

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 865 854**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2017** **PCT/JP2017/034151**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2018** **WO18056373**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2017** **E 17853141 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2021** **EP 3517531**

54 Título: **Método para producir (r)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2h)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona y un producto intermedio para producir la misma**

30 Prioridad:

23.09.2016 JP 2016185325

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

18.10.2021

73 Titular/es:

**KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
28-8, Honkomagome 2-chome
Bunkyo-ku, Tokyo 113-8650, JP**

72 Inventor/es:

**SUMIKAWA YOSHITAKE;
KAMEI NORIYUKI y
TODO SHINGO**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 865 854 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

Método para producir (r)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2h)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona y un producto intermedio para producir la misma

Campo técnico

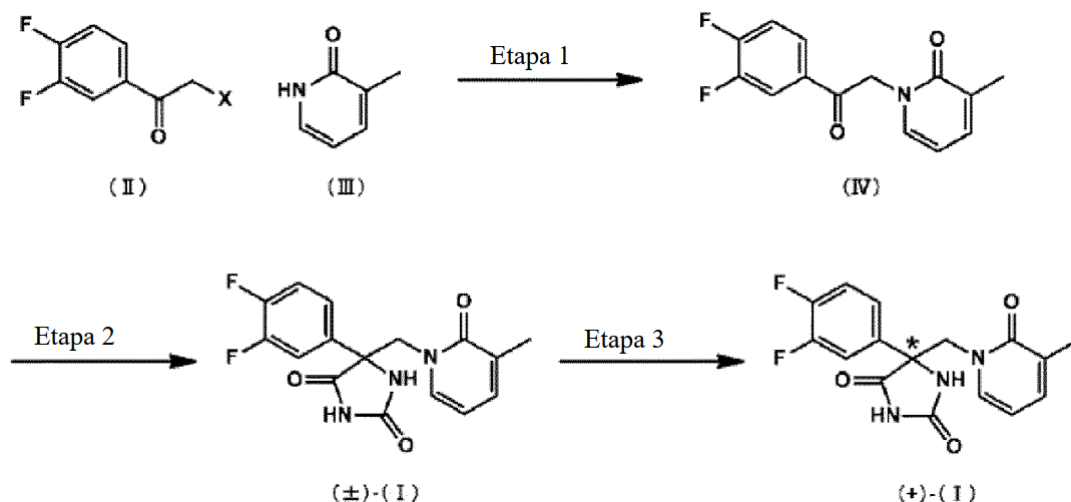
La presente invención se refiere a un método para producir (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona y a un intermedio para la producción de la misma.

Antecedentes de la técnica

Se ha informado que la (+)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona tiene una actividad inhibidora excelente de una enzima convertidora del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (TACE) y que es útil como agente terapéutico y profiláctico para enfermedades que implican TNF- α (Bibliografía de patentes 1).

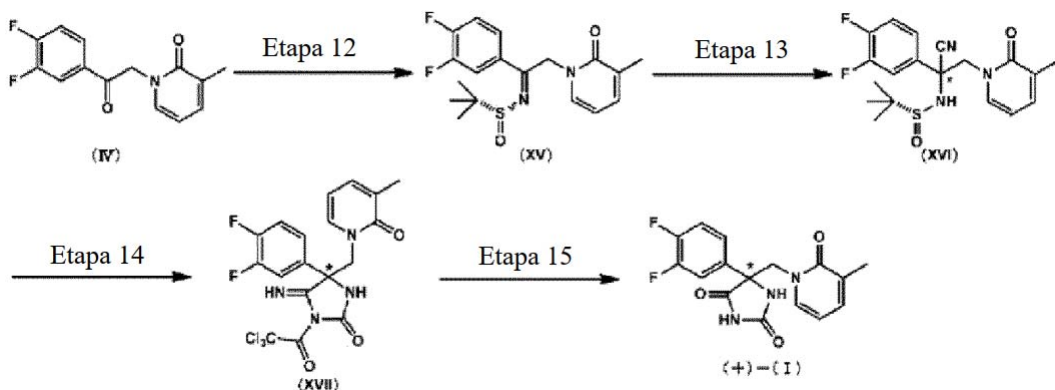
En la bibliografía de patentes 1, se divulgan los dos métodos siguientes como métodos para producir la (+)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona ópticamente pura.

Esquema 1



(en donde X representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo y el asterisco (*) significa una forma ópticamente pura)

Esquema 2



(En las fórmulas, el asterisco (*) significa una forma ópticamente pura)

El método de producción del esquema 1 es un método para dividir ópticamente un racemato por cromatografía de columna quiral y desde el punto de vista de eficacia de la producción es difícil decir si este método es adecuado para

la producción a escala comercial. Además, en el método de producción del esquema 2, la (R)-*tert*-butanosulfonamida usada como grupo auxiliar asimétrico es cara e implica reacciones que producen impurezas que son difíciles de eliminar, tales como impurezas derivadas de un reactivo de titanio y por lo tanto, desde el punto de vista de coste de fabricación y eficacia de producción, no sería deseable aplicar este método a escala comercial.

Lista de citas

Bibliografía de Patentes

[Bibliografía de patente 1] Publicación internacional n.º WO 2014/196623

Sumario de la invención

Problema técnico

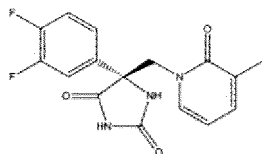
Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo método para producir (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona que se pueda aplicar de manera adecuada a escala comercial.

Solución al problema

Como resultado de una investigación diligente de los métodos para producir (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona, los presentes inventores descubrieron que un isómero representado por la fórmula (2) podría separarse con facilidad de una mezcla de isómeros representados por la fórmula (1) y que, eliminando un grupo amentiloxycarbonilo del compuesto representado por la fórmula (2), se podría producir (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona de una manera eficaz, completando de este modo la presente invención. En el presente documento, el compuesto nuevo representado por la fórmula (2) es un producto intermedio importante en el método de producción de la presente invención.

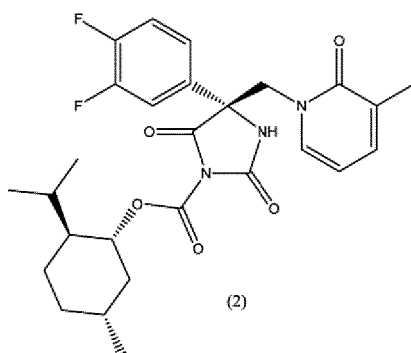
Específicamente, la presente invención se refiere a cada uno de los siguientes.

[1] Un método para producir (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona,

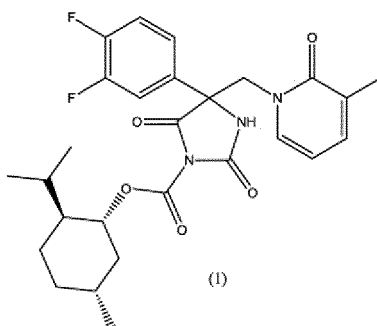


comprendiendo el método:

(a) una etapa de separar un isómero representado por la fórmula (2) siguiente



a partir de una mezcla de isómeros representados por la fórmula (1) siguiente y



(b) una etapa de eliminar el grupo mentiloxicarbonilo del compuesto representado por la fórmula (2) separado en la etapa (a) para obtener (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona.

[2] El método de acuerdo con [1], en donde la mezcla de isómeros representados por la fórmula (1) se obtiene a partir de un racemato ($\pm$)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona.

[3] 4-(3,4-difluorofenil)-4-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-carboxilato de (R)-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo.

Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con la presente invención, se puede producir (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona de manera eficaz incluso para fabricación a escala comercial.

Breve descripción de los dibujos

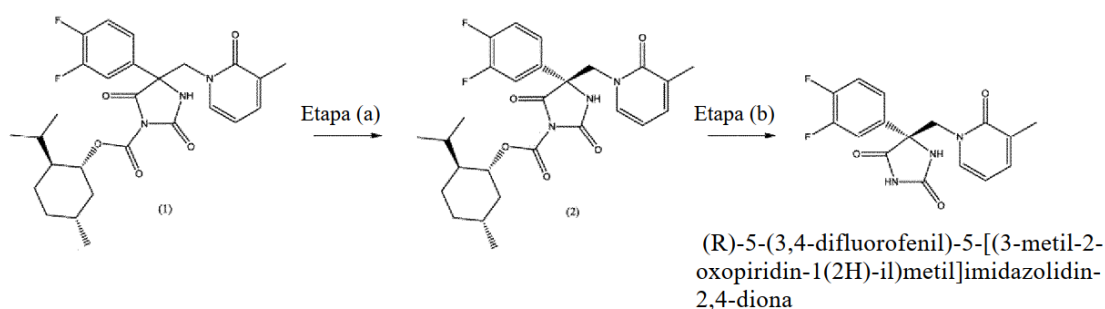
La FIG. 1 es un diagrama de espectro de RMN ^1H usado para evaluar la capacidad de separación de la mezcla de diastereómeros en el ejemplo de ensayo comparativo 1, el cual es un ejemplo en el que se determinó que la mezcla de diastereómeros era "separable". La flecha de línea continua de la vista ampliada muestra una señal derivada de un compuesto en el que la estereoquímica del carbono asimétrico indicada con * en la fórmula química mostrada en esta figura es la forma (R) y la flecha de línea discontinua muestra una señal derivada de un compuesto cuya configuración es la forma (S). El diagrama (a) es un diagrama antes de la recrystalización y el diagrama (b) es un diagrama después de la recrystalización.

La FIG. 2 es un ejemplo de diagrama de espectro de RMN ^1H usado para evaluar la capacidad de separación de la mezcla de diastereómeros en el ejemplo de ensayo comparativo 1, el cual es un ejemplo en el que se determinó que la mezcla de diastereómeros era "inseparable". La flecha de línea continua de la vista ampliada muestra una señal derivada de un compuesto en el que la estereoquímica del carbono asimétrico indicada con * en la fórmula química mostrada en esta figura es la forma (R) y la flecha de línea discontinua muestra una señal derivada de un compuesto cuya configuración es la forma (S). El diagrama (a) es un diagrama antes de la recrystalización y el diagrama (b) es un diagrama después de la recrystalización.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se describe con detalle.

El método de producción de la presente invención es un método para producir, como se ilustra mediante el esquema siguiente, (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona, en donde el método comprende una "etapa (a)" de separar un isómero representado por la fórmula (2) (en lo sucesivo en el presente documento se puede abreviar como "compuesto (2)") a partir de una mezcla de isómeros representada por la fórmula (1) (en lo sucesivo se puede abreviar como "mezcla de isómeros (1)") y una "etapa (b)" de eliminar un grupo mentiloxicarbonilo del compuesto (2) para obtener la (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona.



Al mismo tiempo, los inventores de la presente invención identificaron la estereoconfiguración absoluta de la (+)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona descrita en la bibliografía de patente 1 y encontraron que era la configuración (R). Específicamente, en la presente memoria descriptiva, (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona y (+)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona representan el mismo compuesto.

La "mezcla de isómeros (1)" es una mezcla de 4-(3,4-difluorofenil)-4-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-carboxilato de (R)-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (en lo sucesivo en el presente documento se puede abreviar como "compuesto (1)-(R)" o "compuesto (2)") y 4-(3,4-difluorofenil)-4-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-carboxilato de (S)-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (en lo sucesivo en el presente documento se puede abreviar como "compuesto (1)-(S)"). Más específicamente, el exceso diastereomérico (e.d.) de esa mezcla es del 0 al 40 %.

Tanto el compuesto (1)-(R) (compuesto(2)) como el compuesto (1)-(S) son sustancias nuevas, como lo es la mezcla de isómeros (1), que es una mezcla de estos compuestos.

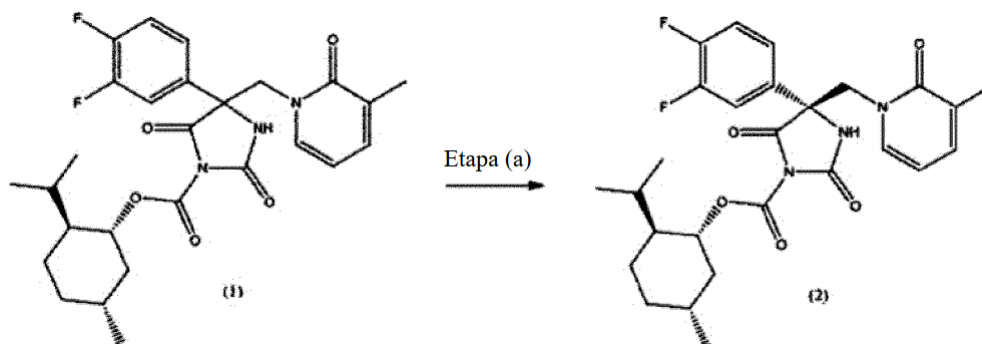
En la presente invención, la expresión "separar un isómero" significa llevar a cabo un proceso tal que la "mezcla de isómeros" está en un estado en el cual la relación en exceso de un isómero es mayor. Es preferible que el exceso diastereomérico sea del 70 al 100 % y más preferible que el exceso diastereomérico esté incluso más cerca del 100 %.

El método de producción de la presente invención se basa en el uso de una mezcla de diastereómeros que se separan con facilidad debido a la inclusión de un grupo auxiliar asimétrico específico que posibilita que las sustancias ópticamente activas se separen entre sí. Por lo tanto, puede existir un grupo auxiliar asimétrico capaz de conseguir el objetivo de la presente invención diferentes de un grupo mentiloxicarbonilo, el cual es el grupo saliente usado en la presente invención.

Etapas y condiciones de reacción del método de producción de la presente invención

[Etapa (a)]

La etapa (a) es una etapa representada por el esquema siguiente para separar el compuesto (2) de una mezcla de isómeros representados por la fórmula (1).



En esta etapa, la mezcla de isómeros (1) puede ser una composición que comprende otros componentes. Los ejemplos de dicha composición incluyen una solución de reacción cuando se sintetiza la mezcla de isómeros (1), un concentrado de esa solución de reacción, un extracto de esa solución, una solución, una emulsión o una suspensión que contiene la mezcla de isómeros (1) y similares.

El método para separar el compuesto (2) a partir de la mezcla de isómeros (1) se puede realizar usando métodos empleados habitualmente en la química orgánica. Por ejemplo, la separación se puede llevar a cabo mediante un

método que usa cromatografía en columna, cromatografía líquida de alto rendimiento o similares. Además, la separación se puede realizar más fácilmente mediante recrystalización, suspensión y lavado, cristalización o separación de sólido-líquido.

- 5 Se puede realizar la separación mediante recrystalización independientemente del modo de la mezcla de isómeros (1). Después de que la mezcla de isómeros (1) se disuelva en un disolvente, el compuesto (2) se precipita.

Preferentemente, el disolvente usado en la recrystalización es metanol, etanol, 2-propanol, acetonitrilo o similar. Estos disolventes se pueden usar solos o en combinación de dos o más tipos. Además, se puede usar un disolvente
10 mezclado de los disolventes anteriormente mencionados. Como método de recrystalización, se pueden usar los métodos de recrystalización convencionales. Por ejemplo, se puede usar un método en el cual la mezcla de isómeros (1) se disuelve en un disolvente y después se precipita el compuesto (2) mediante enfriamiento o un método en el que la mezcla de isómeros (1) se disuelve en un disolvente y después el disolvente se elimina por destilación del compuesto precipitado (2). Además, se puede usar una combinación de estos métodos. Después de que la mezcla de isómeros
15 (1) se mezcle con el disolvente, la mezcla de isómeros (1) se puede disolver mediante calentamiento. La cantidad a usar del disolvente no está limitada y depende del disolvente que se use; por ejemplo, para 1 kg de la mezcla de isómeros (1), es preferible usar de 18 a 30 l de disolvente.

La separación por suspensión y lavado se realiza mediante, cuando la mezcla de isómeros (1) usada en la etapa (a)
20 es un sólido, mezclado de la mezcla de isómeros (1) con el disolvente para formar una suspensión. Preferentemente, el disolvente usado para la suspensión y lavado es heptano normal, tolueno, metanol, acetonitrilo, acetato de etilo, diisopropil éter, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter o similar. Estos disolventes se pueden usar solos o en combinación de dos o más tipos. La suspensión y el lavado se pueden llevar a cabo a cualquier temperatura siempre que sea igual o inferior al punto de ebullición del disolvente. Por ejemplo, se pueden llevar a cabo la
25 suspensión y el lavado a temperatura ambiente o se pueden llevar a cabo con calentamiento. La cantidad a usar del disolvente no está limitada y depende del disolvente que se use; por ejemplo, para 1 kg de la mezcla de isómeros (1), es preferible usar de 3 a 20 l y más preferentemente de 5 a 15 l de disolvente.

La separación por cristalización se lleva a cabo mediante, cuando la mezcla de isómeros (1) usada en la etapa (a) es
30 una composición que comprende otros componentes, mezclado de un disolvente apropiado con la composición. Los ejemplos de la composición incluyen una solución de reacción obtenida sintetizando la mezcla de isómeros (1) y similares. Preferentemente, el disolvente para mezclar es metanol, acetonitrilo o agua. Estos disolventes se pueden usar solos o se pueden usar dos o más tipos de disolventes en combinación.

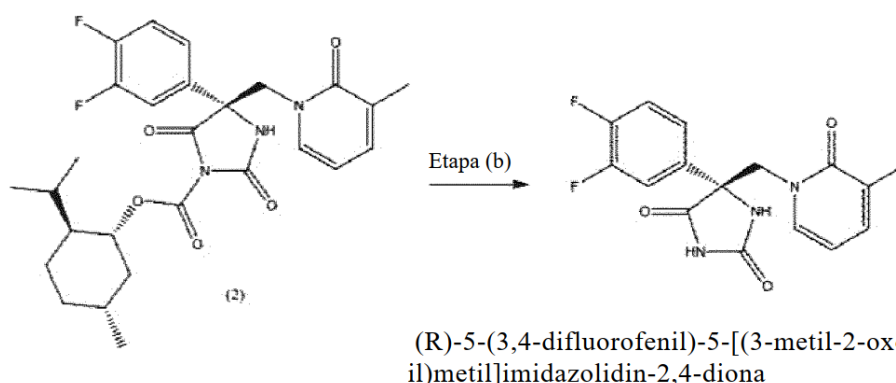
La separación mediante separación sólido-líquido se lleva a cabo mediante, cuando la mezcla de isómeros (1) usada
35 en la etapa (a) es una suspensión en la que se precipita el compuesto (2), la recogida del compuesto (2) de la suspensión. Los ejemplos de la suspensión incluyen una solución de reacción en la que el compuesto (2) producido ha precipitado en las condiciones de reacción para sintetizar la mezcla de isómeros (1), una solución obtenida concentrando la solución de reacción y similares. Antes de recoger el compuesto (2) por filtración, la suspensión se
40 puede mezclar con un disolvente apropiado con el fin de, por ejemplo, mejorar las propiedades de filtración y mejorar el rendimiento. El disolvente para mezclar no está particularmente limitado, pero, por ejemplo, se prefiere metanol, acetonitrilo o agua. Estos disolventes se pueden usar solos o se pueden usar dos o más tipos de disolventes en combinación.

El exceso diastereomérico del producto separado obtenido mediante recrystalización, suspensión y lavado,
45 cristalización o separación sólido-líquido se puede aumentar más mediante un método de reprocesado. En el método de reprocesado, se pueden aplicar la recrystalización o suspensión y lavado mencionados anteriormente. Aunque la separación se puede llevar a cabo usando solo uno de los métodos mencionados anteriormente, para conseguir el exceso diastereomérico deseado, por ejemplo, se puede llevar a cabo el mismo método dos veces o más o se pueden
50 llevar a cabo dos o más métodos diferentes de manera secuencial en un orden deseado. El exceso diastereomérico del producto separado obtenido en la etapa (a) es preferentemente del 70 al 100 % y más preferentemente tal cercano al 100 % como sea posible.

La temperatura a la que se realiza la etapa (a) no está particularmente limitado y la etapa (a) se puede realizar a
55 temperatura ambiente. El tiempo requerido para la etapa (a) es preferentemente de 1 hora a aproximadamente 3 días.

[Etapa (b)]

La etapa (b) es una etapa representada por el esquema siguiente, en el que el grupo mentiloxycarbonilo se elimina del
60 compuesto (2) para dar (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona.



En este caso, el "grupo mentiloxicarbonilo" se refiere a un "grupo (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexiloxicarbonilo".

- 5 Esta etapa se realiza en presencia de un ácido o una base. Mediante la purificación posterior, se puede obtener el compuesto diana con mayor pureza.

El método para eliminar el grupo mentiloxicarbonilo no está particularmente limitado y se puede llevar a cabo mediante un método bien conocido por los expertos en la técnica como una reacción para eliminar un grupo auxiliar asimétrico.

- 10 Por ejemplo, el compuesto diana (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona se puede obtener mediante un método que incluye una etapa de mezclar el compuesto (2) con un ácido o una base.

Cuando la reacción en esta etapa se realiza en presencia de un ácido, el ácido usado en la reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción pretendida se produzca; preferentemente, el ácido es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético o similar. La cantidad a usar del ácido depende del ácido que se use y puede ajustarse de manera apropiada dentro de un intervalo que consiga el objetivo de la presente invención. La cantidad de ácido a usar es, por ejemplo, de 1 a 100 equivalentes y más preferentemente de 5 a 50 equivalentes, sobre la base del compuesto (2).

- 20 Cuando la reacción en esta etapa se realiza en presencia de una base, la base usada en la reacción no está particularmente limitada siempre que la reacción pretendida se produzca; preferentemente, la base es metóxido sódico o etóxido sódico. La cantidad de base a usar es, por ejemplo, de 1 a 20 equivalentes, preferentemente de 1 a 10 equivalentes y más preferentemente de 1 a 5 equivalentes, sobre la base del compuesto (2).

- 25 El disolvente de reacción usado no está particularmente limitado siempre que la reacción pretendida se produzca; preferentemente, el disolvente de reacción es acetato de etilo, tolueno, metanol, etanol, ácido acético, agua o similar. Además, dependiendo del ácido o la base que se use, la reacción se puede llevar a cabo también en condiciones libres de disolvente.

- 30 El tiempo de reacción en esta etapa difiere dependiendo de la temperatura de reacción, el ácido, la base y el disolvente usados y similar, pero habitualmente es de 1 a 100 horas.

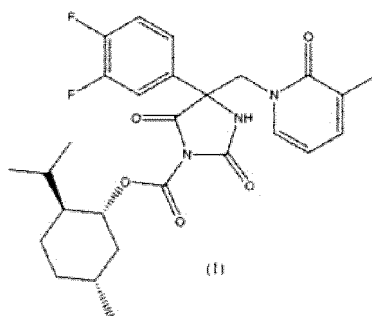
El compuesto obtenido mediante la reacción se puede purificar de acuerdo con un método convencional tal como extracción, recristalización o cromatografía.

- 35 La temperatura a la que se lleva a cabo la etapa (b) difiere dependiendo del ácido o la base usados y no está particularmente limitada; la reacción se puede realizar a temperatura ambiente o con calentamiento. Además, el tiempo requerido para la etapa (b) es preferentemente de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 días.

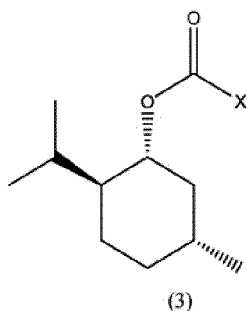
- 40 <Método para producir la mezcla de isómeros representada por la fórmula (1)>

A continuación, se describirá un método para producir la mezcla de isómeros (mezcla de isómeros (1)) representada por la fórmula (1). La mezcla de isómeros (1) es una sustancia que se usa como material de partida en el método de producción de la presente invención.

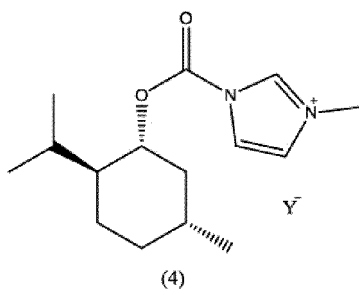
45



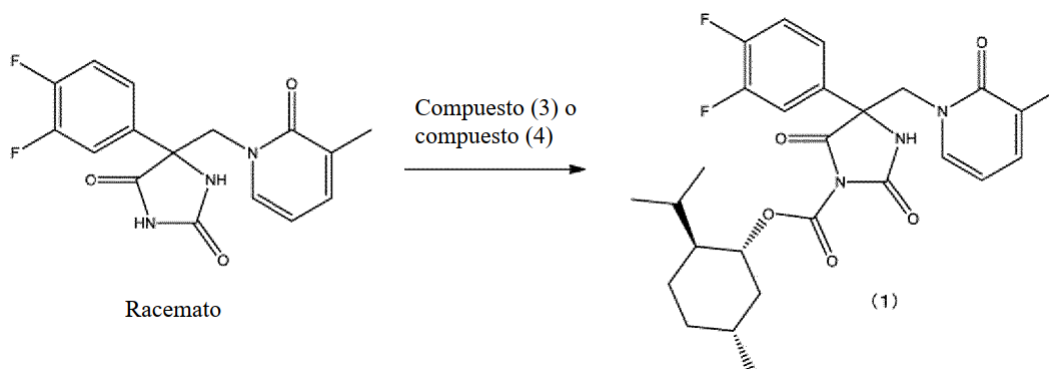
5



10



15



Se puede obtener (±)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona mediante los métodos descritos en el documento WO 2013/085016 o el documento WO 2014/196623.

La cantidad a usar del compuesto representado por la fórmula general (3) o el compuesto representado por la fórmula general (4) con respecto a la (±)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona no está particularmente limitado siempre que la reacción pretendida se produzca, pero preferentemente es de 1 a 1,5 equivalentes y más preferentemente de 1,2 a 1,5 equivalentes.

La base usada en la producción de la mezcla de isómeros representados por la fórmula (1) se usa para llevar a cabo la reacción de introducir el grupo mentiloxycarbonilo en cada uno de los enantiómeros anteriormente mencionados más rápidamente.

La base a usar no está particularmente limitada siempre que la reacción pretendida se produzca cuando se use o el compuesto representado por la fórmula general (3) o el compuesto representado por la fórmula general (4). Por ejemplo, se pueden usar bases tales como trietilamina, N,N-diisopropilamina, piridina, N-metilimidazol, N,N-dimetil-4-aminopiridina, *terc*-butoxido de potasio, hidruro sódico, diisopropilamida de litio y hexametildisilazida de litio. Preferentemente, la base es trietilamina, N,N-diisopropilamina, piridina o N-metilimidazol y más preferiblemente trietilamina o N,N-diisopropilamina.

La cantidad de base a usar no está particularmente limitada siempre que la reacción pretendida se produzca cuando se usa o el compuesto representado por la fórmula general (3) o el compuesto representado por la fórmula general (4). Preferentemente, la cantidad a usar es de 1 a 2 equivalentes y más preferentemente de 1 a 1,5 equivalentes.

El disolvente de reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción pretendida se produzca cuando se usa o el compuesto representado por la fórmula general (3) o el compuesto representado por la fórmula general (4). Por ejemplo, se puede usar N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, tolueno o similar. Estos disolventes se pueden usar solos o en combinación de dos o más tipos. Dependiendo de la base usada, la reacción se puede llevar a cabo también en condiciones libres de disolvente.

La temperatura a la que se realiza la reacción anteriormente mencionada no está particularmente limitada y la reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es preferentemente de aproximadamente 0,1 hora a aproximadamente 1 día.

La mezcla de isómeros (1) obtenida en esta reacción se puede purificar de acuerdo con un método convencional tal como cromatografía o se puede usar en la etapa (a) en forma de una composición tal como la solución de reacción, concentrado de la solución de reacción, filtrado obtenido de la filtración de la solución de reacción, solución extraída de la solución de reacción o similar.

El compuesto representado por la fórmula general (3) o el compuesto representado por la fórmula general (4) se puede usar aislándolo o se puede usar en forma de una composición que comprende otros componentes. Por ejemplo, una solución de reacción en la que se ha preparado el compuesto representado por la fórmula general (3) o se puede usar un concentrado de dicha solución de reacción o una solución en la que se ha preparado el compuesto representado por la fórmula general (4) o se puede usar un concentrado de dicha solución de reacción.

El compuesto representado por la fórmula general (3) o el compuesto representado por la fórmula general (4) puede ser un producto disponible en el mercado o un producto obtenido mediante preparación. Estos compuestos se pueden preparar por un método conocido *per se* en este campo técnico.

El compuesto de fórmula general (4) se puede obtener mediante, por ejemplo, hacer reaccionar 1H-imidazol-1-carboxilato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo con un agente de metilación. Como el agente de metilación, por ejemplo, se puede usar yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, trifluorometanosulfonato de metilo o similares. La cantidad de agente de metilación a usar no está particularmente limitada siempre que la reacción pretendida se

produzca, pero preferentemente es de 1 a 4 equivalentes. El disolvente de reacción a usar no está particularmente limitado siempre que la reacción pretendida se produzca; por ejemplo, se puede usar acetonitrilo, tolueno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o similares.

- 5 El compuesto preparado representado por la fórmula general (3) o el compuesto preparado representado por la fórmula general (4) puede ser un producto en bruto obtenido mediante eliminación por destilación del disolvente o se puede usar una solución del producto tal cual.

Ejemplos

- 10 La presente invención se describirá ahora de manera específica con referencia a los ejemplos, pero la presente invención no se limita en modo alguno a estos ejemplos.

- 15 Los espectros de RMN ¹H mostrados a continuación se registraron o en un JNM-ECA 400 (400 MHz, JEOL) o un AVANCE III HD 400 (400 MHz, Bruker BioSpin) usando cloroformo deuterado (CDCl₃) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se muestran en ppm y los acoplamientos J se muestran en Hz. La abreviatura "s" representa singlete, "d" doblete, "t" triplete, "q" cuádruplete y "m" multiplete. Se usó Exactive (Thermo Fisher Scientific) para la medición del espectro de masas (ionización por electropulverización: ESI-MS).

- 20 Ejemplo de producción 1:

Producción de la mezcla de isómeros representada por la fórmula (1) - 1 (Ejemplo usando el compuesto representado por la fórmula general (3))

- 25 Se añadió N,N-diisopropilamina (1,00 ml, 6,00 mmol) a una solución de (±)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona (1,00 g, 3,00 mmol) en N,N-dimetilformamida (6,0 ml) y la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo. Se añadió cloroformiato de (-)-mentilo (828 µl, 3,90 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo.
- 30 La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener la mezcla de isómeros (1) (1,35 g, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.

- 35 Ejemplo de producción 2:

Producción de la mezcla de isómeros representada por la fórmula (1) - 2 (Ejemplo usando el producto representado por la fórmula (4) en bruto)

- 40 Se añadió sulfato de dimetilo (569 µl, 5,99 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil 1H-imidazol-1-carboxilato (1,50 g, 5,99 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar el producto en bruto de metil sulfato de 1-[[[(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil]oxi]carbonil]-3-metil-1H-imidazol-3-io (2,26 g).

- 45 Se añadió una solución del producto obtenido en bruto de sulfato de 1-[[[(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil]oxi]carbonil]-3-metil-1H-imidazol-3-io en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) a una solución de (±)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona (1,66 g, 4,98 mmol) y trietilamina (899 µl, 6,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron acetato de etilo (20,0 ml), hexano normal (5,0 ml) y agua (10,0 ml) secuencialmente y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro.
- 50 El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener la mezcla de isómeros (1) (2,53 g, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de producción 3:

- 55 Producción de la mezcla de isómeros representada por la fórmula (1) - 3 (Ejemplo usando solución del compuesto representado por la fórmula general (4))

- 60 Se añadió sulfato de dimetilo (285 µl, 3,00 mmol) gota a gota a una solución de 1H-imidazol-1-carboxilato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (750 mg, 3,00 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción obtenida se añadió gota a gota a una solución de (±)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona (1,66 g, 4,98 mmol) y trietilamina (899 µl, 6,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo (10,0 ml), hexano normal (2,5 ml) y agua (5,0 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener la mezcla de isómeros (1) (1,05 g, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.
- 65

Ejemplo 1:

Producción del compuesto (2) - 1 (Producción del producto intermedio mediante recristalización)

Se añadió etanol (30,0 ml) a la mezcla de isómeros (1) (1,50 g, 2,90 mmol) y se disolvió mediante agitación a reflujo. La mezcla se agitó durante 12 horas mientras se dejaba enfriar a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó a presión reducida para obtener el compuesto (2) (547 mg, 37 % de rendimiento, 97,0% de e.d.) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,75 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,80-0,96 (7H, m), 1,05 (1H, dc, J = 3,8, 13,0 Hz), 1,13 (1H, c, J = 11,8 Hz), 1,42-1,56 (2H, m), 1,63-1,75 (2H, m), 1,97 (1H, m), 2,08-2,17 (4H, m), 4,32 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,73 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,80 (1H, dt, J = 4,6, 11,0 Hz), 6,09 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,04 (1H, m), 7,16-7,24 (2H, m), 7,39 (1H, m), 7,48-7,58 (2H, m). MS (ESI-FTMS) m/z 516 [M+H]⁺.

Ejemplo 2:

Producción del compuesto (2) - 2 (Producción del producto intermedio mediante cristalización)

Se añadió trietilamina (3,00 ml, 21,8 mmol) a una solución de (±)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona (5,00 g, 15,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (30,0 ml) y la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo. Se añadió cloroformiato de (-)-mentilo (4,80 ml, 22,5 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo. El acetato de etilo se eliminó por destilación a presión reducida para obtener una solución que contenía la mezcla de isómeros (1).

Se añadió metanol (30,0 ml) a la solución obtenida que contenía la mezcla de isómeros (1) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (6,0 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol. Se añadió metanol (22,7 ml) al sólido obtenido y la mezcla se agitó en un estado de suspensión mientras se calentaba a reflujo. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con metanol y después se secó a presión reducida para obtener el compuesto (2) (2,44 g, 32 % de rendimiento, 99,6 % de e.d.) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 3:

Producción del compuesto (2) - 3 (Producción del producto intermedio mediante separación sólido-líquido)

Se añadió sulfato de dimetilo (2,27 g, 18,0 mmol) gota a gota a una solución de 1H-imidazol-1-carboxilato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (4,50 g, 18,0 mmol) en acetonitrilo (6,0 ml) a 50 °C y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 horas.

La solución de reacción obtenida se añadió gota a gota a una solución de (±)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona (5,00 g, 15,0 mmol) y trietilamina (2,7 ml, 19,5 mmol) en acetonitrilo (30,0 ml) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 1,5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente para obtener una suspensión que incluía la mezcla de isómeros (1).

El sólido en la suspensión que incluía la mezcla de isómeros(1) obtenida se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo. Después, el sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto (2) (3,24 g, 42 % de rendimiento, 97,1 % de e.d.) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 4:

Producción de (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona- 1 (Método usando ácido)

Se añadió ácido sulfúrico (10,5 mol/l, 80,0 ml) al compuesto (2) (20,0 g, 38,8 mmol, 98,5 % e.d.) para formar una suspensión. La suspensión se agitó a 70 °C durante 2 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión después se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y se añadió metil etil cetona (60,0 ml) al residuo. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo para obtener una solución transparente. Se añadió diisopropil éter (240 ml) gota a gota y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con diisopropil éter. El sólido se secó a presión reducida para dar (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona (11,04 g, 85 % de rendimiento, 98,8 % de e.e.) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,98 (3H, s), 4,46 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,22-7,33 (2H, m), 7,45-7,58 (2H, m), 7,69 (1H, ddd, J = 2,3, 7,8, 12,4 Hz), 8,66 (1H, s), 10,99 (1H, s). MS (ESI-FTMS) m/z 334 [M+H]⁺.

Se obtuvo el compuesto diana con mayor eficacia de producción y menor coste que en los métodos de la técnica

anterior.

Ejemplo 5:

5 Producción de (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona - 2 (Método usando base)

Se añadió una solución de etóxido sódico en etanol (20 %, 280 µl) a una suspensión del compuesto (2) (200 mg, 0,388 mmol, 99,8 % de e.d.) en etanol (3,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y 1 mol/l de ácido clorhídrico y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener la (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona (124 mg, 96 % de rendimiento, 99,9 % de e.e.) en forma de un sólido incoloro.

Se obtuvo el compuesto diana con mayor eficacia de producción y menor coste que en los métodos de la técnica anterior.

El compuesto (1)-(S) 4-(3,4-difluorofenil)-4-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-2,5-dioxoimidazolidina-1-carboxilato de ((S)-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo), el cual es un compuesto que constituye la mezcla de isómeros (1) junto con el compuesto (1)-(R), se sintetizó mediante el método mostrado en el ejemplo de producción 4 a continuación y los datos espectrales lo confirmaron.

Ejemplo de producción 4:

Producción del compuesto (1)-(S)

Se añadió trietilamina (2,50 ml, 18,0 mmol) a una solución de (S)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona (5,00 g, 15,0 mmol) en tetrahidrofurano (30,0 ml) y la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo. Se añadió una solución de cloroformiato de (-)-mentilo (3,82 ml, 18,0 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (1)-(S) (6,98 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,74 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,85-0,92 (7H, m), 1,00-1,15 (2H, m), 1,46-1,53 (2H, m), 1,67-1,73 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,10-2,12 (4H, m), 4,32 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,71 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,79 (1H, dt, J = 4,4, 10,9 Hz), 6,10 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,04 (1H, m), 7,16-7,23 (2H, m), 7,37 (1H, m), 7,48-7,53 (2H, m).
MS (ESI-FTMS) m/z 516 [M+H]⁺.

Al mismo tiempo, la (S)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona de este ejemplo de producción representa el mismo compuesto que la (-)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona descrita en la bibliografía de patente 1.

Condiciones de análisis y método de cálculo del exceso diastereomérico del compuesto (2)

A continuación se describen las condiciones de análisis el método de cálculo usados para determinar el exceso diastereomérico del compuesto (2) descrito anteriormente.

[Condiciones de análisis]

Columna:	CHIRALPAK (nombre comercial registrado) AD-H (4,6 x 250 mm)
Eluyente:	ácido acético:etanol = 1:1000
Caudal:	0,5 ml/min
Tiempo de retención:	Compuesto (1) -(R) = 11,2 min, compuesto (1)-(S) = 8,9 min

[Método de cálculo]

El exceso diastereomérico del compuesto (1)-(R) se calculó usando la ecuación siguiente basada en el porcentaje de área del compuesto (1)-(R) y el compuesto (1)-(S) obtenidos a partir de las condiciones de análisis anteriores.

$$\text{Exceso diastereomérico (\% de e. d.)} = \frac{[\text{área máxima (\% de "compuesto (1)-(R)"}] - [\text{área máxima (\% de "compuesto (1)-(S)"}]}{[\text{área máxima (\% de "compuesto (1)-(R)"}] + [\text{área máxima (\% de "compuesto (1)-(S)"}]} \times 100$$

Condiciones de análisis y método de cálculo de la pureza óptica de (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona

A continuación se muestran las condiciones de análisis y el método de cálculo usados para determinar la pureza óptica de (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona descrita anteriormente.

[Condiciones de análisis]

Columna: CHIRALPAK (nombre comercial registrado) AD-H (4,6 x 250 mm)

Eluyente: Hexano normal:etanol = 40:60

Caudal: 0,5 ml/min

Tiempo de retención: Forma (R) = 14,4 min, Forma (S) = 33,8 min

[Método de cálculo]

El exceso enantiomérico de (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona se calculó usando la ecuación siguiente basada en el porcentaje de área de (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona y su enantiómero (forma (S)) obtenido a partir de las condiciones de análisis anteriores.

$$\text{Exceso enantiomérico (\% de e. e.)} = \frac{[\text{área máxima (\% de forma (R))}] - [\text{área máxima (\% de forma (S))}]}{[\text{área máxima (\% de forma (R))}] + [\text{área máxima (\% de forma (S))}]} \times 100$$

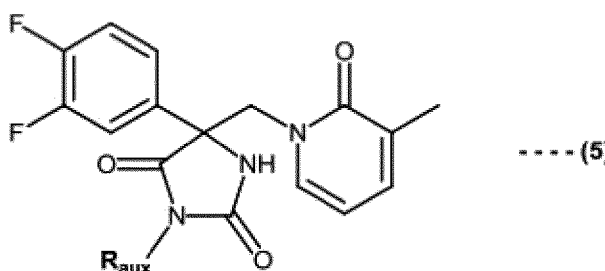
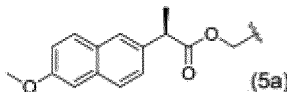
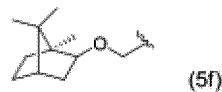
<Ejemplo de ensayo comparativo 1>

Las mezclas de diastereómeros (5a) a (5i) mostradas en la tabla 1 se sintetizaron y se evaluó la capacidad de separación de cada isómero en condiciones de recrystalización. Las mezclas de diastereómeros (5a) a (5i) son mezclas de diastereómeros descritas en la fórmula general (5) a continuación, que tienen los grupos R_{aux} respectivos mostrados en la tabla 1.

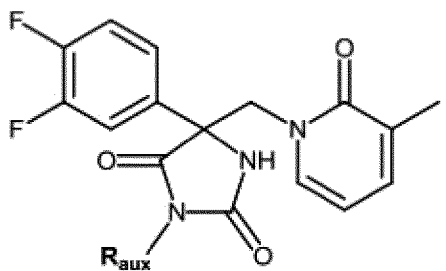
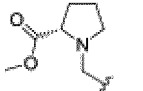
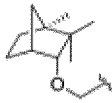
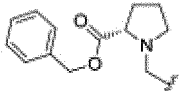
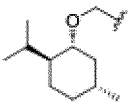
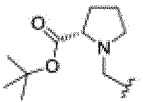
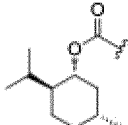
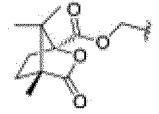
La capacidad de separación se evaluó por la facilidad de recrystalización y el espectro de RMN 1H del producto obtenido mediante la recrystalización. Por ejemplo, como se muestra en la figura 1, se determinó que la mezcla de diastereómeros era "separable" en el caso en el que la intensidad de la señal de cada isómero en el espectro de RMN 1H presentaba mucha diferencia entre antes de la recrystalización ((a) en la FIG. 1) y después de la recrystalización ((b) en la FIG. 1). En contraste, se determinó que la mezcla de diastereómeros era "inseparable" en el caso en el que la recrystalización fue difícil o en el caso, como se muestra en la figura 2, de que la intensidad de la señal derivada de cada isómero en el espectro de RMN 1H no presentara casi diferencia entre antes de la recrystalización ((a) en la FIG. 2) y después de la recrystalización ((b) en la FIG. 2).

Los resultados sobre la capacidad de separación de cada mezcla de diastereómeros se muestran en la tabla 1.

[Tabla 1]

 ---- (5)				
R_{aux}	Capacidad de separación		R_{aux}	Capacidad de separación
 (5a)	Inseparable		 (5f)	Inseparable

(continuación)

 ---- (5)				
R_{aux}	Capacidad de separación		R_{aux}	Capacidad de separación
 (5b)	Inseparable		 (5g)	Inseparable
 (5c)	Inseparable		 (5h)	Separable
 (5d)	Inseparable		 (5i)	Separable
 (5e)	Inseparable			

Como resulta evidente a partir de los resultados de la tabla 1, se ha demostrado que la mezclas con un grupo mentilo (5h y 5i) tienen una capacidad de separación notablemente buena.

5

<Ejemplo de ensayo comparativo 2>

La capacidad de separación de las dos mezclas que mostró buenos resultados en el Ejemplo de ensayo comparativo 1 (5h y 5i) se examinó con más detalle mediante ensayo con diversas condiciones. Como resultado, para la mezcla (5h) que tiene un grupo mentiloximetilo (grupo (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexiloximetilo), cuando se obtuvo el producto separado con un 70 % o más de exceso diastereomérico, el rendimiento fue inferior al 15 % en cada condición. Más específicamente, en términos de punto de vista tanto del rendimiento como del exceso diastereomérico, la mezcla (5i) que tiene un grupo mentiloxicarbonilo mostró mejores resultados que la mezcla (5h) que tiene un grupo mentiloximetilo.

15

Por lo tanto, se ha demostrado que la capacidad de separación de la mezcla de isómeros (1) de la presente invención (es decir, la mezcla de diastereómeros (5i) anteriormente mencionada) es particularmente excelente.

[Aplicabilidad industrial]

20

La (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona obtenida mediante el método de producción de la presente invención es útil como, por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico, para enfermedades que implican TNF- α (véase, por ejemplo, bibliografía de patente 1) y, de acuerdo con el método de producción de la presente invención, se puede obtener el compuesto diana de manera más simple y eficaz que mediante los métodos de la técnica anterior. Además, de acuerdo con la presente invención, también se proporcionan productos intermedios adecuados usados por el método anteriormente mencionado para producir el compuesto diana y además es posible producir de una manera eficaz el compuesto diana a escala comercial.

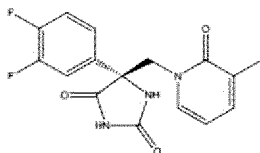
25

Por lo tanto, la presente invención contribuirá en gran medida al progreso de la industria farmacéutica e industrias relacionadas.

30

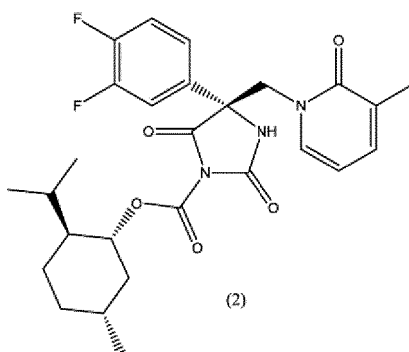
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona,

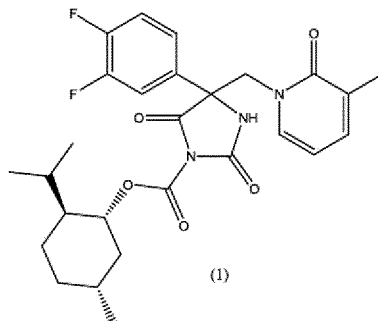


comprendiendo el método:

(a) una etapa de separar un isómero representado por la fórmula (2) siguiente



a partir de una mezcla de isómeros representados por la fórmula (1) siguiente y



(b) una etapa de eliminar el grupo mentiloxicarbonilo del compuesto representado por la fórmula (2) separado en la etapa (a) para obtener (R)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la mezcla de isómeros representados por la fórmula (1) se obtiene a partir de un racemato ($\pm$)-5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidin-2,4-diona.

3. 4-(3,4-difluorofenil)-4-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-carboxilato de (R)-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo.

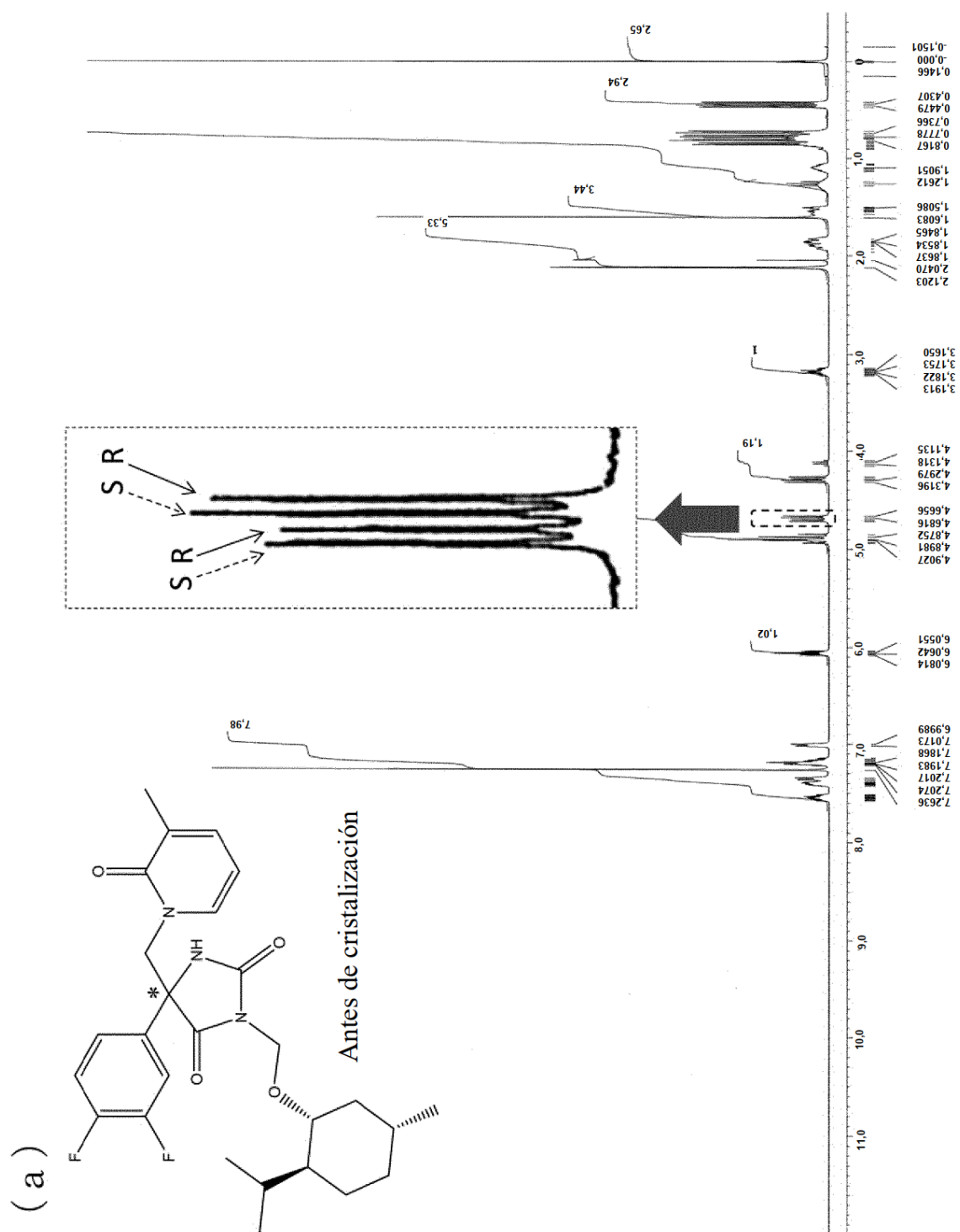


FIG. 1 (a)

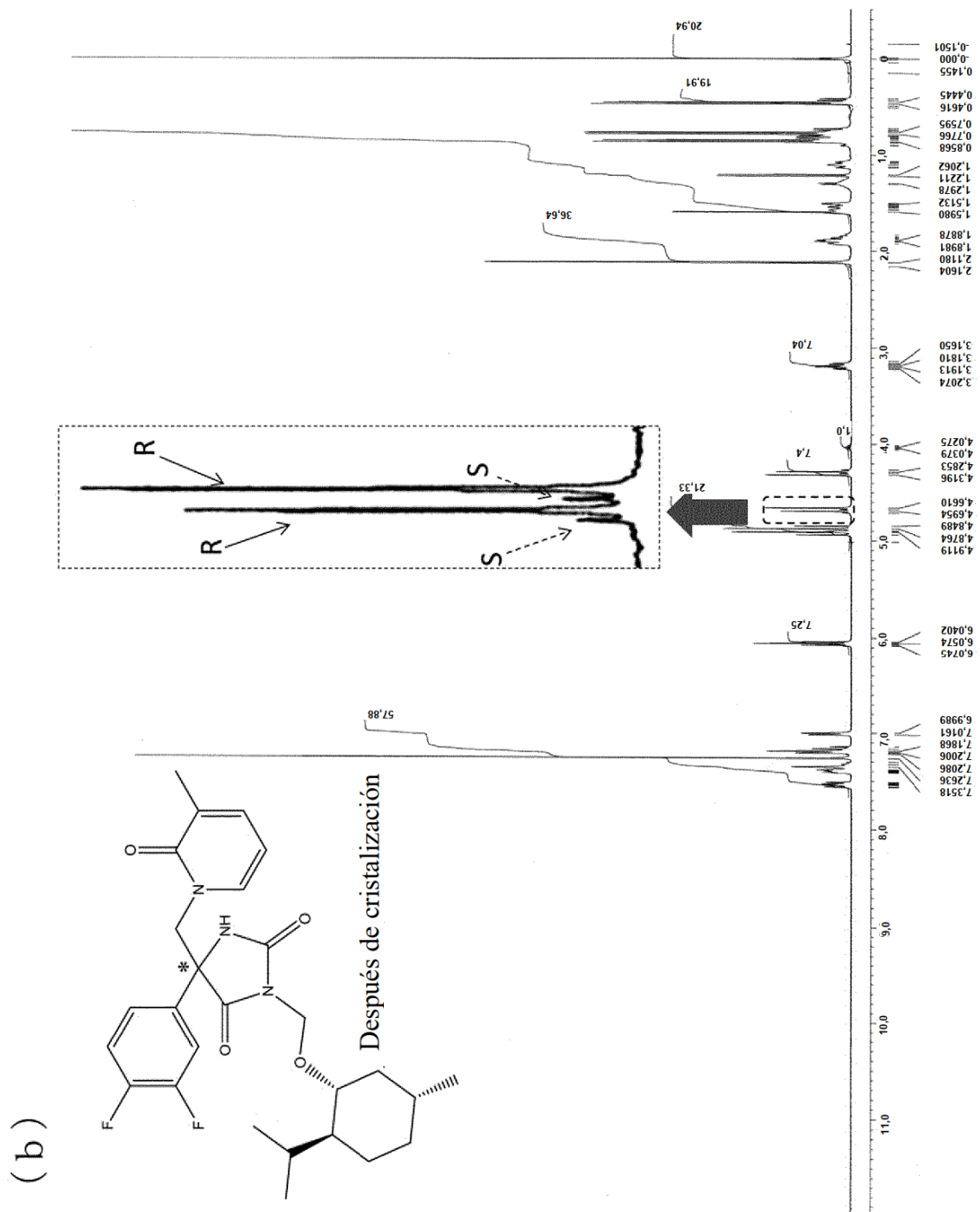


FIG. 1 (b)

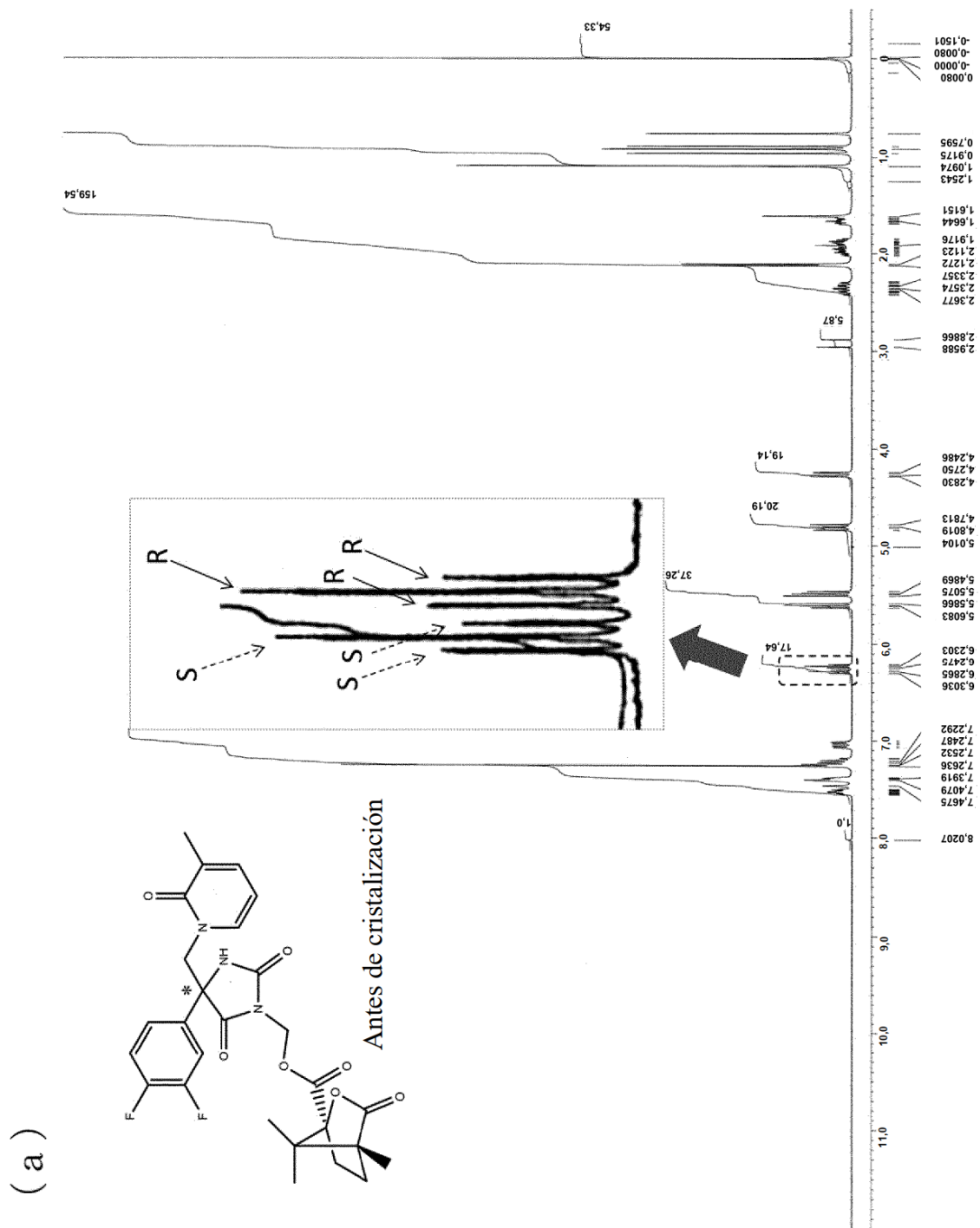


FIG. 2 (a)

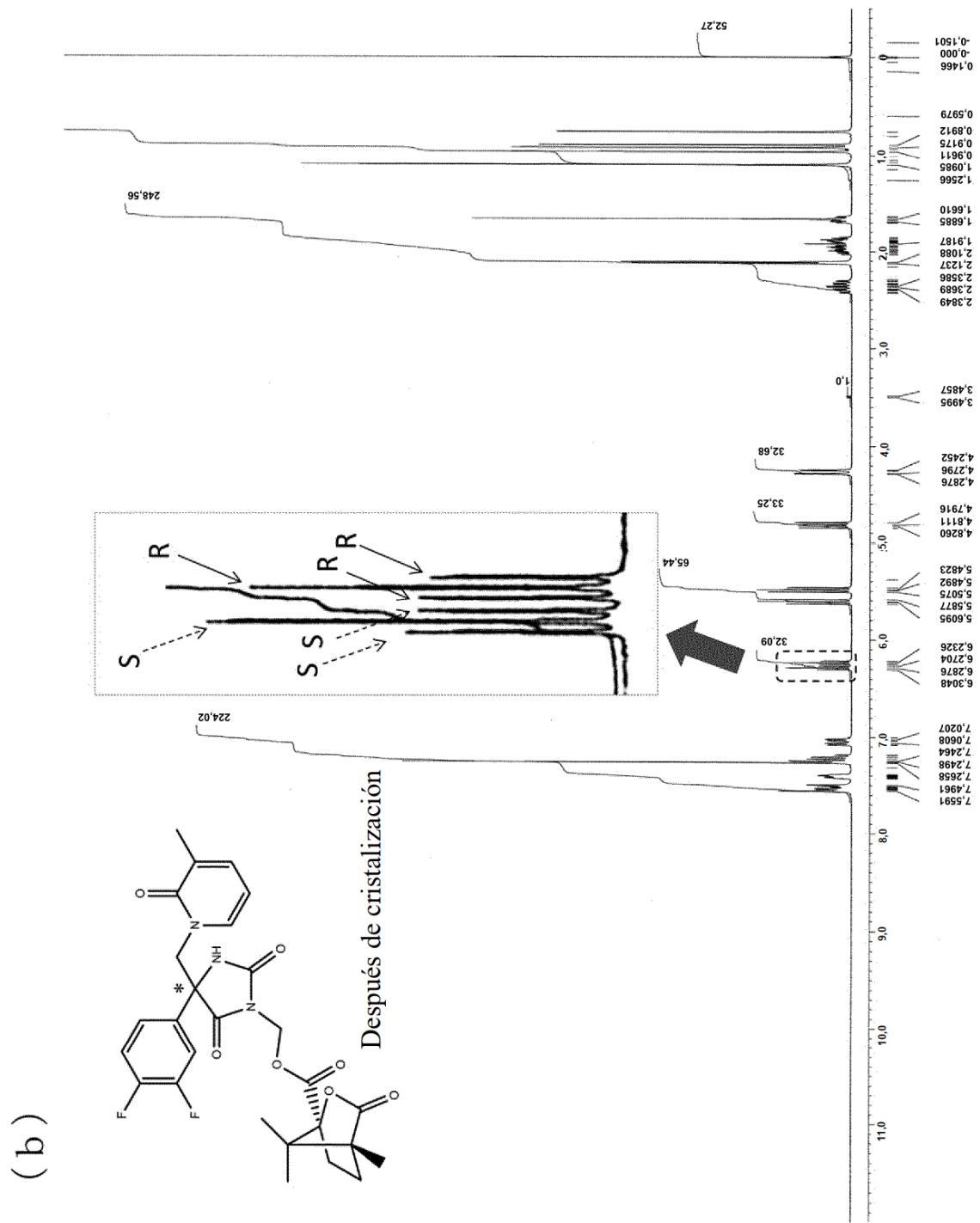


FIG. 2 (b)