

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 182**

51 Int. Cl.:

C07D 233/22 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2021 PCT/EP2021/059948**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.10.2021 WO21209617**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2021 E 21718143 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024 EP 4136075**

54 Título: **Proceso para la síntesis de lofedina**

30 Prioridad:

17.04.2020 EP 20382310

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

23.12.2024

73 Titular/es:

**MEDICHEM, S.A. (100.00%)
C. Frutuós Gelabert, 6-8
08970 Sant Joan Despi, ES**

72 Inventor/es:

NG CHOI, I-TENG MONTSERRAT

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 993 182 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 síntesis de lofexidina

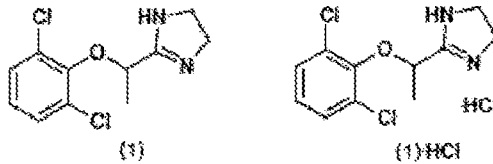
5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente europea EP20382310.9 presentada el 17 de abril de 2020.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la síntesis de lofexidina o una sal farmacéutica de la misma, preferiblemente la sal de clorhidrato.

Antecedentes de la invención

15 Lofexidina, el compuesto de fórmula (1), es un agonista adrenérgico alfa-2 central que se comercializa como su sal clorhidrato en su forma racémica denominada en el presente documento clorhidrato de lofexidina, el compuesto de fórmula (1)·HCl.

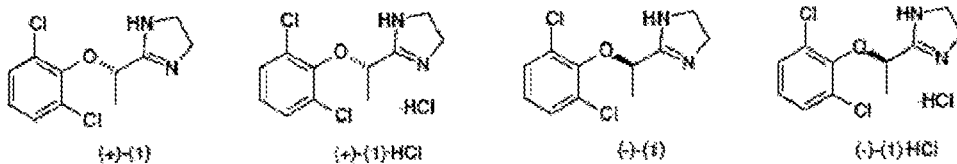


20

El clorhidrato de lofexidina se comercializa por US Worlds en Estados Unidos bajo la marca Lucemyra®. Los comprimidos de Lucemyra® se aprobaron por la FDA en mayo de 2018 como el primer tratamiento no opioide para el tratamiento de los síntomas de abstinencia de opioides en adultos. Desde la década de 1990, los comprimidos que contienen clorhidrato de lofexidina están disponibles en el mercado de RU como Britlofex™.

25

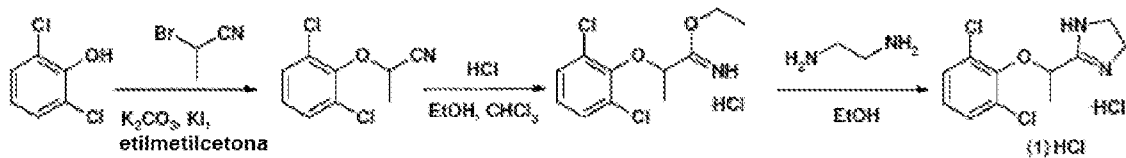
La lofexidina y el clorhidrato de lofexidina pueden existir en los enantiómeros dextrógiro y levógiro, (+) y (-), respectivamente.



30

El documento US3966757 describe la preparación de clorhidrato de lofexidina racémico como se muestra en el Esquema 1. En este caso, el 2-(2,6-diclorofenoxy)propionitrilo, obtenido a partir del compuesto de partida 2,6-diclorofenol, se transformó a través de la reacción de Pinner, usando etanol en medio ácido, al iminoéter correspondiente que se hizo reaccionar con etilendiamina para obtener clorhidrato de lofexidina. Sin embargo, este documento no describe la pureza del clorhidrato de lofexidina ni la pureza de los intermedios obtenidos de esta manera y no proporciona datos de rendimiento para las dos últimas etapas.

35



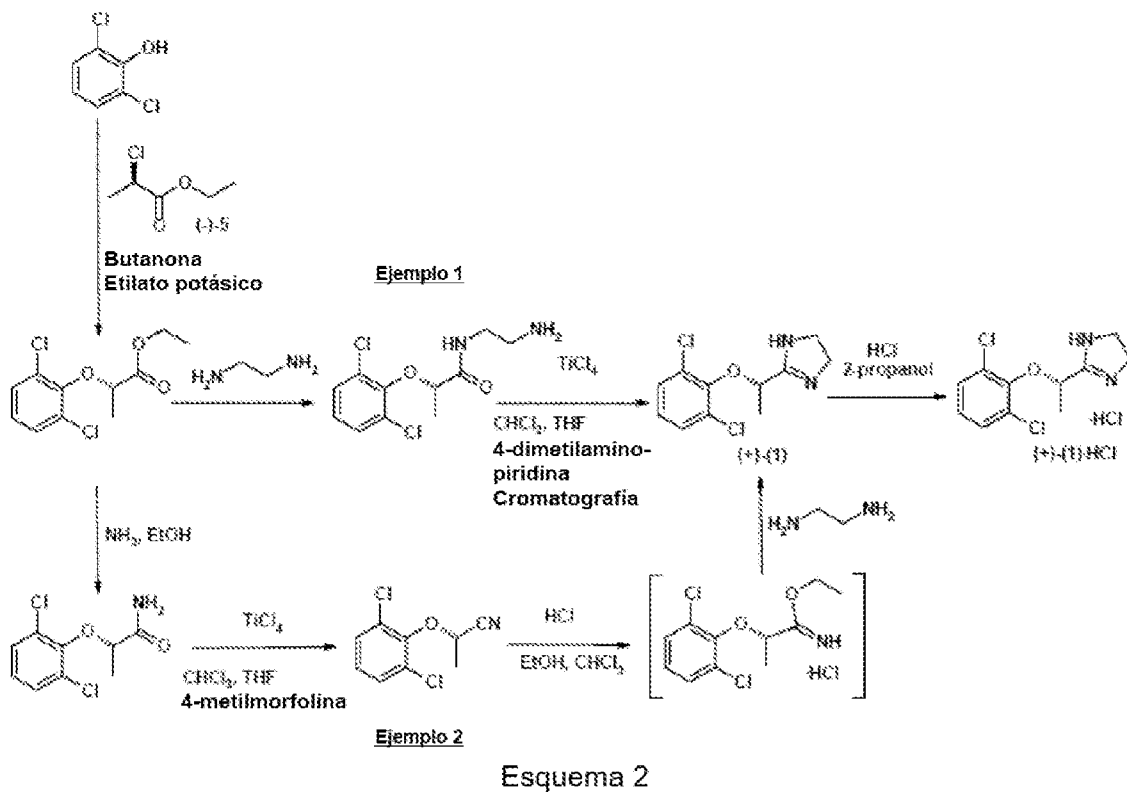
Esquema 1

40 Los documentos US4443464 y US4518783 describen la preparación de enantiómeros de lofexidina y clorhidrato de lofexidina. El documento US4443464 describe la preparación de (+)-lofexidina y clorhidrato de (+)-lofexidina de acuerdo con la estrategia de síntesis como se muestra en el Esquema 2. En el proceso del ejemplo 1 del documento US4443464, la amidación con etilendiamina del intermedio éster etílico, que es un reactivo común también en el Ejemplo 2, fue seguida de una ciclación mediada por ácido de Lewis usando un complejo de TiCl4/THF en cloroformo en presencia de 4-dimetilaminopiridina para obtener, después del procesamiento y después de la purificación mediante cromatografía en columna, (+)-lofexidina que después se convirtió en sal clorhidrato de (+)-lofexidina. Este proceso implica diversos inconvenientes. La purificación cromatográfica no sólo no es fácilmente factible para aplicaciones

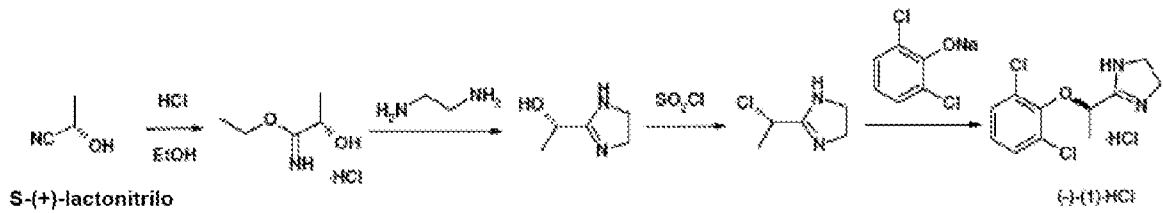
45

industriales, sino también el uso de $TiCl_4$ que reacciona vigorosamente con el agua para generar HCl gaseoso. Por otra parte, se obtuvo un rendimiento global por debajo del 25 % (calculado a partir de los datos proporcionados en cada etapa del proceso) y no se describe la pureza de (+)-lofexidina y su sal clorhidrato ni los intermedios obtenidos de esta manera. De manera análoga a este proceso, la obtención de (-)-lofexidina y sal clorhidrato de (-)-lofexidina se describe con un rendimiento comparable en el Ejemplo 1 del documento US4518783.

En el proceso del ejemplo 2 del documento US4443464, el intermedio éster etílico que es un reactivo común también en el Ejemplo 1, tras la reacción con NH_3 , se convirtió en la amida correspondiente que se deshidrató con un complejo de $TiCl_4/THF$ y 4-metilmorfolina en cloroformo en (+)-2-(2,6-diclorofenoxi)propionitrilo como se muestra en el Esquema 2. Este compuesto de nitrilo se transformó a través de la reacción de Pinner, usando etanol en medio ácido, al correspondiente iminoéter que se hizo reaccionar *in situ*, sin estar aislado, con etilendiamina para obtener (+)-lofexidina que después de reaccionar con HCl produce clorhidrato de (+)-lofexidina. Sin embargo, se obtuvo un rendimiento global por debajo del 25 % (calculado a partir de los datos proporcionados en cada etapa del proceso) y no se describe la pureza de (+)-lofexidina y su sal clorhidrato ni los intermedios obtenidos de esta manera. De manera análoga a este proceso, la obtención de (-)-lofexidina y sal clorhidrato de (-)-lofexidina se describe con un rendimiento comparable en el Ejemplo 2 del documento US4518783.



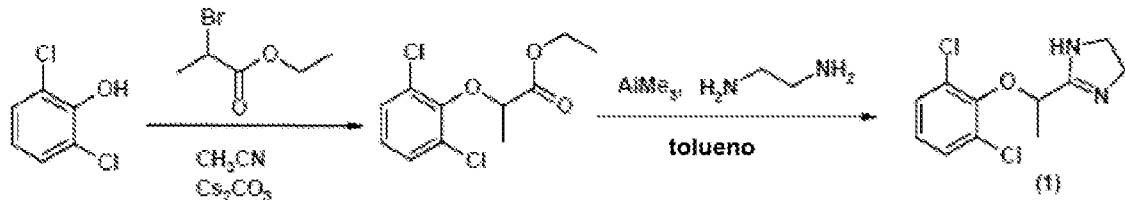
El documento US20110015246A1 describe un enfoque alternativo para obtener los enantiómeros (+) y (-) de lofexidina. En este caso, como se muestra en el Esquema 3, se hizo reaccionar (S)-(+)-lactonitrilo con HCl para formar clorhidrato de lactimidato de etilo, después se añadió etilendiamina para formar 2-(1-hidroxietil)-2-imidazolina que, después de clorarse, se hizo reaccionar con sal sódica de 2,6-diclorofenol para obtener clorhidrato de (-)-lofexidina. También se describe que se llevó a cabo el mismo proceso para la formación de (+)-lofexidina usando (R)-(-)-lactonitrilo como el compuesto de partida. El principal inconveniente de este proceso es que no está ejemplificado y, en consecuencia, este documento no dice nada sobre las condiciones de reacción usadas (temperatura, disolventes, etc.), sobre la caracterización de los intermedios y el producto final así obtenidos, y no se proporcionan datos de rendimiento para ninguna de las etapas del proceso.



Esquema 3

El documento US7652055B2 describe la preparación de un compuesto genérico mediante una estructura de Markush que abarca lofexidina. En este caso, la amidación con etilendiamina y la posterior ciclación mediada por ácido de Lewis se llevaron a cabo en la misma etapa de síntesis. Aunque no se desvela específicamente, el proceso que debería seguirse para la síntesis de lofexidina sería el uno mostrado en el Esquema 4. Los principales inconvenientes de este proceso son que no está ejemplificado específicamente y que está asociado al uso de AlMe_3 como ácido de Lewis, que es una sustancia química altamente inflamable y reactiva que reacciona violentamente con el agua para liberar gases inflamables y explosivos.

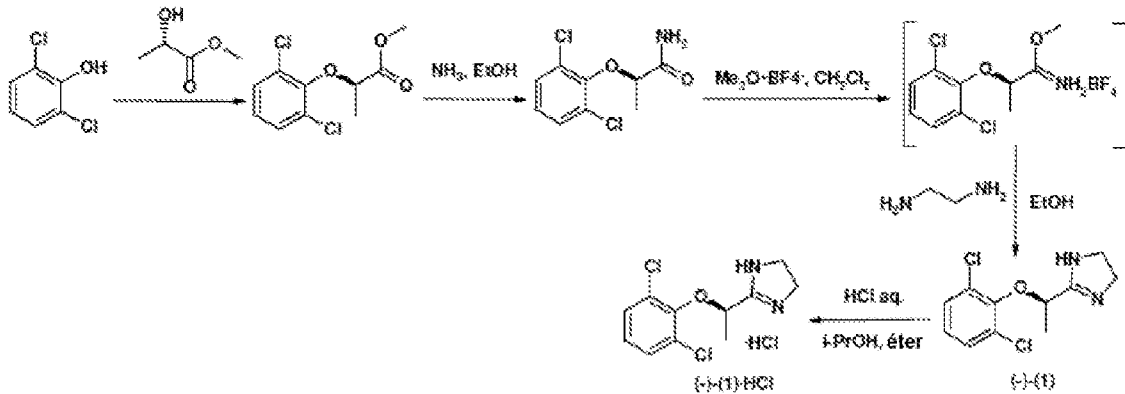
10



Esquema 4

El documento US8101779B2 describe otro enfoque sintético para la síntesis de (-)-lofexidina y su sal de clorhidrato como se muestra en el Esquema 5. El proceso descrito en este documento se basa en la transformación en secuencia de un solo recipiente de un compuesto de amida en un compuesto de imidazolina mediante la alquilación electrófila del oxígeno de la amida mediante tetrafluoroborato de trimetiloxonio ($\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$) y posterior reacción con etilendiamina. Este proceso está asociado al inconveniente de usar Me_3OBF_4 , que es un sólido que se degrada rápidamente al exponerse a la humedad atmosférica y reacciona violentamente con el agua.

15



Esquema 5

20

Algunos de los documentos anteriores del estado de la técnica describen la preparación de lofexidina, ya sea como base o como su sal de clorhidrato, y ya sea en forma racémica o en cualquiera de sus enantiómeros, en bajo rendimiento, lo que implica el incremento del coste del proceso de lofexidina y de las composiciones farmacéuticas que contienen este principio activo, lo que ya dio como resultado medicamentos costosos. Por otra parte, algunos de los documentos anteriores del estado de la técnica describen el uso de reactivos explosivos y difíciles de manejar y requieren purificaciones mediante cromatografía en columna.

25

Por lo tanto, a partir de lo que se sabe en el estado de la técnica, existe la necesidad de desarrollar un proceso factible y escalable para la síntesis de lofexidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente la sal de clorhidrato, con alta pureza y alto rendimiento.

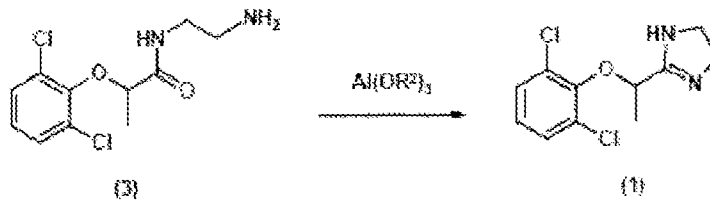
30

Explicación de la invención

Los inventores han descubierto un nuevo proceso para la preparación de lofexidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que supera y/o minimiza algunos de los inconvenientes de los procesos descritos en el estado de la técnica. El nuevo proceso permite obtener estos compuestos con rendimientos globales inesperadamente altos y al mismo tiempo con una pureza elevada. El proceso es fácil de escalar hasta una escala industrial y es más rentable que los procesos ya conocidos.

En un aspecto de la presente invención se proporciona un proceso para preparar lofexidina, el compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la etapa de:

a) convertir un compuesto de fórmula (3) en lofexidina en un disolvente en presencia de un alcóxido de aluminio de fórmula $Al(OR^2)_3$.



15

donde R^2 es un alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono y

b) opcionalmente convertir la lofexidina en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el difractograma de rayos X en polvo de clorhidrato de lofexidina preparado como en el Ejemplo 10.

25

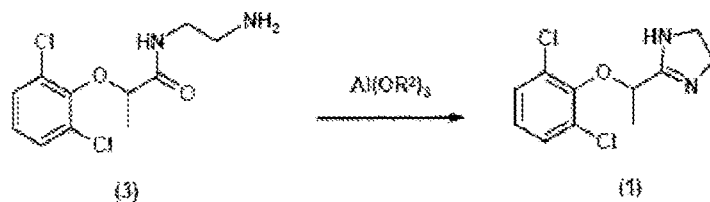
Descripción detallada de la invención

Todos los términos como se usan en esta solicitud, salvo que se especifique lo contrario, se entenderán en su significado habitual como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas para determinados términos como se usan en la presente solicitud son como se exponen a continuación y pretenden aplicarse de manera uniforme a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones.

Un primer aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar lofexidina, el compuesto de fórmula (1), o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende la etapa de:

35

a) convertir un compuesto de fórmula (3) en lofexidina en un disolvente en presencia de un alcóxido de aluminio de fórmula $Al(OR^2)_3$.



40

donde R^2 es un alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono y

b) opcionalmente convertir la lofexidina en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los autores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que el proceso de la presente invención que usa un alcóxido de aluminio de fórmula $Al(OR^2)_3$ ya que el ácido de Lewis proporciona lofexidina o una sal farmacéutica, preferiblemente clorhidrato de lofexidina, con altos rendimientos y alta pureza sin necesidad de usar reactivos explosivos y difíciles de manejar.

El proceso permite obtener lofexidina y una sal de lofexidina de alta pureza y en particular clorhidrato de lofexidina, con una pureza $\geq 99\%$ y con un rendimiento $> 50\%$.

En una realización preferida de la presente invención, la lofexidina obtenida en la etapa (a) se convierte en una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización preferida de la presente invención, la lofexidina obtenida en la etapa (a) no se aísla y se convierte *in situ* en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5

En una realización preferida de la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable de lofexidina es la sal de clorhidrato.

10 En una realización preferida, la lofexidina obtenida en la etapa (a) no se aísla y se convierte *in situ* en clorhidrato de lofexidina.

La lofexidina y el clorhidrato de lofexidina pueden estar en cualquier forma cristalina. Estas formas pueden diferir en algunas propiedades físicas, pero son equivalentes para los fines de la presente invención.

15 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal que posea la actividad farmacológica deseada del compuesto original y que esté formada a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que incluyen, pero no se limitan a, ácidos orgánicos y/o ácidos inorgánicos. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, nítrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, 20 mandélico y salicílico. Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable es ácido clorhídrico.

Preferiblemente, la etapa de conversión en una sal farmacéuticamente aceptable tiene lugar en presencia de un disolvente. Más preferiblemente, la reacción tiene lugar en presencia de un disolvente orgánico. Los ejemplos no 25 limitantes de disolventes orgánicos, que pueden usarse solos o como una mezcla de disolventes, son alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol o *terc*-butanol; cetonas tales como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, diisopropiléter, dietiléter, 2-metiltetrahidrofurano, ciclopentilmetiléter o metil *terc*-butil éter; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo o acetato de *terc*-butilo; disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano, 30 clorobenceno o diclorobenceno; disolventes apróticos polares tales como *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidona o dimetilsulfóxido; disolventes alifáticos de hidrocarburos tales como metilciclohexano, ciclohexano, heptano o hexano; disolventes de hidrocarburo aromático tales como tolueno, benceno, *o*-xileno, *m*-xileno o *p*-xileno; o mezclas de dos o más de los disolventes enumerados. Preferiblemente, la reacción tiene lugar en presencia de alcoholes, más preferiblemente en presencia de isopropanol.

35

La sal farmacéuticamente aceptable de lofexidina puede purificarse mediante técnicas de purificación convencionales, tales como cristalización o suspensión. Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable de lofexidina puede purificarse mediante cristalización.

40 Los alcóxidos de aluminio de fórmula $Al(OR^2)_3$ son compuestos conocidos que pueden actuar como ácidos de Lewis. Estos compuestos pueden añadirse como un sólido o también pueden añadirse como una suspensión o una solución. Como alternativa, pueden formarse *in situ* mediante cualquier método conocido en la técnica.

El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, preferiblemente representa 45 una cadena lineal. El alquilo puede ser no sustituido o sustituido, es decir, opcionalmente sustituido por uno o más heteroátomos, seleccionados independientemente de, por ejemplo, halógeno, oxígeno y/o nitrógeno. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a hidroxilo, alcoxi, halógeno y amino.

50 En una realización de la presente invención, R^2 es un alquilo seleccionado del grupo que consiste en butilo, sec-butilo, *terc*-butilo e isopropilo.

En una realización preferida de la presente invención, R^2 es isopropilo.

55 El alcóxido de aluminio de fórmula $Al(O^2)_3$ cuando R^2 es butilo, sec-butilo, *terc*-butilo o isopropilo es tributóxido de aluminio, tri-sec-butóxido de aluminio, tri-*terc*-butóxido de aluminio o triisopropóxido de aluminio, respectivamente.

En una realización preferida de la presente invención, el alcóxido de aluminio de fórmula $Al(O^2)_3$ es triisopropóxido de aluminio descrito con la fórmula $Al(OiPr)_3$.

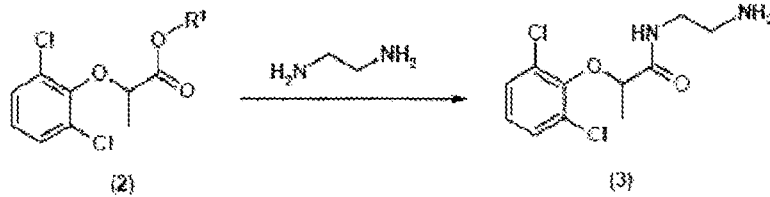
60 La cantidad de alcóxido de aluminio de fórmula $Al(O^2)_3$ usado, preferiblemente triisopropóxido de aluminio, es de 1 equivalente a 3 equivalentes y más preferiblemente de aproximadamente 2 equivalentes a 3 equivalentes, basado en el compuesto de fórmula (3) usado en la preparación de lofexidina, el compuesto de fórmula (1).

65 Los disolventes adecuados en la etapa (a) son disolventes como se definió anteriormente. Preferiblemente, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetato de etilo, acetonitrilo, ciclohexano, *N,N*-dimetilformamida

(DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetil sulfóxido (DMSO), tetrahidrofurano (THF), tolueno, xileno y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente usado en la etapa (a) es tolueno o xileno y lo más preferiblemente, el disolvente es tolueno.

5 Preferiblemente, la reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 105 °C, más preferiblemente de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 105 °C, aún más preferiblemente de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 105 °C.

En una realización preferida de la presente invención, el proceso de preparación de lofexidina, el compuesto de fórmula (1), o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende además una etapa previa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) con etilendiamina para proporcionar un compuesto de fórmula (3),



15 donde R¹ es un alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono.

El compuesto de fórmula (3) formado haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2) con etilendiamina se aísla antes de la etapa de conversión en lofexidina o, como alternativa, el compuesto de fórmula (3) se convierte *in situ* a lofexidina sin aislamiento.

20

En una realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (3) formado al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) con etilendiamina se convierte *in situ* a lofexidina sin aislamiento.

En una realización de la presente invención, R¹ es un alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo lineal o ramificado, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y undecilo.

En una realización preferida de la presente invención, R¹ es etilo.

La reacción del compuesto de fórmula (2) con etilendiamina puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente.

Preferiblemente la reacción tiene lugar en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados son disolventes como se definió anteriormente y opcionalmente, en presencia de agua. Preferiblemente, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetato de etilo, acetonitrilo, ciclohexano, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetil sulfóxido (DMSO), tetrahidrofurano (THF), tolueno, xileno y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente usado es tolueno o xileno y lo más preferiblemente, el disolvente usado es tolueno.

Preferiblemente, la reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 105 °C, más preferiblemente de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 105 °C, aún más preferiblemente de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 105 °C.

El término "aproximadamente" o la expresión "alrededor de" como se usan en el presente documento se refieren a un intervalo de valores $\pm 10\%$ de un valor especificado. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente 10" o "alrededor de 10" incluye $\pm 10\%$ de 10, es decir, de 9 a 11.

45

Preferiblemente, la cantidad de etilendiamina usada es de 1 a menos o igual a 3 equivalentes, más preferiblemente aproximadamente 2 equivalentes, basado en el compuesto de fórmula 2 usado en la preparación del compuesto de fórmula (3).

En una realización preferida de la presente invención, el proceso de preparación de lofexidina, el compuesto de fórmula (1), o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende las etapas de:

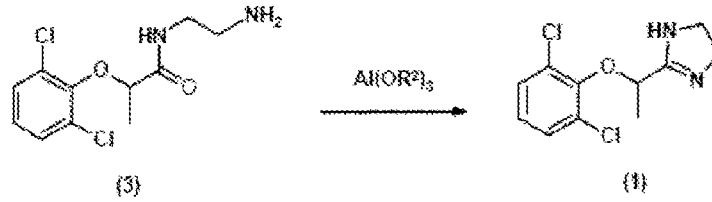
i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2') con etilendiamina para proporcionar un compuesto de fórmula (3),

55



ii) convertir un compuesto de fórmula (3) en lofexidina en un disolvente en presencia de un alcóxido de aluminio de fórmula $Al(OR^2)_3$.

5

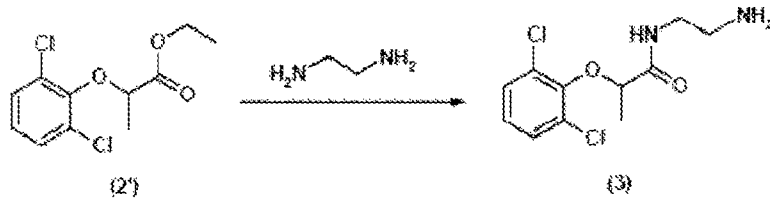


donde R^2 es un alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono y

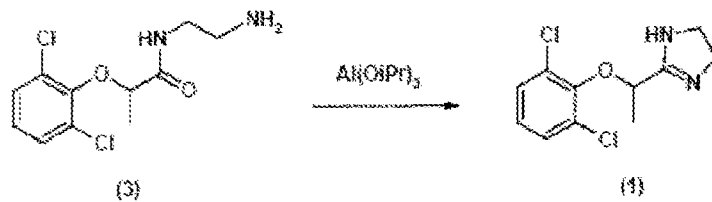
iii) opcionalmente convertir la lofexidina en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización preferida de la presente invención, el proceso de preparación de lofexidina, el compuesto de fórmula (1), o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende las etapas de:

i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2') con etilendiamina para proporcionar un compuesto de fórmula (3),



ii) convertir un compuesto de fórmula (3) en lofexidina en un disolvente en presencia de triisopropóxido de aluminio ($Al(OiPr)_3$) y



iii) opcionalmente convertir la lofexidina en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

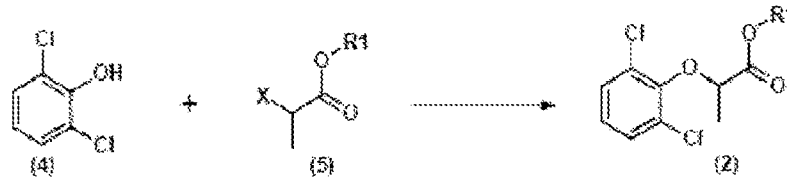
En una realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (3) formado al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2') con etilendiamina se hace reaccionar *in situ*, sin aislamiento, con un alcóxido de aluminio de fórmula $Al(O^2)_3$ para obtener lofexidina. La lofexidina obtenida de esta manera puede aislarse o alternativamente puede convertirse *in situ* en una sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente la sal de clorhidrato.

En una realización mucho más preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (3) formado al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2') con etilendiamina se hace reaccionar *in situ*, sin aislamiento, con triisopropóxido de aluminio de fórmula $Al(OiPr)_3$ para obtener lofexidina. La lofexidina obtenida de esta manera puede aislarse o alternativamente puede convertirse *in situ* en una sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente la sal de clorhidrato.

El material de partida del compuesto (2) puede estar disponible en el mercado o puede prepararse mediante cualquier método conocido en el estado de la técnica.

En otra realización de la presente invención, el proceso para preparar lofexidina como se define anteriormente comprende además una etapa previa de hacer reaccionar 2,6-diclorofenol, el compuesto de Fórmula (4), o una sal del mismo, en particular una sal alcalina del mismo, con un compuesto de fórmula (5) en presencia de un disolvente para preparar el compuesto de fórmula (2).

5



donde R₁ es un alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono y X es un grupo saliente.

10 La expresión "sal alcalina" se refiere a cualquier sal en la cual el catión es un ion de metal alcalino. En una realización de la presente invención la sal alcalina se selecciona del grupo que consiste en sal de litio, sal de sodio, sal de potasio y sal de cesio.

En una realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (4) se usa en forma de una sal alcalina que es la sal de potasio.

15

Las sales alcalinas de 2,6-diclorofenol usadas pueden estar disponibles en el mercado o, como alternativa, pueden formarse *in situ* bajo las condiciones de reacción.

20 La preparación de sales alcalinas de 2,6-diclorofenol *in situ* puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Generalmente, se preparan tales sales, por ejemplo, haciendo reaccionar 2,6-diclorofenol con una cantidad de una base inorgánica apropiada en agua, o en un disolvente orgánico, o una mezcla de los mismos. Los ejemplos no limitantes de bases son carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico e hidrogenocarbonato potásico. Preferiblemente, la base inorgánica usada es carbonato potásico en una cantidad de 25 0,5 a menos de o igual a 3 equivalentes basado en la cantidad de 2,6-diclorofenol, compuesto de fórmula (4), usado. Más preferiblemente, la cantidad de carbonato potásico usada es de 0,5 equivalentes, basado en la cantidad de 2,6-diclorofenol, compuesto de fórmula (4), usado.

Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, acetonitrilo, tolueno, etil metil cetona, ciclohexano, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO) y mezcla de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente usado es dimetilsulfóxido (DMSO).

30

En una realización de la presente invención, R¹ es un alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo lineal o ramificado, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y undecilo.

35

En una realización preferida de la presente invención, R¹ es etilo.

La expresión "grupo saliente" se refiere a un átomo o grupo de átomos aceptores de electrones que activan el carbono al que están unidos contra un reactivo nucleófilo, de tal manera que dicho nucleófilo, o parte de dicho nucleófilo, reacciona con la molécula y el grupo saliente se desprende del mismo. Preferiblemente, el grupo saliente es Cl, Br, I, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, *p*-toluenosulfonato y benzenosulfonato. Más preferiblemente, el grupo saliente es Cl.

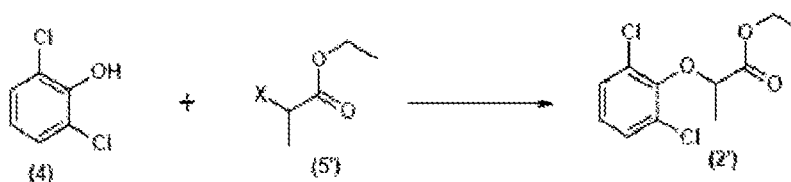
40

Preferiblemente, la reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 95 °C, más preferiblemente de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C, aún más preferiblemente de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 65 °C.

45

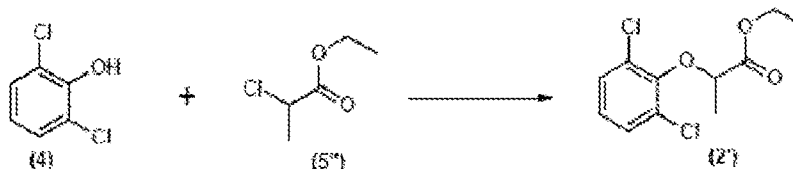
En una realización preferida de la presente invención, el proceso para preparar lofexidina como se define anteriormente comprende además una etapa previa de hacer reaccionar 2,6-diclorofenol, el compuesto de Fórmula (4) o una sal del mismo, en particular una sal alcalina del mismo, con un compuesto de fórmula (5') en presencia de un disolvente para preparar el compuesto de fórmula (2').

50



En una realización preferida de la presente invención, el proceso para preparar lofexidina como se define anteriormente comprende además una etapa previa de hacer reaccionar 2,6-diclorofenol, el compuesto de Fórmula (4) o una sal del mismo, en particular una sal alcalina del mismo, con un compuesto de fórmula (5'') en presencia de un disolvente para preparar el compuesto de fórmula (2').

5



Ejemplos

10 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe con más detalle y específicamente con referencia a los Ejemplos, que, sin embargo, no se pretende que limiten la presente invención.

Difracción de rayos X en polvo (XRPD):

15 El patrón de XRPD se registró en un difractómetro Siemens D5000 equipado con dos goniómetros verticales montados simétricamente (geometría Bragg-Brentano) con fases de muestra horizontales, un tubo de rayos X, un generador de alto voltaje (que funcionaba a 45 kV y 35 mA) y detectores de centelleo convencionales. Se usó una fuente de ánodo de Cu filtrada con Ni y la radiación difractada se monocromatizó aún más con un cristal de grafito para evitar efectos de fluorescencia [$\lambda(K\alpha) = 1,54056 \text{ \AA}$]. El patrón de difracción se registró incluyendo valores de 2θ que varían de 2 a

20 50° con una velocidad de muestreo de 0,02° por segundo y un tiempo de etapa de 1 segundo por etapa. La muestra en polvo se presionó entre dos placas de vidrio, formando una película. Se usó el software de medición DIFFRAC Plus con software de evaluación EVA (Bruker) para registrar los datos y para un análisis primario del patrón de difracción. El equipo se calibró periódicamente usando cuarzo y silicio.

25 Ejemplo 1: Preparación de 2-(2,6-diclorofenoxy)propanoato de etilo (compuesto 2')

Se disolvieron 20,0 g de 2,6-diclorofenol en 300 ml de dimetilsulfóxido a 20-25 °C, en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 8,4 g de carbonato de potasio a 20-25 °C mientras se agitaba. Después se añadieron 16,7 g de 2-cloropropionato de etilo a la suspensión resultante y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 60-65 °C. Después

30 de enfriarlo a 20-25 °C, se añadieron 300 ml de tolueno seguido de 300 ml de agua desionizada. La mezcla resultante se dejó asentar y se obtuvo una solución bifásica. La capa acuosa se eliminó y, después de dos lavados consecutivos usando una solución acuosa de carbonato potásico al 10 % (p/p) y un lavado final con agua desionizada, la capa orgánica resultante se recogió y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para obtener 2-(2,6-diclorofenoxy)propanoato de etilo como un líquido. Rendimiento: 92,3 %. Pureza (HPLC): 99,49 %.

35

Ejemplo 2: Preparación de 2-(2,6-diclorofenoxy)propanoato de etilo (compuesto 2')

Se disolvieron 5,0 g de 2,6-diclorofenol en 75 ml de acetonitrilo a 20-25 °C, en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 6,32 g de carbonato de potasio a 20-25 °C mientras se agitaba. Después se añadieron 5,58 g de 2-cloropropionato de etilo a la suspensión resultante y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura de reflujo. Después de enfriarlo a 20-25 °C, el disolvente orgánico se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y después, se añadieron 25 ml de acetato de etilo seguido de 25 ml de agua desionizada al residuo obtenido. La mezcla resultante se dejó asentar y se obtuvo una solución bifásica. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con 25 ml de acetato de etilo. Después de descartar la fase acuosa, las capas orgánicas se recogieron y se lavaron con

45 salmuera y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida hasta sequedad para obtener 2-(2,6-diclorofenoxy)propanoato de etilo como un líquido. Rendimiento: 95,3 %. Pureza (HPLC): 97,76 %.

Ejemplo 3: Preparación de N-(2-aminoetil)-2-(2,6-diclorofenoxy)propanamida (compuesto 3)

50 5,0 g de 2-(2,6-diclorofenoxy)propanoato de etilo obtenido en el ejemplo 1 se suspendieron en 12,69 ml de etilendiamina a 20-25 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura de reflujo y se agitó durante 2 horas a esta temperatura. Después de enfriarlo a 20-25 °C, se añadieron 25 ml de acetato de etilo y 25 ml de agua desionizada. La mezcla resultante se dejó asentar y se obtuvo una solución bifásica. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con 25 ml de acetato de etilo. Después de descartar la fase acuosa, se recogieron

55 las capas orgánicas y se añadieron 25 ml de HCl 2 N. La capa acuosa se extrajo y la capa orgánica resultante se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para obtener N-(2-aminoetil)-2-(2,6-diclorofenoxy)propanamida como un líquido. Rendimiento: 79,9 %. Pureza (HPLC): 95,62 %.

Ejemplo 4: Preparación de 2-(1-(2,6-diclorofenoxy)etil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (base de Lofexidina)

60 (compuesto 1)

Una solución de 20 g de 2-(2,6-diclorofenoxi)propanoato de etilo en 80 ml de tolueno se añadió a una solución de 31,1 g de isopropóxido de aluminio y 9,1 g de etilendiamina en 220 ml de tolueno a 20-25 °C mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 105 °C y se agitó a esta temperatura hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió a 10-15 °C. Después, se añadieron 10 g de celite y 32 ml de isopropanol, seguido de la adición gota a gota de 120 ml de agua desionizada a 10-15 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 20-25 °C y el sólido resultante se filtró. La solución filtrada se dejó asentar y se obtuvo una mezcla bifásica. A continuación, la capa acuosa se eliminó y la capa orgánica resultante se concentró a presión reducida hasta sequedad para obtener una base de Lofexidina como un sólido húmedo.

10

Ejemplo 5: Preparación de monoclóhidrato de 2-(1-(2,6-diclorofenoxi)etil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (clorhidrato de Lofexidina) (compuesto 1·HCl)

Una solución de 20 g de 2-(2,6-diclorofenoxi)propanoato de etilo en 80 ml de tolueno se añadió a una solución de 31,1 g de isopropóxido de aluminio y 9,1 g de etilendiamina en 220 ml de tolueno a 20-25 °C mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 105 °C y se agitó a esta temperatura hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió a 10-15 °C. Después, se añadieron 10 g de celite y 32 ml de isopropanol, seguido de la adición gota a gota de 100 ml de agua desionizada a 10-15 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 20-25 °C y el sólido resultante se filtró. La solución filtrada se dejó asentar y se obtuvo una mezcla bifásica. A continuación, la capa acuosa se eliminó y la capa orgánica resultante se lavó con 60 ml de agua desionizada. Después de calentar la solución orgánica resultante hasta 45-50 °C, una solución de 3,0 g de cloruro de hidrógeno gaseoso en 19,6 ml de isopropanol se añadió gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante un mínimo de 30 minutos a esta temperatura. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 20-25 °C seguido de 1 hora a 10-15 °C. El sólido precipitado se filtró y se lavó con tolueno para obtener un sólido húmedo. Rendimiento: 66,9 %. Pureza (HPLC): 99,28 %.

25

Ejemplo 6: Preparación de monoclóhidrato de 2-(1-(2,6-diclorofenoxi)etil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (clorhidrato de Lofexidina) (compuesto 1·HCl)

Una solución de 15 g de 2-(2,6-diclorofenoxi)propanoato de etilo en 60 ml de xileno se añadió a una solución de 23,3 g de isopropóxido de aluminio y 6,9 g de etilendiamina en 165 ml de xileno a 20-25 °C mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 105 °C y se agitó a esta temperatura hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió a 0-5 °C. Después, se añadieron 7,5 g de celite y 24 ml de metanol, seguido de la adición gota a gota de 90 ml de agua desionizada a 0-5 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 20-25 °C y el sólido resultante se filtró. La solución filtrada se dejó asentar y se obtuvo una mezcla bifásica. A continuación, la capa acuosa se eliminó. Después de calentar la solución orgánica resultante hasta 35 °C, una solución de 2,5 g de cloruro de hidrógeno gaseoso en 12,8 ml de isopropanol se añadió gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante un mínimo de 30 minutos a esta temperatura. La suspensión resultante se enfrió y se agitó durante 1 hora a 20-25 °C seguido de 1 hora a 10-15 °C. El sólido precipitado se filtró y se lavó con xileno para obtener un sólido húmedo. Rendimiento: 65,2 %. Pureza (HPLC): 99,76 %.

40

Ejemplo 7: Purificación de clorhidrato de Lofexidina (compuesto 1·HCl)

15,3 g de clorhidrato de Lofexidina húmedo obtenido en el Ejemplo 5 se suspendieron en 120 ml de isopropanol a 20-25 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura de reflujo y se agitó a esta temperatura hasta su completa disolución. La solución resultante se enfrió a 20-25 °C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Después de destilar aproximadamente 60 ml de isopropanol a presión reducida, la suspensión resultante se enfrió a 5-10 °C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. La suspensión resultante se filtró, se lavó con isopropanol y se secó al vacío hasta peso constante para obtener clorhidrato de Lofexidina. Rendimiento: 50 %. Pureza: 99,89 %.

Ejemplo 8: Purificación de clorhidrato de Lofexidina (compuesto 1·HCl)

El clorhidrato de Lofexidina húmedo obtenido en el Ejemplo 6 se suspendió en 30 ml de isobutanol a 20-25 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura de reflujo y se agitó a esta temperatura hasta su completa disolución. La solución resultante se enfrió a 5-10 °C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. La suspensión resultante se filtró, se lavó con isobutanol y se secó al vacío hasta peso constante para obtener clorhidrato de Lofexidina. Rendimiento: 50 %. Pureza: 99,87 %.

Ejemplo 9: Preparación de 2-(2,6-diclorofenoxi)propanoato de etilo (compuesto 2')

Se disolvieron 1,03 kg de 2,6-diclorofenol en 15,54 kg de dimetilsulfóxido a 20-25 °C, en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 0,44 kg de carbonato de potasio a 20-25 °C mientras se agitaba. Después se añadieron a la suspensión resultante 0,87 kg de 2-cloropropionato de etilo y 1,50 kg de sulfóxido de dimetilo y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 60-65 °C. Después de enfriarlo a 20-25 °C, se añadieron 13,43 kg de tolueno seguidos de 15,49 kg de agua desionizada. La mezcla resultante se dejó asentar y se obtuvo una solución bifásica. La capa acuosa se eliminó y, después de dos lavados consecutivos usando una solución acuosa de carbonato potásico al 10 % (p/p) y

65

un lavado final con agua desionizada, la capa orgánica resultante se recogió y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para obtener 2-(2,6-diclorofenoxi)propanoato de etilo como un líquido. Rendimiento: 84,2 %. Pureza (HPLC): 99,68 %.

5 Ejemplo 10: Preparación de monoclóhidrato de 2-(1-(2,6-diclorofenoxi)etil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (clorhidrato de Lofexidina) (compuesto 1·HCl)

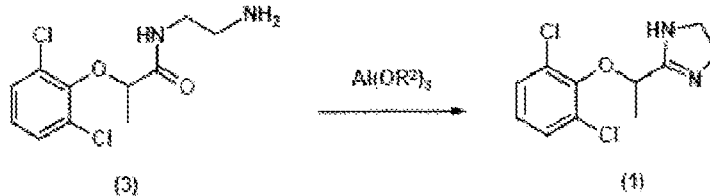
Una solución de 0,89 kg de 2-(2,6-diclorofenoxi)propanoato de etilo en 3,10 kg de tolueno se añadió a una solución de 1,39 kg de isopropóxido de aluminio y 0,41 kg de etilendiamina en 8,53 kg de tolueno a 20-25 °C mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 105 °C y se agitó a esta temperatura hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió a 10-15 °C. Después, se añadieron 0,45 kg de celite y 1,13 kg de isopropanol, seguido de la adición gota a gota de 4,47 kg de agua desionizada a 10-15 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 20-25 °C y el sólido resultante se filtró. La solución filtrada se dejó asentar y se obtuvo una mezcla bifásica. A continuación, la capa acuosa se eliminó y la capa orgánica resultante se lavó con 2,68 kg de agua desionizada. Después de calentar la solución orgánica resultante hasta 45-50 °C, una solución de 0,13 kg de gas cloruro de hidrógeno en 0,7 kg de isopropanol se añadió gota a gota. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos a esta temperatura, se enfrió y se agitó durante 30 minutos a 20-25 °C seguido de 1 hora a 10-15 °C. El sólido precipitado se filtró y se lavó con tolueno para obtener un sólido húmedo. El clorhidrato de lofexidina húmedo resultante se suspendió en 4,24 kg de isopropanol a 20-25 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura de reflujo y se agitó a esta temperatura hasta su completa disolución. La solución resultante se enfrió a 20-25 °C en 1 hora mientras se agitaba. Después de destilar 2,12 kg de isopropanol a presión reducida, la suspensión resultante se enfrió a 5-10 °C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. La suspensión resultante se filtró, se lavó con isopropanol y se secó al vacío hasta peso constante para obtener clorhidrato de Lofexidina. Rendimiento: 57,8 %. Pureza: 99,88 %.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar lofexidina, el compuesto de fórmula (1), o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende la etapa de:

5

a) convertir un compuesto de fórmula (3) en lofexidina en un disolvente en presencia de un alcóxido de aluminio de fórmula $Al(OR^2)_3$



10

donde R^2 es un alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono y

b) opcionalmente convertir la lofexidina en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la lofexidina obtenida en la etapa (a) se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

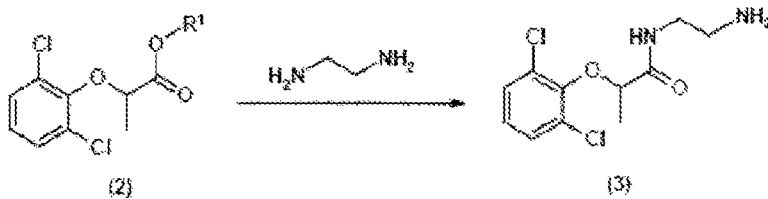
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde la lofexidina obtenida en la etapa (a) no se aísla y se convierte *in situ* en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, donde la sal farmacéuticamente aceptable de lofexidina es la sal de clorhidrato.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el alcóxido de aluminio de fórmula $Al(OR^2)_3$ se selecciona del grupo que comprende tributóxido de aluminio, tri-sec-butóxido de aluminio, tri-*tert*-butóxido de aluminio y triisopropóxido de aluminio.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el alcóxido de aluminio de fórmula $Al(OR^2)_3$ es triisopropóxido de aluminio.

7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además una etapa previa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) con etilendiamina para proporcionar un compuesto de fórmula (3),



donde R^1 es un alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono.

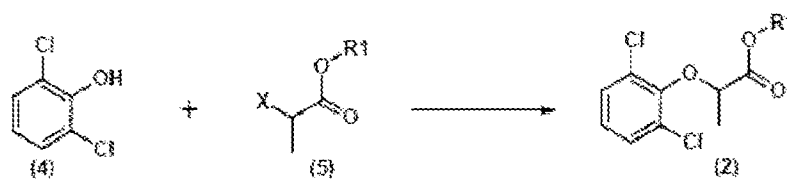
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el compuesto de fórmula (3) se aísla antes de la etapa de conversión a lofexidina.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el compuesto de fórmula (3) se convierte *in situ* a lofexidina sin aislamiento.

10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, donde el alquilo en R^1 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo lineal o ramificado, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, *decilo* y undecilo.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde R^1 es etilo.

12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, que comprende además una etapa previa de hacer reaccionar 2,6-diclorofenol, el compuesto de Fórmula (4), o una sal del mismo, en particular una sal alcalina del mismo, con un compuesto de fórmula (5) en presencia de un disolvente para preparar el compuesto de fórmula (2)



donde R₁ es un alquilo que tiene de 1 a 11 átomos de carbono y X es un grupo saliente

- 5 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, donde el compuesto de fórmula (4) se usa en forma de una sal que es la sal de potasio.
14. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, donde el grupo saliente se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, I, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato y bencenosulfonato.
- 10 15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, donde el grupo saliente es Cl.

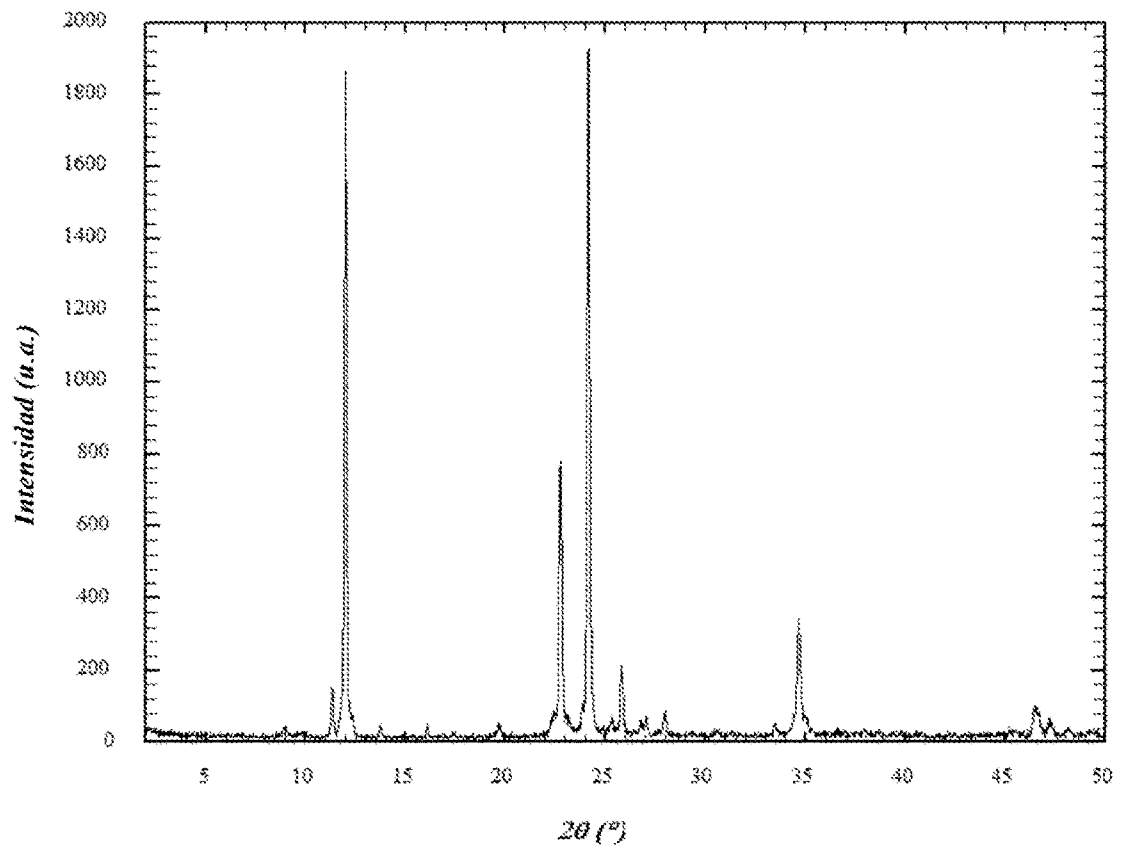


Figura 1

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

- EP 20382310 [0001]
- US 3966757 A [0006]
- US 4443464 A [0007] [0008]
- US 4518783 A [0007] {0008}
- US 20110015246 A1 [0009]
- US 7652055 B2 [0010]
- US 8101779 B2 [0011]