



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 310 146**

② Número de solicitud: 200750040

⑤ Int. Cl.:  
**C07D 277/82** (2006.01)  
**A61K 31/428** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **13.12.2005**

⑩ Prioridad: **30.12.2004 US 60/640,012**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2008**

⑬ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**16.12.2008**

⑦ Solicitante/s: **CHEMAGIS Ltd.**  
**29 Lehi Street**  
**Bnei-Brak 51200, IL**

⑦ Inventor/es: **Xia, Guangxin;**  
**Nian, Yifeng;**  
**Yan, Tiema;**  
**Suo, Jin;**  
**Brand, Michael y**  
**Arad, Oded**

⑦ Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

⑤ Título: **Nuevo procedimiento para preparar pramipexol y su mezcla isomérica óptica mediante reducción con triacetoxiborohidruro de sodio.**

⑤ Resumen:

Nuevo procedimiento para preparar pramipexol y su mezcla isomérica óptica mediante reducción con triacetoxiborohidruro de sodio.

Se proporciona un nuevo procedimiento para producir pramipexol base o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, es decir, (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, evitando el uso del complejo de borano-tetrahidrofurano, y usando un agente reductor más conveniente como triacetoxiborohidruro de sodio en su lugar. El procedimiento proporcionado comprende hacer reaccionar el material de partida (S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, es decir, (R,S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, con propionaldehído en un disolvente orgánico, para obtener la enamina respectiva, que se reduce subsiguientemente *in situ*, opcionalmente sin aislamiento, para obtener pramipexol o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, es decir, (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, y sus sales de adición de ácidos. La invención también proporciona un procedimiento para purificar dihidrocloruro de pramipexol o la sal de dihidrocloruro de su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, es decir, dihidrocloruro de (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, mediante recristalización en un disolvente adecuado.

ES 2 310 146 A1

## DESCRIPCIÓN

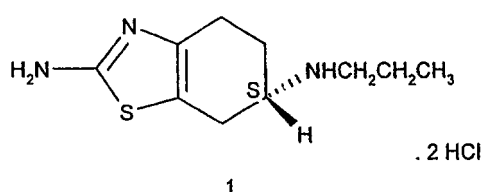
Nuevo procedimiento para preparar pramipexol y su mezcla isomérica óptica mediante reducción con triacetoxiborohidruro de sodio.

## Campo de la invención

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para preparar pramipexol y su mezcla isomérica óptica, usando el agente reductor suave triacetoxiborohidruro de sodio, evitando así el uso del complejo de borano-tetrahidrofurano (BTHF).

## Antecedentes de la invención

El dihidrocloruro de (S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, más conocido habitualmente como dihidrocloruro de pramipexol, es un derivado aminobenzotiazólico sintético que tiene la fórmula estructural 1, que se comercializa con el nombre Mirapex®.

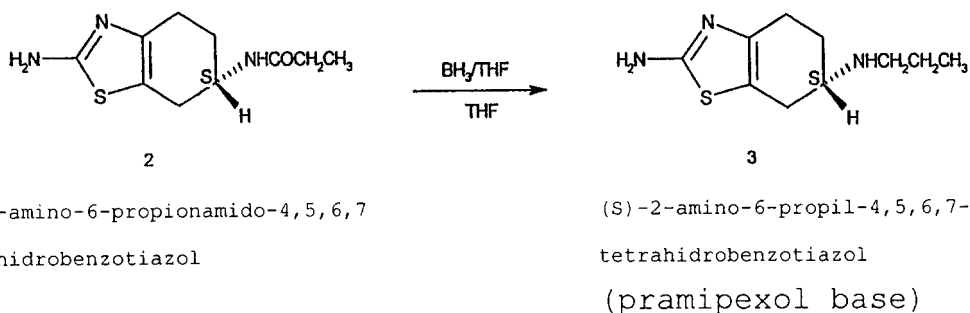


dihidrocloruro de pramipexol

El fármaco es un agonista dopamínico usado para tratar la enfermedad de Parkinson estimulando los receptores de dopamina en el cerebro.

En las patentes europeas n<sup>os</sup> 186087 y 207696, en las patentes U.S. n<sup>os</sup> 6727367 y 6770761, y en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO 2004/026850, WO 2004/041797 y WO 2005/014562, se han descrito previamente diversas rutas sintéticas para preparar pramipexol, sus sales y sus intermedios. Una ruta sintética adicional ha sido descrita por C.S. Schneider y J. Mierau en *J. Med. Chem.*, 1987, 30, 494-498. Según esta ruta, el pramipexol se puede preparar haciendo reaccionar (S)-2-amino-6-propionamido-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, un compuesto de fórmula 2, con el complejo de borano-tetrahidrofurano (BTHF) en presencia de THF anhidro, para producir (S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol base, un compuesto de fórmula 3. La base aislada se convierte consiguientemente en la sal de dihidrocloruro, que se recristaliza en metanol con un rendimiento global de 50%. Este procedimiento se ilustra en el Esquema 1:

Esquema 1



Esta ruta sintética implica usar el agente reductor BTHF, que se suministra como una disolución 1,0 M o 1,5 M en THF. El reactivo es térmicamente inestable, y se debe almacenar en frío (por debajo de 5°C). Además, el BTHF es susceptible a la hidrólisis, reaccionando fácilmente con agua para formar hidrógeno y ácido bórico, y reaccionando fácilmente con la humedad atmosférica al exponerlo al aire, dando como resultado una disminución del ensayo. A temperaturas elevadas por encima de 50°C, y en ausencia de un sustrato, el BTHF se descompone mediante escisión del anillo de éter para desprender diborano gaseoso, que es extremadamente tóxico. Además, el tetrahidrofurano puede formar peróxidos potencialmente explosivos al permanecer durante mucho tiempo en el aire.

Todas las restricciones y advertencias anteriores hacen complicado el uso de BTHF, caro (debido a costes elevados de flete y almacenamiento), inconveniente y medioambientalmente perjudicial, y parece claro que este procedimiento no se puede usar ventajosamente para la producción a gran escala.

5 Debido a esta implementación problemática de BTHF en preparaciones a gran escala, existe una necesidad no satisfecha en la técnica de un procedimiento más conveniente y económicamente factible que usará un agente reductor alternativo más seguro, que será más estable para aplicaciones sintéticas. De este modo, el objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para preparar pramipexol, que evita el uso de complejo de borano-tetrahidrofurano.

10 En la Solicitud de Patente U.S., titulada "un procedimiento mejorado para la reducción de (S)-2-amino-6-propionamido-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol", de los presentes inventores, que reivindica la prioridad a partir de la Solicitud de Patente Provisional U.S. n° 60/614.422 (presentada el 29 de septiembre de 2004), que se incorpora como referencia aquí como si se expusiese en su totalidad, se describe un procedimiento mejorado para la reducción de (S)-2-amino-6-propionamido-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, un intermedio útil en la preparación de (S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, más conocido habitualmente como pramipexol.

15 La presente Solicitud da una vía sintética alternativa para preparar pramipexol base y su mezcla isomérica óptica, ruta la cual es más ventajosa con respecto a los procedimientos existentes para preparar pramipexol base.

## 20 Sumario de la invención

En una realización, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para preparar pramipexol base, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar el material de partida (S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol con propionaldehído en un disolvente orgánico para obtener una enamina (compuesto 5 en el Esquema 2 más abajo), que se reduce *in situ*, opcionalmente sin aislamiento previo, usando el agente reductor triacetoxiborohidruro de sodio [NaB(O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>H], evitándose así el uso del complejo de borano-tetrahidrofurano.

30 Según la presente invención, el procedimiento que usa el agente reductor triacetoxiborohidruro de sodio es aplicable también para hacer reaccionar (R,S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, que se denomina más abajo como la mezcla isomérica óptica del material de partida (S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, para preparar (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, que se denomina más abajo como la mezcla isomérica óptica de pramipexol base.

35 En otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para aislar el pramipexol base bruto o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, comprendiendo el procedimiento:

evaporar la mezcla de reacción hasta sequedad, opcionalmente a presión reducida;

40 añadir una disolución acuosa básica y un disolvente orgánico, para formar un sistema bifásico, extraer y separar las fases, y lavar la fase orgánica;

evaporar el disolvente hasta sequedad, para obtener un residuo oleoso;

45 añadir un disolvente orgánico y suspender la mezcla opcionalmente a temperatura elevada; y

precipitar el producto bruto, recogerlo por filtración, lavarlo y secarlo.

50 En aún otra realización de la presente invención, una vez que la reacción está terminada, el producto, que es pramipexol base bruto o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, se puede convertir en una sal de adición de ácidos, tal como la sal de dihidrocloruro, y se puede aislar en estado sólido mediante métodos descritos aquí.

55 En aún otra realización de la presente invención, el dihidrocloruro de pramipexol, o la sal de dihidrocloruro de la mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, se puede purificar mediante un procedimiento de recristalización en un disolvente adecuado.

## Descripción de las realizaciones preferidas

60 La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para preparar pramipexol base o su mezcla isomérica óptica, es decir, (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, y sus sales de adición, evitando el uso del complejo de borano-tetrahidrofurano (BTHF) y usando un agente reductor alternativo, más conveniente, en su lugar. Se ha estudiado el uso de otros agentes reductores en lugar del complejo de borano-tetrahidrofurano, para preparar pramipexol. Se obtuvieron resultados no satisfactorios cuando se usó borohidruro de sodio (NaBH<sub>4</sub>), debido a una conversión relativamente baja, ya que el producto bruto contenía alrededor de 20% del material de partida (R,S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol (véase el Ejemplo 4).

## ES 2 310 146 A1

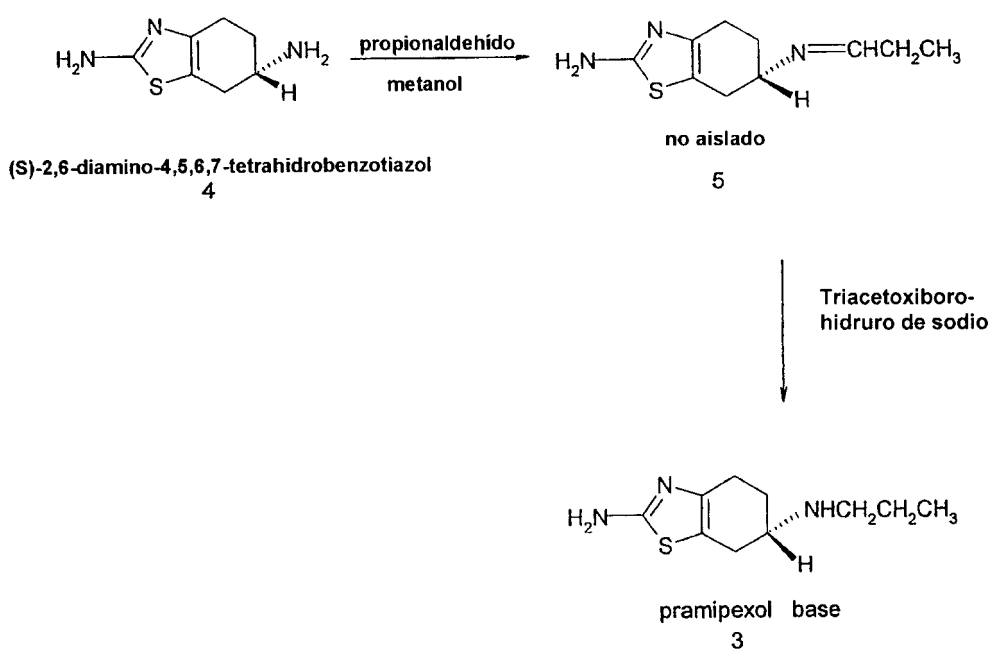
Otro reactivo que se ha ensayado para obtener pramipexol base o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente fue hidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ). Este reactivo no es preferido para la aplicación industrial debido a que la mezcla del reactivo ( $\text{LiAlH}_4$ ) y el disolvente (THF) es muy inflamable. Además, fue necesario un exceso de 14 veces del reactivo a fin de lograr una conversión elevada. Además, se ha encontrado que es muy difícil purificar el producto bruto sin usar cromatografía en columna, como se puede ver en la sección de Ejemplos a continuación (véase el Ejemplo 5).

Se ha descubierto sorprendentemente que un agente reductor preferido es triacetoxiborohidruro de sodio [ $\text{NaB}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_3$ ] sólido. El uso de triacetoxiborohidruro de sodio sólido es ventajoso no sólo porque no es tóxico y más seguro de usar en comparación con el complejo de borano-THF, sino también debido a que la manipulación de un sólido es mucho más simple en comparación con una disolución peligrosa, además de ser más barato debido a los menores costes de flete y de almacenamiento.

En una realización preferida de la presente invención, el agente reductor triacetoxiborohidruro de sodio se usa para preparar pramipexol base ((S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol).

Según la presente invención, el procedimiento comprende hacer reaccionar el material de partida (S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol en un disolvente orgánico para obtener una enamina (compuesto 5 en el Esquema 2 más abajo), que se reduce *in situ*, opcionalmente sin aislamiento previo, evitándose de este modo el uso del complejo de borano-tetrahidrofurano. El procedimiento se describe en el Esquema 2 más abajo.

Esquema 2



Según la presente invención, el procedimiento que usa el agente reductor triacetoxiborohidruro de sodio es aplicable también para hacer reaccionar (R,S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol, que se denomina más abajo como la mezcla isomérica óptica del material de partida (R,S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol para preparar la mezcla isomérica óptica de pramipexol base, como se define aquí anteriormente.

De este modo, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar pramipexol base o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, que comprende:

hacer reaccionar (S) o (R,S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol con propionaldehído en un disolvente orgánico adecuado, para obtener *in situ* la enamina respectiva;

hacer reaccionar la enamina así formada *in situ*, opcionalmente sin aislamiento, con triacetoxiborohidruro de sodio en presencia de un disolvente orgánico adecuado, para producir pramipexol base o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente;

paralizar la mezcla de reacción añadiendo una disolución ácida acuosa; y

aislar el producto bruto como una base libre o como una sal de adición de ácidos del mismo.

## ES 2 310 146 A1

Según una realización de la presente invención, el procedimiento se lleva a cabo en un disolvente orgánico adecuado seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, ácido acético, acetonitrilo, acetato de etilo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, y sus mezclas. El disolvente actualmente más preferido es metanol.

5 Según otra realización de la presente invención, el procedimiento se realiza en un intervalo de temperaturas entre 0°C y la temperatura ambiente, preferiblemente a 5°C, durante un tiempo de reacción corto, preferiblemente alrededor de una hora.

10 Según todavía otra realización de la presente invención, la reacción se paraliza por adición de una disolución acuosa, preferiblemente una disolución de HCl al 10%.

Según otra realización preferida de la presente invención, el procedimiento de aislamiento para obtener pramipexol base bruto o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, comprende:

15 evaporar la mezcla de reacción hasta sequedad, opcionalmente a presión reducida;

añadir una disolución acuosa básica y un disolvente orgánico para formar un sistema bifásico, extraer y separar las fases, y lavar la fase orgánica;

20 evaporar el disolvente hasta sequedad, para obtener un residuo oleoso;

añadir un disolvente orgánico y suspender la mezcla opcionalmente a temperatura elevada; y

25 precipitar el producto bruto, recogerlo por filtración, lavarlo y secarlo.

Según otra realización de la presente invención, la evaporación de la mezcla de reacción hasta sequedad se lleva a cabo a una temperatura no mayor que 50°C.

30 Según todavía otra realización de la presente invención, la disolución acuosa básica se selecciona del grupo que consiste en disoluciones acuosas de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, y bicarbonato de potasio. La disolución acuosa básica actualmente más preferida es una disolución acuosa de hidróxido sódico.

35 Según todavía otra realización de la presente invención, la concentración de dicha disolución acuosa de hidróxido sódico es al menos 10%, preferiblemente de alrededor de 45%.

40 Según todavía otra realización de la presente invención, el disolvente orgánico usado en el procedimiento de aislamiento se selecciona del grupo que consiste en acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, tolueno, diclorometano, cloroformo, y sus mezclas. El disolvente actualmente más preferido es acetato de etilo.

45 Según todavía otra realización de la presente invención, el producto aislado se puede secar usando métodos convencionalmente conocidos, para dar pramipexol base puro o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente. El procedimiento de secado se puede llevar a cabo aumentando la temperatura o reduciendo la presión, o una combinación de ambos. Los ejemplos no limitantes de tecnología o equipo de secado utilizables en el contexto de la presente invención incluyen evaporadores giratorios, hornos de vacío, hornos de bandeja, hornos giratorios, y secadores de lecho fluidizado.

50 En todavía otra realización de la presente invención, el pramipexol base o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente se puede convertir en una sal de adición de ácidos sin aislar la base libre, es decir, en la misma vasija de reacción. Como alternativa, el pramipexol base o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente se puede convertir en una sal de adición de ácidos tras aislarlo de la mezcla de reacción. Preferiblemente, estas sales son sales farmacéuticamente aceptables. La conversión de pramipexol base o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente se puede lograr mediante tratamiento con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado.

55 Según la presente invención, el ácido apropiado incluye, pero no se limita a, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y similar, y ácidos orgánicos tales como ácido tartárico y similar.

60 Según todavía otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para convertir pramipexol base en dihidrocloruro de pramipexol o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, es decir, (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, a su sal de dihidrocloruro, comprendiendo el procedimiento:

65 disolver pramipexol base o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, es decir, (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, en un disolvente adecuado, y filtrar la disolución para obtener un filtrado;

## ES 2 310 146 A1

añadir una disolución de un ácido inorgánico en un disolvente orgánico, y mezclar;  
enfriar hasta una temperatura reducida, y mezclar para obtener un precipitado; y  
5 recoger el precipitado por filtración, lavarlo y secarlo.

Según todavía otra realización de la presente invención, el disolvente adecuado usado para disolver pramipexol base o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, agua, y sus mezclas. El disolvente actualmente más preferido es etanol.

Según todavía otra realización de la presente invención, la disolución preferida de un ácido inorgánico en un disolvente orgánico es una disolución de HCl de al menos 10% en 2-propanol, y preferiblemente HCl de alrededor de 14,6% en 2-propanol.

En aún otra realización de la presente invención, el dihidrocloruro de pramipexol, o la sal de dihidrocloruro de su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, se puede recrystalizar mediante cualquier método de recrystalización convencional conocido en la técnica.

En todavía otra realización de la presente invención,; el dihidrocloruro de pramipexol, o la sal de dihidrocloruro de su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, se puede purificar mediante un procedimiento de recrystalización en un disolvente adecuado, comprendiendo el: procedimiento:

25 convertir el dihidrocloruro de pramipexol, o la sal de hidrocioruro de su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, es decir, dihidrocloruro de (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, a la base libre correspondiente mediante tratamiento con al menos un equivalente estequiométrico de una base orgánica o inorgánica adecuada;

30 convertir el producto de la base libre puro nuevamente al dihidrocloruro de pramipexol o dihidrocloruro de (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol correspondientes; y

35 aislar el dihidrocloruro de pramipexol purificado, o la sal de dihidrocloruro de su isómero óptico como se define aquí anteriormente, es decir, dihidrocloruro de (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol.

En aún otra realización de la presente invención, los procedimientos descritos aquí para obtener pramipexol base o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente se pueden llevar a una escala mayor de forma conveniente y barata.

Según la presente invención, las siguientes son las ventajas del procedimiento para preparar pramipexol base o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente y las sales de adición del mismo provistos aquí:

45 1) usar triacetoxiborohidruro de sodio sólido es ventajoso: debido a que es no tóxico y más seguro de usar en comparación con el complejo de borano-THF.

50 2) El triacetoxiborohidruro de sodio es un material sólido; por lo tanto, su manipulación es mucho más simple en comparación con una disolución peligrosa, además de ser más barato debido a los menores costes de flete y de almacenamiento.

55 3) Sólo se usa un exceso de alrededor de 1,4 veces del reactivo de triacetoxiborohidruro de sodio con relación al material de partida, en comparación con un exceso de 14 veces usado en el caso de  $\text{LiAlH}_4$  (Ejemplo 5).

4) El rendimiento de la reacción cuando se usa el reactivo de triacetoxiborohidruro de sodio es mucho mayor que el rendimiento dado a conocer en la reducción con  $\text{NaBH}_4$ , que es de 42% según se da a conocer en la patente europea nº 186087 (Ejemplo 7).

60 Aunque los siguientes ejemplos ilustran la práctica de la presente invención en algunas de sus realizaciones, los ejemplos no se deben de interpretar como limitantes del alcance de la invención. Otras realizaciones serán manifiestas al experto en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva y de los ejemplos. Se pretende que la memoria descriptiva, incluyendo los ejemplos, se considere solamente ejemplar, estando el alcance y el espíritu de la invención indicados por las reivindicaciones a continuación.

65

## ES 2 310 146 A1

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

5 Una vasija de reacción equipada con un agitador magnético y un termómetro se cargó con (S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol (5,0 g, 0,0296 moles) y metanol (100 ml), y la disolución se enfrió hasta 5°C con agitación constante. Se añadió una disolución de propionaldehído (2,7 ml) en metanol (10 ml), mientras se mantiene la temperatura interna a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (8,75 g, 0,0413 moles) en 4-5 porciones, a la vez que se mantiene la temperatura a 5°C. La agitación se continuó a 5°C durante 5 minutos, y la mezcla se dejó calentar hasta 25°C durante alrededor de 30 minutos.

15 Se añadió una mezcla de agua (100 ml) y disolución de HCl al 32% (30 ml) a la mezcla de reacción, para dar una suspensión. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida, manteniendo la temperatura del baño a menos de 50°C. Se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (60 ml) para dar un sistema bifásico, y se añadió una disolución acuosa al 45% de hidróxido sódico (4,5 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica superior se lavó con agua (2 X 10 ml).

20 La disolución de acetato de etilo se evaporó hasta sequedad manteniendo la temperatura del baño a menos de 50°C, para dar un residuo oleoso. Se añadió acetato de etilo (7 ml) al residuo oleoso, y la suspensión así formada se agitó a 50°C durante 15 minutos. La mezcla se dejó enfriar hasta 25°C, y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después, la mezcla se enfrió hasta 5°C, y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. El precipitado así formado se filtró, se lavó con acetato de etilo frío y se secó a 60°C para producir 4,3 g (69%) de pramipexol base.

#### 25 Ejemplo 2

30 Una vasija de reacción equipada con un agitador magnético y un termómetro se cargó con (R,S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol (5,0 g, 0,0296 moles) y metanol (100 ml), y la disolución se enfrió hasta 5°C con agitación constante. Se añadió una disolución de propionaldehído (2,7 ml) en metanol (10 ml), mientras se mantiene la temperatura interna a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (8,75 g, 0,0413 moles) en 4-5 porciones, a la vez que se mantiene la temperatura a 5°C. La agitación se continuó a 5°C durante 5 minutos, y la mezcla se dejó calentar hasta 25°C durante alrededor de 30 minutos.

35 Se añadió una mezcla de agua (100 ml) y disolución de HCl al 32% (30 ml) a la mezcla de reacción, para dar una suspensión. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida, manteniendo la temperatura del baño a menos de 50°C. Se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (60 ml) para dar un sistema bifásico, y se añadió una disolución acuosa al 45% de hidróxido sódico (4,5 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica superior se lavó con agua (2 X 10 ml).

40 La disolución de acetato de etilo se evaporó hasta sequedad manteniendo la temperatura del baño a menos de 50°C, para dar un residuo oleoso. Se añadió acetato de etilo (7 ml) al residuo oleoso, y la suspensión así formada se agitó a 50°C durante 15 minutos. La mezcla se dejó enfriar hasta 25°C, y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después, la mezcla se enfrió hasta 5°C, y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. El precipitado así formado se filtró, se lavó con acetato de etilo frío y se secó a 60°C para producir 4,3 g (69%) de pramipexol base.

45

#### Ejemplo 3

50 Una vasija de reacción equipada con un agitador magnético se cargó con pramipexol base (2,53 g) y etanol absoluto (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar una disolución clara. La disolución se filtró, y el filtrado se transfirió a otra vasija de reacción. Se añadió en porciones una disolución de HCl de alrededor de 14,6% en 2-propanol (7,8 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta alrededor de 5°C, y se agitó durante 1 hora adicional. El precipitado se filtró, se lavó con etanol frío y se secó a 60°C a vacío para producir 3,0 g (89%) de dihidrocloruro de pramipexol.

55

#### Ejemplo 4

60 Una vasija de reacción equipada con un agitador magnético y un termómetro se cargó con (R,S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol (10,0 g, 0,0592 moles) y metanol (200 ml), y la disolución se agitó y se enfrió hasta alrededor de -15°C. Se añadió una disolución de propionaldehído (5,4 ml) en metanol (20 ml), manteniendo la temperatura interna a alrededor de -15°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 60 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (3,1 g, 0,082 moles) en 4-5 porciones durante un período de alrededor de 30 minutos, a la vez que se mantiene la temperatura a -15°C. La agitación se continuó a -15°C durante 5 minutos, y la mezcla se dejó calentar hasta alrededor de 25°C durante alrededor de 30 minutos, y se agitó a esta temperatura durante 1 hora.

65

Se extrajo una muestra y se inyectó a HPLC. La conversión de (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol fue 55%, y también se detectó 20% de (R,S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol.

## ES 2 310 146 A1

### Ejemplo 5

Una vasija de reacción equipada con un agitador magnético y un termómetro se cargó con THE (225 ml) y con (R,S)-6-acetilamino-2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol (4,5 g, 0,02 moles).

5

Se añadió  $\text{LiAlH}_4$  (1,48 g, 0,04 moles), y la mezcla se calentó hasta 45°C. Se añadieron 6 porciones adicionales de  $\text{LiAlH}_4$  (6 X 1,48 g, 0,24 moles), a intervalos de 3 horas entre cada adición. (La cantidad total de  $\text{LiAlH}_4$  añadida fue 10,36 g, 0,28 moles). Antes de añadir cada porción de  $\text{LiAlH}_4$ , la mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C y se calentó nuevamente hasta 45°C durante alrededor de 15 minutos después de terminar la adición. Alrededor de 24 horas después de que comenzase la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta alrededor de 0°C, y se añadió una mezcla de 80:20 (v/v) de THF:agua (100 ml). La suspensión se concentró por evaporación. El residuo así formado se mezcló con metanol (200 ml) y se puso a reflujo durante 1 hora. El sólido se separó por filtración, y el filtrado se concentró por evaporación.

10

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol = 80/20). La fracción correspondiente se concentró por evaporación. El dihidrocloruro de (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol cristalizó mientras se añadía una disolución de ácido clorhídrico en 2-propanol, para producir 3 g (60% de la cantidad teórica), p.f. 260°C.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 310 146 A1

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar pramipexol base o (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol, evitando el uso del complejo de borano-tetrahidrofurano, comprendiendo el procedimiento:
- hacer reaccionar (S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, es decir, (R,S)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol, con propionaldehído en un disolvente orgánico adecuado, para obtener *in situ* la enamina respectiva;
- hacer reaccionar la enamina así formada *in situ*, opcionalmente sin aislamiento, con triacetoxiborohidruro de sodio en presencia de un disolvente orgánico adecuado, para producir pramipexol base o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente;
- paralizar la mezcla de reacción añadiendo una disolución ácida acuosa; y
- aislar el producto bruto como una base libre o como una sal de adición de ácidos del mismo.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico adecuado se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, ácido acético, acetonitrilo, acetato de etilo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, y sus mezclas.
3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico adecuado es metanol.
4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila entre 0°C y la temperatura ambiente, preferiblemente a 5°C, durante un tiempo corto, preferiblemente de alrededor de 1 hora.
5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha disolución ácida acuosa es una disolución de HCl de alrededor de 10%.
6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho procedimiento de aislamiento de pramipexol base bruto, o su mezcla isomérica óptica, es decir, (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol, comprende:
- evaporar la mezcla de reacción hasta sequedad, opcionalmente a presión reducida;
- añadir una disolución acuosa básica y un disolvente orgánico para formar un sistema bifásico, extraer y separar las fases, y lavar la fase orgánica;
- evaporar el disolvente hasta sequedad, para obtener un residuo oleoso;
- añadir un disolvente orgánico y suspender la mezcla opcionalmente a temperatura elevada; y
- precipitar el producto bruto, recogerlo por filtración, lavarlo y secarlo.
7. El procedimiento de aislamiento según la reivindicación 6, en el que dicha evaporación de la mezcla de reacción hasta sequedad se lleva a cabo a una temperatura de no más de 50°C.
8. El procedimiento de aislamiento según la reivindicación 6, en el que la disolución acuosa básica se selecciona del grupo que consiste en disoluciones acuosas de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, y bicarbonato de potasio.
9. El procedimiento de aislamiento según la reivindicación 8, en el que dicha disolución acuosa básica es una disolución acuosa de hidróxido de sodio.
10. El procedimiento de aislamiento según la reivindicación 9, en el que la concentración de dicha disolución acuosa de hidróxido sódico es al menos 10%, preferiblemente alrededor de 45%.
11. El procedimiento de aislamiento según la reivindicación 6, en el que el disolvente orgánico usado para precipitar el producto bruto y para lavarlo se selecciona del grupo que consiste en acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, tolueno, diclorometano, cloroformo, y sus mezclas.
12. El procedimiento de aislamiento según la reivindicación 11, en el que el disolvente orgánico usado para precipitar el producto bruto y para lavarlo es acetato de etilo.
13. Un procedimiento para convertir pramipexol base en dihidrocloruro de pramipexol, o su mezcla isomérica óptica en la sal de dihidrocloruro correspondiente, comprendiendo el procedimiento:

## ES 2 310 146 A1

disolver pramipexol base o su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente en un disolvente, y filtrar la disolución para obtener un filtrado;

añadir una disolución de un ácido inorgánico en un disolvente orgánico, y mezclarla;

enfriar hasta una temperatura reducida, y mezclar para obtener un precipitado; y

recoger el precipitado por filtración, lavarlo y secarlo.

14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que el disolvente para disolver pramipexol base o su mezcla isomérica óptica, es decir, (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, agua, y sus mezclas.

15. El procedimiento según la reivindicación 14, en el que el disolvente es etanol.

16. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que la disolución de un ácido inorgánico en un disolvente orgánico es una disolución de HCl de al menos 10% en 2-propanol, y preferiblemente HCl de alrededor de 14,6% en 2-propanol.

17. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que el disolvente usado para lavar el precipitado es etanol.

18. Un procedimiento, según la reivindicación 13, para purificar dihidrocloruro de pramipexol, o la sal de dihidrocloruro de su mezcla isomérica óptica, mediante recristalización en un disolvente orgánico, comprendiendo el procedimiento:

convertir el dihidrocloruro de pramipexol, o la sal de dihidrocloruro de su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente, a la base libre correspondiente mediante tratamiento con al menos un equivalente estequiométrico de una base orgánica o inorgánica adecuada;

convertir nuevamente el producto de la base libre puro al dihidrocloruro de pramipexol correspondiente o la sal de dihidrocloruro de su mezcla isomérica óptica como se define aquí anteriormente; y

aislar el dihidrocloruro de pramipexol purificado, o el dihidrocloruro de (R,S)-2-amino-6-propil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol purificado.



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 310 146

② N° de solicitud: 200750040

③ Fecha de presentación de la solicitud: 13.12.2005

④ Fecha de prioridad: 30.12.2004

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **C07D 277/82** (2006.01)  
**A61K 31/428** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 20040068119 A1 (POSPISILIK, K. et al.) 08.04.2204, página 7, ejemplo 2, párrafos 82 y 83.	13-18
X	US 6770761 B2 (POSPISILIK, K. et al.) 03.08.2004, columna 12, ejemplo 9.	13-18
A	Columna 6, líneas 46-67; columna 7, líneas 1-13.	1-12
A	US 2003/0153568 A1 (CUSACK, K. P. et al.) 14.08.2003, página 88, párrafo 740.	1-18
A	AVENELL, K. Y. et al. "Heterocyclic analogues of 2-aminotetralins with high affinity and selectivity for the dopamine D3 receptor". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 1999, Volumen 9, páginas 2715-2720. Ver página 2717, esquema 2.	1-18

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

02.11.2008

Examinador

N. Martín Laso

Página

1/1