidróxido de sodio (44,9 g) a 0-5 °C. La solución resultante se agitó durante 15 minutos a esta temperatura seguida de la adición gota a gota de una solución de anhídrido de di-terc-butoxicarbonilo (257 g) en 1,4-dioxano

(100 ml), mientras se mantuvo templada a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 a 15 horas, hasta su finalización. La masa de reacción se enfrió a 0-5 °C y se añadió acetato de etilo (800 ml), seguido de la adición gota a gota de ácido clorhídrico (112,3 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo entonces con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y el disolvente se evaporó. El producto se recrystalizó en n-hexano (600 ml) para dar 192,5 g (90,6 %) de Boc-alanina.

Ejemplo 2: Síntesis de Boc-S-Alanina Fenaciléster.

[0037] A una solución de Boc-S-Alanina (146,7 g) en dimetilformamida (500 ml) a 20-30 °C se le añadió carbonato de potasio (53,6 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 20-30 °C. Se añadió cloruro de fenacilo (100 g) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó hasta que se completó la reacción (aproximadamente 3-6 horas). Una vez completada la reacción, la masa de reacción se enfrió a 15-25 °C seguido de la adición de acetato de etilo (1000 ml) y agua (1500 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua. El disolvente se evaporó y el producto obtenido se recrystalizó en hexano (400 ml) para producir 193 g (81 %) de producto puro con una pureza quiral del 100 %, pureza por HPLC del 99,8 %.

Ejemplo 3: Síntesis de la sal oxalato del éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico

[0038] Una mezcla de Boc-S-Alanina Fenaciléster (340 g) y acetato de amonio (1313,86 g) en tolueno (1750 ml) se calentó a 95-105 °C durante dos a tres horas. Después de que se completó la reacción, la masa de reacción se enfrió a 40-45 °C y se añadió agua (200 ml). La capa orgánica se separó y se destiló a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (400 ml). Se añadió ácido oxálico (139,5 g) a esta solución a 20-30 °C, y la suspensión se agitó durante dos horas a 0-5 °C, se filtró y se lavó con acetato de etilo (150 ml). Por lo tanto, el producto obtenido se secó a 45-50 °C para dar 491 g (95 %) de sal oxalato del éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico con un 99 % de pureza. El producto final se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRD) como se muestra en la figura 1. El patrón XRD muestra los siguientes picos principales como valores 2-theta como se indica en la siguiente tabla:

Pico	Valores 2-theta
1	9,05
2	10,66
3	13,3
4	14,69
5	16,78
6	19,0
7	20,76
8	21,64
9	24,84
10	25,69

30

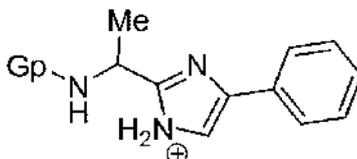
[0039] La sal oxalato del éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico se caracteriza además por un espectro infrarrojo (IR) como se muestra en la figura 2, una calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un pico principal a aproximadamente 93 °C como se muestra en la figura 3, y tiene una pureza por HPLC de al menos el 99,66 %, como se muestra en la figura 4.

Ejemplo 4: Síntesis de [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-amina

[0040] Se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio (5000 ml de agua y 456 g de carbonato de sodio) a la solución de sal de oxalato de Boc-(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)etanamina (491 g) en diclorometano (2000 ml). Después de agitar durante dos horas, las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en una solución al 5 % de clorhidrato metanólico (1500 ml). La solución se calentó a 50-65 °C hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 10-15 °C y se añadió carbonato de sodio (38 g) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante dos horas. La solución se filtró, y el filtrado se concentró para obtener 160 g (81 %) de producto [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-amina con el 99,4 % de pureza por HPLC y más del 99 % de pureza quiral.

REIVINDICACIONES

1. Sal de oxalato de un compuesto con la fórmula



5

en la que Gp es un grupo protector de amino y Gp-NH se selecciona del grupo que consiste en carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc amida), carbamato de t-butilo (BOC amida), carbamato de bencilo, acetamida, trifluoroacetamida, ftalimida, bencilamina, trifenilmetilamina, bencilidenoamina y tosilamida.

10

2. La sal de oxalato de la reivindicación 1, en la que el grupo protector de amino es un grupo terc-butoxicarbonilo (Boc).

3. Oxalato del éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico cristalino.

15

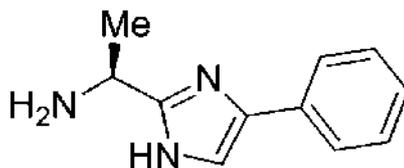
4. El oxalato cristalino de la reivindicación 3 **caracterizado por** al menos uno de los siguientes:

a. Picos de difracción de polvo de rayos X con valores 2-theta de 9,05, 10,66, 13,3, 14,69, 16,78, 19,0, 20,76, 21,64, 24,84 y 25,69° +/- 0,1°; y

20

b. Un termograma calorimétrico de barrido diferencial con un pico endotérmico a aproximadamente 93 °C.

5. Un procedimiento para la preparación de [(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etil]-amina de fórmula



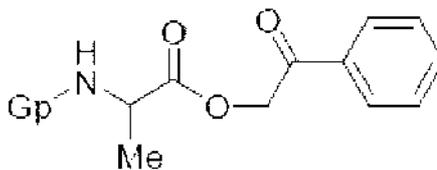
25

que comprende las etapas de:

a) tratar la L-alanina con un grupo protector de amino para obtener L-alanina protegida con amino;

b) hacer reaccionar la L-alanina protegida con amino con cloruro de fenacilo para obtener el compuesto de fórmula (A-2a):

30

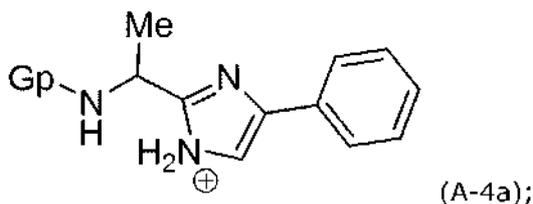


A- 2a

c) tratar el compuesto de fórmula (A-2a) con acetato de amonio para formar una (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino;

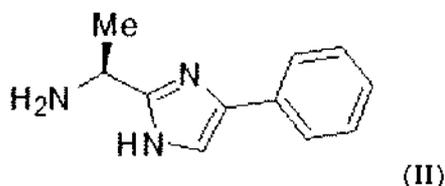
35

d) tratar la (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino con ácido oxálico para obtener sal de oxalato de (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino de fórmula (A-4a):

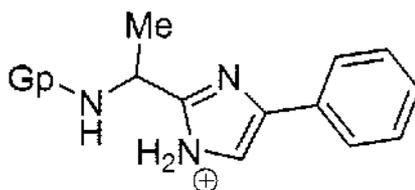


(A-4a);

- e) convertir la sal de oxalato de (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino de fórmula (A-4a) en una (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino por tratamiento con una base;
 f) desproteger la (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino para dar (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina del compuesto de fórmula (II):

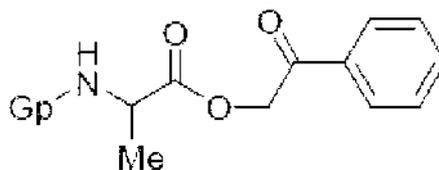


6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el grupo protector de amino se selecciona del grupo que consiste en carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc amida), carbamato de t-butilo (BOC amida), carbamato de bencilo, acetamida, trifluoroacetamida, ftalimida, bencilamina, trifenilmetilamina, bencilidenoamina y tosilamida.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el tratamiento con un grupo protector de amino comprende la reacción con anhídrido de di-terc-butoxicarbonilo.
8. Un procedimiento para la preparación de la sal de oxalato de un compuesto con la fórmula



en la que Gp es cualquier grupo protector de amino, que comprende las etapas de:

- a) tratar L-alanina con un compuesto protector de amino para obtener L-alanina protegida con amino;
 b) hacer reaccionar L-alanina protegida con amino con cloruro de fenacilo para obtener el compuesto de fórmula (A-2a):



A-2a

- c) tratar el compuesto de fórmula (A-2a) con acetato de amonio para formar una (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino;
 d) tratar la (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegida con amino con ácido oxálico para obtener un oxalato de (S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina protegido con amino.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el grupo protector de amino se selecciona del grupo que consiste en carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc amida), carbamato de t-butilo (BOC amida), carbamato de bencilo, acetamida, trifluoroacetamida, ftalimida, bencilamina, trifenilmetilamina, bencilidenoamina y tosilamida.

10. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el compuesto protector de amino es anhídrido de di-terc-butoxicarbonilo.

11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en el que el disolvente en la etapa b) se selecciona de tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, isopropanol y alcoholes alifáticos C1-C4, y en el que el disolvente en la etapa c) se selecciona de benceno, tolueno, ciclohexano, pentano, hexano, cloroformo y éter dietílico.

12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en el que el disolvente en la etapa d) se selecciona de diclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico y acetato de etilo.
- 5 13. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la base en la etapa e) es una solución acuosa de una base inorgánica, y en el que la etapa se realiza en una mezcla de agua y un disolvente polar seleccionado de tetrahidrofurano, éter dietílico, éter dimetílico y acetato de etilo.
14. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la base en la etapa e) es una solución acuosa de
10 carbonato de sodio, y en el que la etapa se realiza en una mezcla de agua y diclorometano.
15. El procedimiento de la reivindicación 5 o la reivindicación 8, en el que el oxalato de Boc-(S)-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-etanamina está **caracterizado por** al menos uno de los siguientes:
- 15 a. Picos de difracción de polvo de rayos X con valores 2-theta de 9,05, 10,66, 13,3, 14,69, 16,78, 19,0, 20,76, 21,64, 24,84 y 25,69° +/- 0,1°; y
b. Un termograma calorimétrico de barrido diferencial con un pico endotérmico a aproximadamente 93 °C.

FIGURA 1

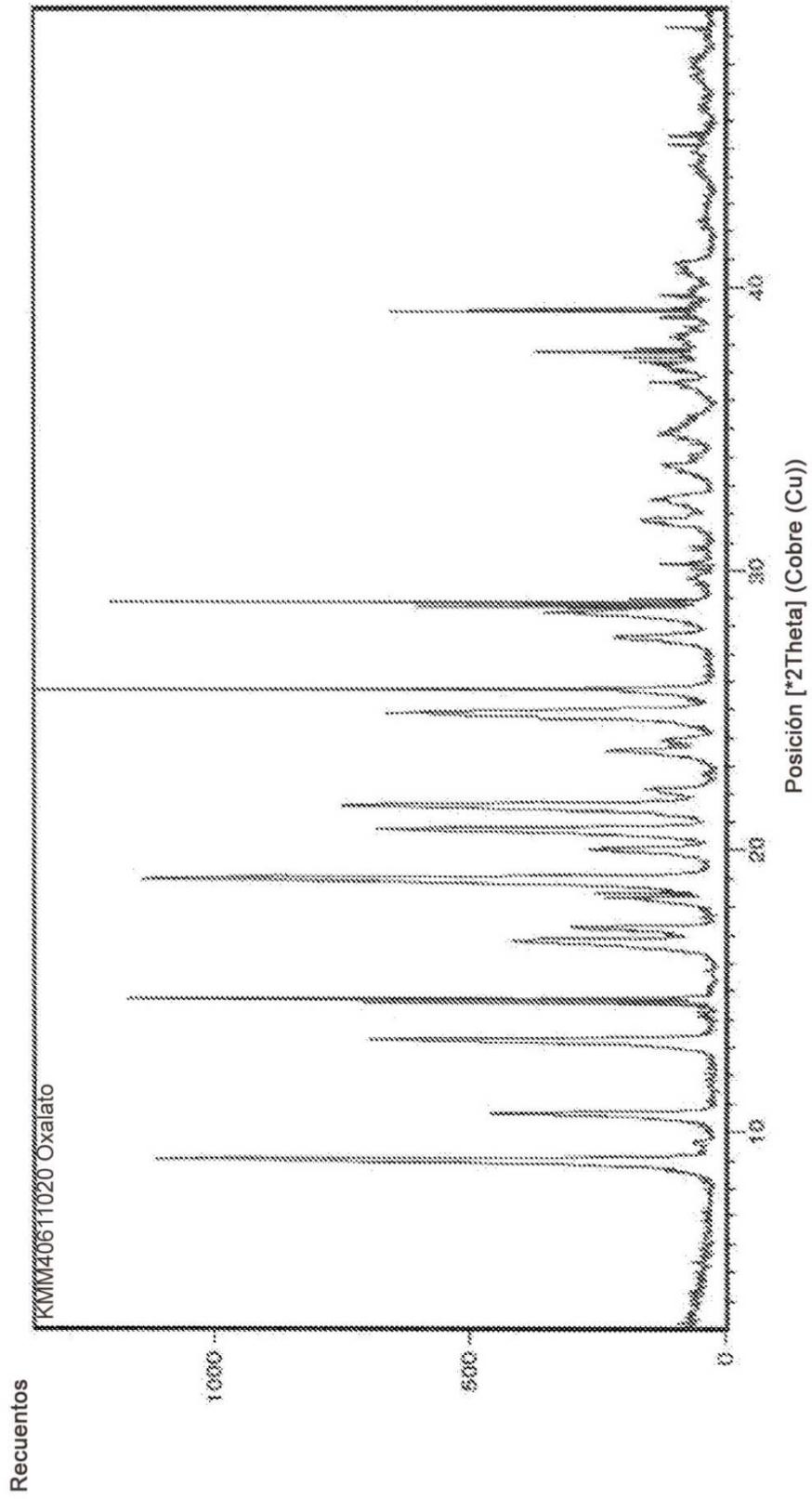
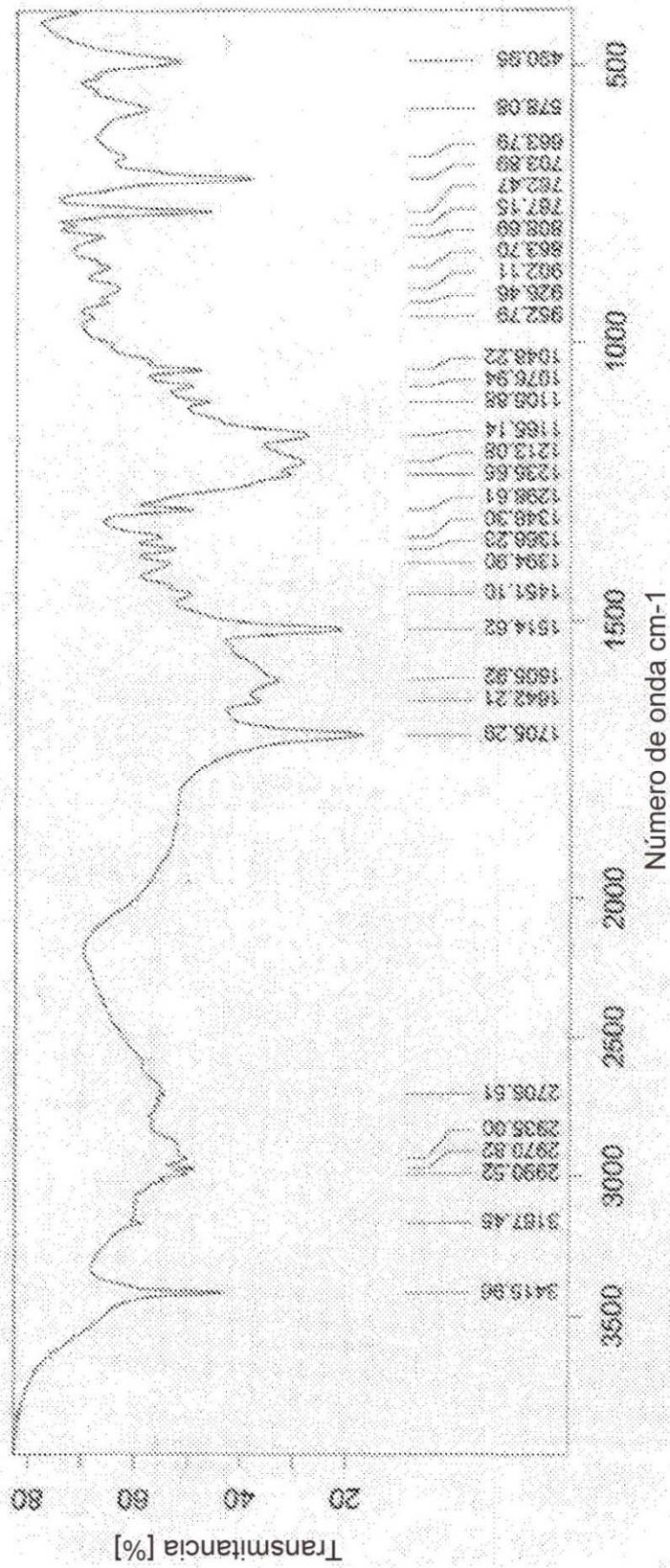


FIGURA 2



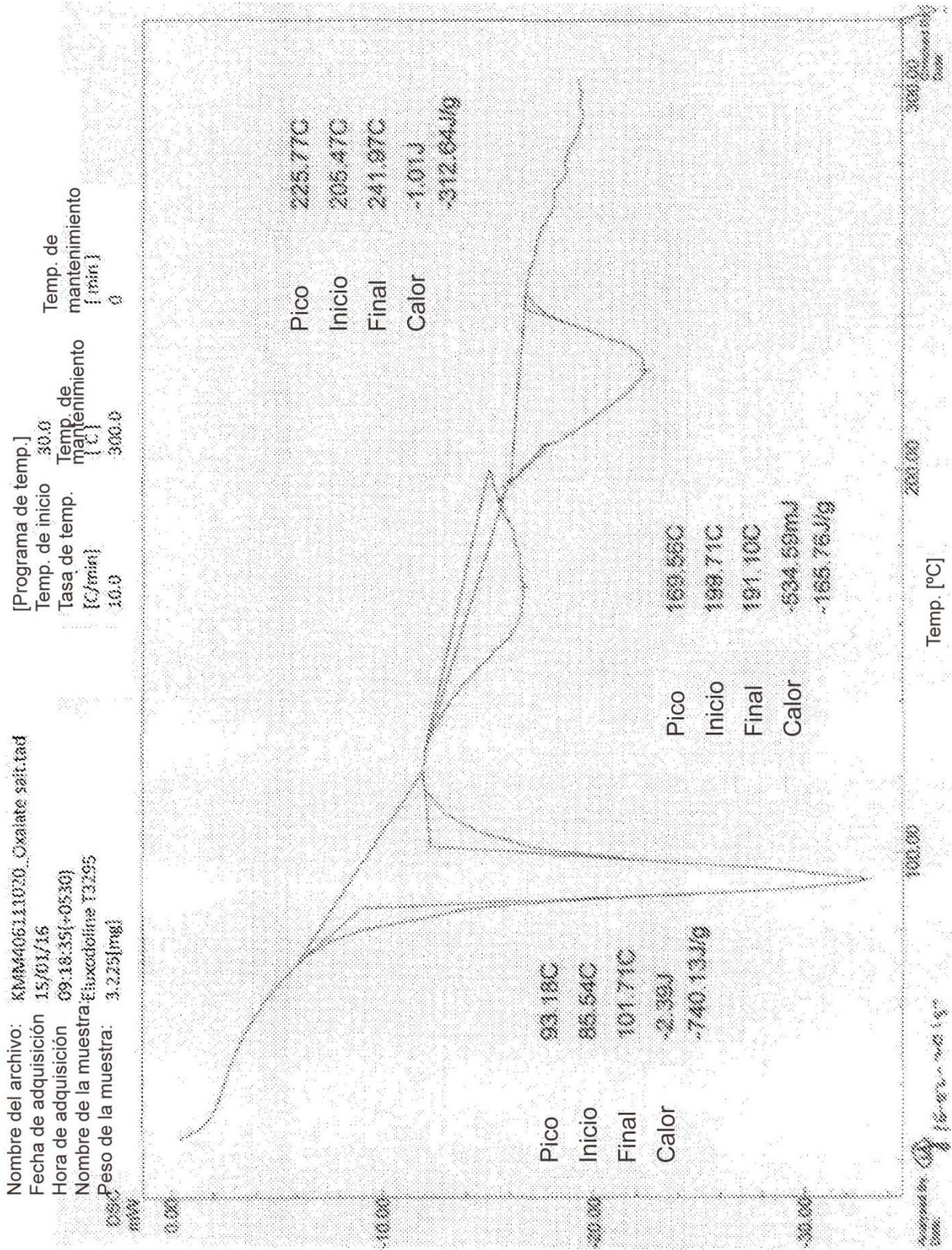


Figura 3

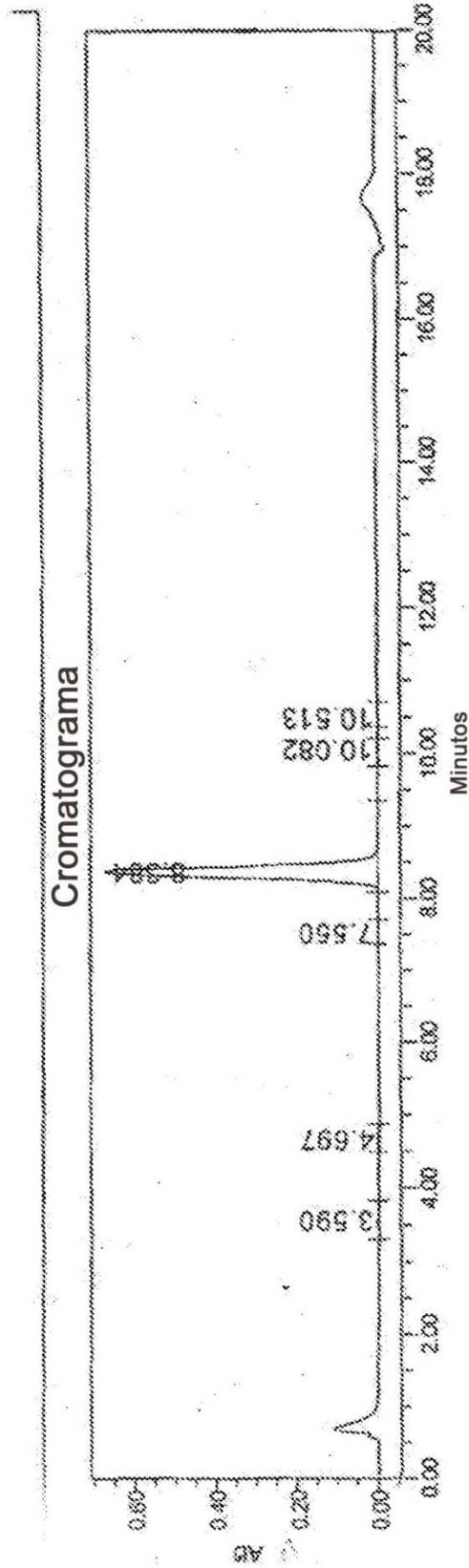


FIGURA 4

Resultados pico

Nombre	Tiempo de retención (min)	Área (µV ² seg)	% de área	Relación RT
Pico 1	3.59	11731	0.16	0.43
Pico 2	4.78	1404	0.02	0.56
Pico 3	7.66	6758	0.09	0.93
STC-III_BOC_T3285	8.38	7315636	99.86	1.00
Pico 5	10.08	2896	0.04	1.20
Pico 6	10.51	1963	0.03	1.26