



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 656**

51 Int. Cl.:

C07D 277/82 (2006.01)

C07C 211/40 (2006.01)

C07C 225/20 (2006.01)

C07C 321/22 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05763015 .4**

96 Fecha de presentación : **24.06.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1783120**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.05.2007**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de 2-amino-6-alkil-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazoles.**

30 Prioridad: **25.06.2004 ES 200401559**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2009

73 Titular/es: **Ragactives, S.L.**
Parque Tecnológico de Boecillo, Parcelas 2 y 3
47151 Boecillo, Valladolid, ES

72 Inventor/es: **Pascual Coca, Gustavo y**
Martín Juárez, Jorge

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

Procedimiento para la obtención de 2-amino-6-alkil-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazoles.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-amino-6-n-alkilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazoles, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, sus solvatos, hidratos o sus sales farmacéuticamente aceptables; así como a algunos de los intermedios de dicho procedimiento.

10 **Antecedentes de la invención**

El pramipexol, nombre genérico del compuesto (S)-2-amino-6-n-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, es un producto comercial con actividad agonista D-2 de dopamina. El producto se comercializa en forma de dihidrocloruro para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia.

El pramipexol fue descrito por primera vez en la patente EP 186 087. En dicho documento de patente se describe la obtención de pramipexol y análogos cuya reacción clave es el desplazamiento del halógeno de una alfa-halo-4-N-alkilamino-ciclohexanona (generalmente el halógeno es bromo) por el azufre de la tiourea y posterior ciclación sobre la cetona para dar el anillo aminotiazol. En la patente EP 207 696 se describen compuestos relacionados con pramipexol y se usa la misma aproximación sintética. El inconveniente de ambas síntesis es que la preparación de la alfa-halo-4-N-alkilamino-ciclohexanona transcurre con un pobre rendimiento.

Otra aproximación sintética al pramipexol se describe en la solicitud de patente WO 02 22950. En este caso se sintetiza el anillo de aminotiazol de manera similar a la síntesis en la patente EP 186 087, por reacción de tiourea con derivados de alfa-monobromo-1,4-ciclohexanodiona y posterior introducción del grupo n-propilamino por aminación reductora con cianoborohidruro sódico y n-propilamina. En ambos procesos se utiliza bromo como reactivo de halogenación con el consiguiente riesgo que supone al tratarse de un producto muy reactivo y extremadamente tóxico. Más aún, en la solicitud de patente WO 02 22950 se emplea adicionalmente cianoborohidruro sódico como reactivo de reducción, lo cual plantea problemas por descomposición en medio ácido pudiéndose producir ácido cianhídrico, un reactivo extremadamente venenoso.

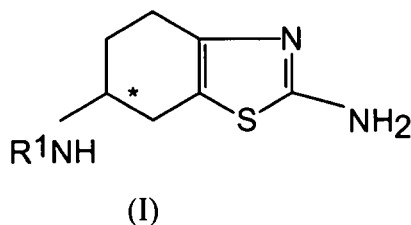
Por tanto, en las síntesis conocidas de pramipexol existen problemas asociados al uso de determinados reactivos cuyo manejo resulta peligroso además de los bajos rendimientos en algunas partes de los procesos citados. Por esto se necesita un procedimiento que elimine en parte o totalmente dichos problemas, pero que además sea susceptible de aplicación a escala industrial proporcionando un producto con buen rendimiento y calidad.

Compendio de la invención

La invención proporciona procedimientos para la preparación de 2-amino-6-alkil-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazoles que superan los inconvenientes de las síntesis del estado de la técnica mencionados anteriormente. En especial se evita el uso de bromo. En un objeto adicional, la invención se refiere a algunos de los compuestos intermedios del presente procedimiento.

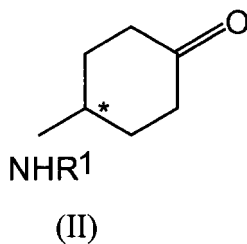
45 **Descripción detallada de la invención**

En una realización la invención proporciona un procedimiento para la preparación de 2-amino-6-alkil-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazoles de fórmula (I)



donde el asterisco (*) indica la presencia de un carbono asimétrico y R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; sus enantiómeros o mezclas de los mismos, sus solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables, que comprende las siguientes etapas:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

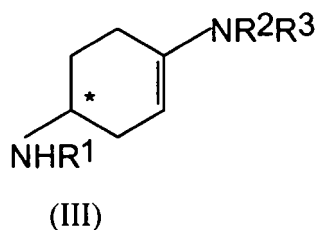


donde el asterisco (*) y R¹ tienen los significados previamente mencionados,
con una amina secundaria de fórmula



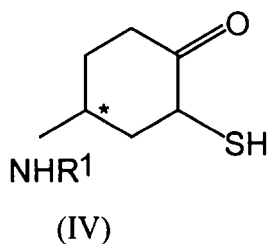
donde R² y R³ son, independientemente uno del otro, grupos alquilo C₁-C₃, o bien R² y R³ juntos forman un radical divalente C₄-C₅, o un radical -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, que forma un ciclo con el átomo de nitrógeno al cual está unido;

opcionalmente en presencia de un ácido y un disolvente 1, para formar una enamina de fórmula (III)



donde el asterisco (*), R¹, R² y R³ tienen los significados previamente mencionados;

- (b) opcionalmente eliminar dicho ácido y dicho disolvente 1, para, a continuación, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con azufre en presencia de un disolvente 2 para obtener el compuesto de fórmula (IV)



donde el asterisco (*) y R¹ tienen los significados previamente mencionados, y, finalmente,

- (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con cianamida para obtener el compuesto de fórmula (I).

El procedimiento de la invención para la preparación de 2-amino-6-alkil-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazoles de fórmula (I) se puede llevar a cabo de modo convencional en tres etapas separadas por la purificación y/o aislamiento del producto obtenido en cada una de ellas, o bien en una secuencia *one pot*.

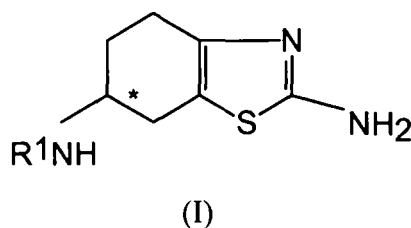
La primera etapa (etapa a) del procedimiento de la invención consiste en la formación de una enamina de fórmula (III) por reacción del grupo carbonilo del compuesto de partida de fórmula (II) con una amina secundaria, preferiblemente cíclica como pirrolidina, morfolina, etc. Sorprendentemente, habiendo en la molécula un grupo amino de similares características a las aminas utilizadas para la síntesis de la enamina objetivo, los autores de la presente inven-

ción no han detectado compuestos de polimerización. La reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un ácido, por ejemplo ácido p-toluensulfónico, y de un disolvente 1, como por ejemplo tolueno, ciclohexano, diisopropiléter, etc., preferiblemente diisopropiléter. Preferiblemente se retira del medio el agua que se forma como subproducto de la reacción, por ejemplo mediante un sistema Dean-Stark, por la adición de agentes deshidratantes como MgSO_4 , etc. La temperatura de la reacción es preferiblemente entre 10°C y 90°C , más preferiblemente entre 40°C y 50°C .

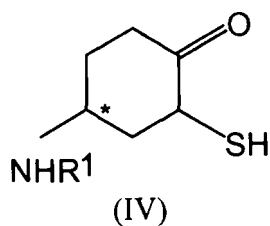
La segunda etapa (etapa b) del procedimiento de la invención consiste en la introducción de una función mercapto en el anillo ciclohexeno. Para ello se eliminan, en su caso, el ácido y el disolvente 1, y se hace reaccionar el compuesto de fórmula (III) con azufre en presencia de un disolvente 2 para obtener el compuesto de fórmula (IV). Preferiblemente, la etapa b) se lleva a cabo según el siguiente protocolo: sobre el residuo obtenido tras la eliminación del ácido y del disolvente 1, se adiciona un disolvente 2, por ejemplo un alcohol, como etanol, metanol, propanol, isopropanol, etc., o dimetilformamida, siendo el disolvente 2 preferido el metanol. A continuación, sobre la disolución así formada se adiciona azufre, y la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre -20°C y 60°C , preferiblemente entre -5°C y 10°C con agitación por un periodo de entre 5 minutos y 150 minutos, preferiblemente entre 10 minutos y 60 minutos.

La tercera etapa (etapa c) del procedimiento de la invención consiste en la reacción del compuesto de fórmula (IV) obtenido en la etapa anterior con cianamida para obtener el compuesto de fórmula (I). Esta reacción se realiza de modo preferido mediante la adición, sobre la mezcla obtenida en la etapa anterior, de cianamida, a una temperatura comprendida entre -10°C y 30°C , preferiblemente entre 0°C y 5°C .

Cada una de estas etapas por separado constituye una realización de la invención. Así, en un aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para la preparación de 2-amino-6-alkil-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazoles de fórmula (I)

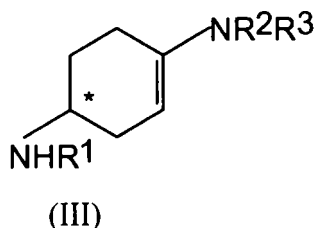


donde el asterisco (*) indica la presencia de un carbono asimétrico y R^1 es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado; sus enantiómeros o mezclas de los mismos, sus solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV):



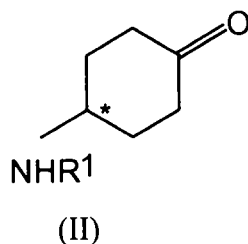
donde el asterisco (*) y R^1 tienen los significados previamente mencionados; con cianamida para obtener el compuesto de fórmula (I).

En otro aspecto la invención se dirige a un procedimiento para formar una enamina de fórmula (III)



donde el asterisco (*) indica la presencia de un carbono asimétrico; R^1 es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado; y R^2 y R^3 son, independientemente uno del otro, grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, o bien R^2 y R^3 juntos forman un radical divalente $\text{C}_4\text{-C}_5$, o un radical $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, que forma un ciclo con el átomo de nitrógeno al cual está unido,

que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



donde el asterisco (*) y R^1 tienen los significados previamente mencionados;

con una amina secundaria de fórmula NHR^2R^3 , donde R^2 y R^3 son los definidos antes.

El procedimiento de síntesis de la invención no sólo evita el empleo de reactivos cuyo manejo puede resultar peligroso, sino que además presenta unos rendimientos superiores al 80%. Adicionalmente, el producto final se obtiene con una elevada pureza. De hecho, los autores de la invención han observado que la etapa intermedia de eliminación del ácido y del disolvente 1 evita la formación de impurezas que confieren color al producto final del procedimiento de la invención.

En otra realización del proceso de la invención, éste puede llevarse a cabo en una secuencia *one pot*, lo cual supone una gran ventaja para su producción en escala industrial. El procedimiento consiste en la disolución del compuesto de fórmula (II) en un disolvente y adición, sobre la disolución anterior, de azufre, cianamida y una amina secundaria de fórmula NHR^2R^3 , donde R^2 y R^3 son los definidos antes, por ejemplo pirrolidina, a una temperatura de entre -10°C y 50°C , preferiblemente -5°C y 20°C . En este caso el disolvente preferiblemente es un alcohol, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol.

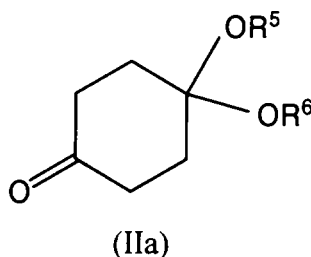
En esta realización, si se desea, también se puede prescindir de la amina secundaria ya que el compuesto de fórmula (II) presenta un grupo amino secundario.

En una realización particular de la invención, tras la obtención del compuesto de fórmula (I) se realiza la separación del enantiómero (R) o (S) deseado. Para ello se pueden utilizar métodos convencionales de resolución óptica, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de sales diastereoméricas de ambos enantiómeros, por ejemplo, utilizando el ácido L(+) tartárico.

También es posible convertir el compuesto de fórmula (I) obtenido según el procedimiento de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Generalmente, dichas sales son preparadas, por ejemplo, por reacción de la correspondiente forma básica de dicho compuesto con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado en agua, en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. Habitualmente los medios no acuosos preferidos son éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Entre las sales de adición ácidas se incluyen sales de adición ácidas minerales tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, hidrioduro, sulfato, nitrato y fosfato, y sales de adición ácidas orgánicas tales como acetato, maleato, fumarato, láctato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metansulfonato y p-toluensulfonato.

El compuesto de fórmula (I) se puede obtener en forma de base libre o de sal. En ambos casos se obtiene preferentemente en forma cristalina, tanto como compuestos libres como solvatos (por ejemplo, hidratos) quedando ambas formas incluidas dentro del ámbito de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en el estado de la técnica.

El material de partida para los procedimientos de síntesis propuestos es un compuesto de fórmula (II). A este compuesto se puede acceder partiendo de una 1,4-ciclohexanodiona monoprottegida de fórmula general (IIa):



donde R^5 y R^6 forman un grupo protector del carbonilo.

ES 2 327 656 T3

Si bien cualquier grupo protector del carbonilo que no se vea afectado por la reacción de aminación reductora puede ser empleado, preferiblemente el grupo protector R^5 y R^6 lo forman grupos alquilo o bencilo o bien R^5 y R^6 juntos forman junto con los dos átomos de oxígeno un grupo alcanodioxo C_2-C_5 . Los grupos alquilo presentan preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, y pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo, t-butilo. Alguno de estos productos son comerciales.

La reacción de este compuesto de fórmula (IIa) con una alquilamina, tal como una amina de fórmula R^1NH_2 , donde R^1 tiene el significado previamente mencionado, preferiblemente n-propilamina, en presencia un agente reductor constituye una aminación reductora, y da lugar al compuesto de fórmula (IIb). Aunque cualquier agente reductor apropiado se puede usar en dicha reducción, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de hidrógeno y un catalizador metálico opcionalmente soportado tal como Pd/C, o bien alternativamente por reacción de la imina intermedia con un agente reductor como NaBCNH₃ o NaB(OAc)₃H, más preferiblemente NaB(OAc)₃H.

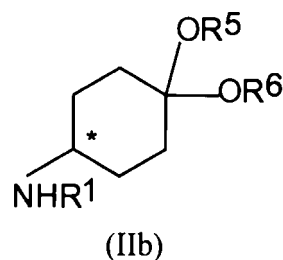
Estas reacciones se llevan a cabo en un disolvente orgánico, siendo preferibles los alcoholes para el caso en el que se usa un catalizador metálico, más preferibles los alcoholes isopropanol, etanol y metanol, y aún más preferiblemente etanol; siendo la temperatura preferida de entre 0°C y 100°C, más preferiblemente entre 20°C y 40°C.

En el caso de que la reducción se lleve a cabo con NaB(OAc)₃H, los disolventes pueden ser éteres, por ejemplo tetrahidrofurano (THF), hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, acetonitrilo, u otros. No obstante, el disolvente preferido es tetrahidrofurano, siendo en este caso la temperatura preferida entre -10°C y 40°C, más preferiblemente entre 0°C y 5°C.

En el caso de que la reducción se lleve a cabo con NaBCNH₃, los disolventes pueden ser alcoholes como metanol, etanol, etc., acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano o ácidos carboxílicos, si bien el disolvente preferido es metanol.

La aminación reductora transcurre en cualquiera de los casos con rendimientos superiores al 95%.

La amina de fórmula (IIb)

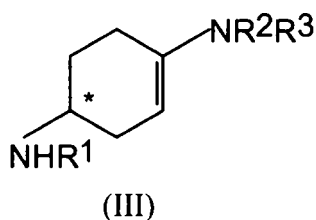


donde el asterisco (*), R^1 , R^5 y R^6 tienen los significados previamente mencionados,

obtenida por este procedimiento puede ser utilizada en el siguiente paso sin necesidad de ser purificada, o bien puede ser purificada por la formación de una sal, haciéndola reaccionar con un ácido orgánico como por ejemplo ácido oxálico, o inorgánico, como por ejemplo ácido clorhídrico, etc., en un disolvente apropiado, por ejemplo un alcohol como isopropanol, o un éter como tetrahidrofurano.

El compuesto de fórmula (II), material de partida de la etapa a) del procedimiento de la invención, se prepara por eliminación del grupo protector de carbonilo en el compuesto (IIb). La retirada del grupo protector del carbonilo se realiza preferentemente en medio ácido en presencia de agua, donde el ácido puede ser orgánico, como ácido p-toluen-sulfónico o p-toluensulfonato de piridinio, o puede ser inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido perclórico, etc., preferiblemente ácido clorhídrico. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente orgánico miscible con agua, como un alcohol, por ejemplo metanol, etanol, propanol, etc., o tetrahidrofurano, acetonitrilo, etc. La reacción de desprotección se realiza preferiblemente a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, más preferiblemente entre 80°C y 90°C.

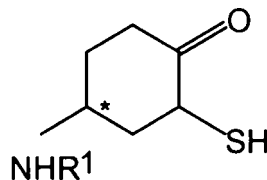
En un objeto adicional, la invención se refiere a algunos de los compuestos intermedios del presente procedimiento. En concreto la invención se refiere a los compuestos de fórmula (III):



ES 2 327 656 T3

donde el asterisco (*), R¹, R² y R³ tienen los significados previamente mencionados. Estos compuestos se originan como producto en la etapa a) del procedimiento de la invención. De forma preferente R² y R³ forman un anillo con el nitrógeno. En una realización particular R² y R³ juntos forman un radical -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

La invención también se refiere a los compuestos de fórmula (IV)



(IV)

donde el asterisco (*) y R¹ tienen los significados previamente mencionados. Estos compuestos se originan como producto de la etapa b) del procedimiento de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran distintas realizaciones de la invención y no deben ser considerados limitativos del alcance de la misma.

Ejemplo 1

Preparación de oxalato de 4-n-propilaminociclohexanona etilencetal

Sobre una suspensión a -10°C de NaB(OAc)₃H en 1,1 L de THF se gotea una disolución de 1,4-ciclohexanodiona monoetilencetal (156 g, 1 mol) en THF (450 mL), n-propilamina (59 g, 82 mL, 1 mol) y AcOH (57 mL, 1 mol).

Se deja que la reacción alcance lentamente la temperatura ambiente y se realiza el control de reacción. Si la reacción ha finalizado se adicionan 100 mL de NaOH 10%, la mezcla se agita. Se decantan las fases y la fase acuosa se lava dos veces con CH₂Cl₂ (50 mL). La fase orgánica se lava dos veces con disolución acuosa saturada de NaCl (50 mL) y se seca con sulfato sódico.

Sobre la disolución obtenida y enfriada a 0/5°C se adiciona lentamente una disolución de ácido oxálico (132 g, 1,5 mol) en MeOH (200 mL). La suspensión se agita durante 30 minutos y se filtra sobre placa.

RMN ¹H (DMSO): 0,74 (3H, t), 1,35-1,52 (m, 6H), 1,67-1,74 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,80 (dd, 2H), 3,81 (m, 4H) ppm.

RMN ¹³C (DMSO): 10,26 (CH₃), 19,44, 25,97, 31,62, 46,66, 55,10 (CH), 64,10 (-O-CH₂-), 64,20 (-O-CH₂-), 107,76 (O-C-O), 165,53 (C=O oxálico) ppm.

Ejemplo 2

Preparación de oxalato de 4-n-propilaminociclohexanona etilencetal

Sobre una disolución de 1,4-ciclohexanodiona monoetilencetal (156 g, 1 mol) en etanol (780 mL) se adiciona n-propilamina (88,5g, 123 mL, 1,5 mol). Sobre la mezcla se adiciona Pd/C 5% (50% de agua). La mezcla se hidrogena a 3 bar durante varias horas. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente y el residuo se disuelve en isopropanol (1.560 mL). Sobre esta disolución se gotea una disolución de ácido oxálico (132 g, 1,5 mol) en MeOH (200 mL). La suspensión se agita durante 30 minutos y se filtra sobre placa obteniéndose 274 g (95%).

Ejemplo 3

N,N-4-oxociclohexil-n-propil-amina

Sobre una disolución de oxalato de 4-n-propilaminociclohexanona etilencetal (157 g, 0,85mol) en agua (470 mL) se adiciona HCl 10% (78 mL). La disolución se calienta a 95°C-100°C en atmósfera inerte durante 3 h. Una vez finalizada la reacción se ajusta el pH a 13-14 con NaOH 50% y la fase acuosa se extrae varias veces con CH₂Cl₂. Los extractos se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl y el disolvente se elimina a vacío. Se obtienen 84 g (99%).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,85 (t, 3H), 1,44 (sx, 2H), 1,53-1,64 (m, 2H), 1,98-2,70 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,36-2,44 (m, 2H), 2,50-2,56 (dd, 2H), 2,84-2,90 (m, 1H) ppm.

ES 2 327 656 T3

RMN ^{13}C (CDCl_3): 12,02 (CH_3), 23,64, 32,28 (2C), 38,81 (2C), 49,64, 54,09 (CH), 211,83 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

Ejemplo 4

Pramipexol base

Sobre una disolución de N,N-4-oxociclohexil-n-propil-amina (133 g, 0,86 mol) en diisopropiléter (1,3 L) se adiciona pirrolidina (300 g, 355 mL, 4,25 mol) y ácido p-toluensulfónico- H_2O (3,23 g, 0,017 mol). La mezcla de reacción se agita a 40°C durante 2 h. A continuación, se añade MgSO_4 anhidro (400 g) y se agita durante otras 10 h.

Transcurrido este tiempo la suspensión se filtra y se lava el sólido con diisopropil-éter (200 mL). El disolvente se elimina a presión reducida. Una vez eliminado el disolvente se adiciona MeOH (270 mL). Sobre la disolución se adiciona azufre (32,9 g, 1,2 mol), agitando durante 1 h. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfría a 0/5°C y sobre la misma se adiciona una disolución de cianamida (36,5 g, 0,87 mol) en MeOH (180 mL). La mezcla de reacción se mantiene a 0/5°C durante 3 h y transcurrido ese tiempo se deja que alcance temperatura ambiente (20°C-22°C), manteniendo esas condiciones durante otras 10 h.

La mezcla de reacción se enfría a 0°C-5°C y se agita en esas condiciones durante 2 h. La suspensión resultante se filtra obteniéndose 139 g (77%) de pramipexol base con una pureza del 98,5% (HPLC).

Ejemplo 5

Pramipexol base

Sobre una disolución de N,N-4-oxociclohexil-n-propil-amina (100 g, 0,64 mol) en isopropanol (200 mL) se adiciona azufre (20,5 g, 0,64 mol), cianamida (26,9 g, 0,64 mol) y pirrolidina (0,45 g, 0,53 mL, 6,4 mmol). La suspensión resultante se agita durante varias horas a una temperatura de entre 10°C y 20°C. Una vez finalizada la reacción se añade sobre la suspensión acetato de etilo (400 mL) y la mezcla se enfría durante 2 horas entre 0°C y 5°C.

La suspensión resultante se filtra obteniéndose 100 g (73%) de pramipexol base con una pureza del 98% (HPLC).

Ejemplo 6

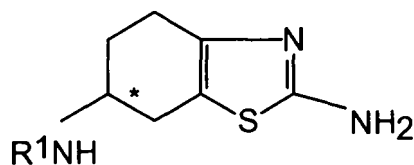
Pramipexol base

Sobre una disolución de N,N-4-oxociclohexil-n-propil-amina (10 g, 64 mmol) en isopropanol (20 mL) se adiciona azufre (2,05 g, 64 mmol), cianamida (2,69 g, 64 mmol). La suspensión resultante se agita durante varias horas a una temperatura de entre 10°C y 20°C. Una vez finalizada la reacción se añade sobre la suspensión acetato de etilo (40 mL) y la mezcla se enfría durante 2 horas entre 0°C y 5°C.

La suspensión resultante se filtra obteniéndose 9,5 g (70%) de pramipexol base con una pureza del 97% (HPLC).

REIVINDICACIONES

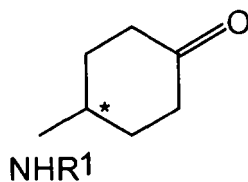
1. Un procedimiento para la preparación de 2-amino-6-alkil-amino-4,5,6,7-tetra- hidrobenzotiazoles de fórmula



(I)

donde el asterisco (*) indica la presencia de un carbono asimétrico y R^1 es un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado; sus enantiómeros o mezclas de los mismos, sus solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables, que comprende las siguientes etapas:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



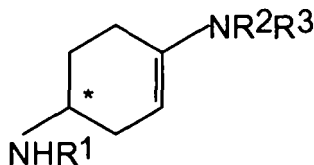
(II)

donde el asterisco (*) y R^1 tienen los significados previamente mencionados, con una amina secundaria de fórmula



donde R^2 y R^3 son, independientemente uno del otro, grupos alquilo C_1 - C_3 , o bien R^2 y R^3 juntos forman un radical divalente C_4 - C_5 , o un radical $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, que forma un ciclo con el átomo de nitrógeno al cual está unido;

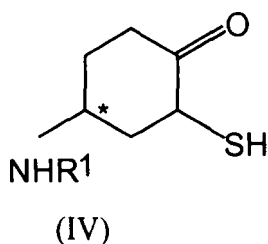
opcionalmente en presencia de un ácido y un disolvente 1, para formar una enamina de fórmula (III)



(III)

donde el asterisco (*), R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados previamente mencionados;

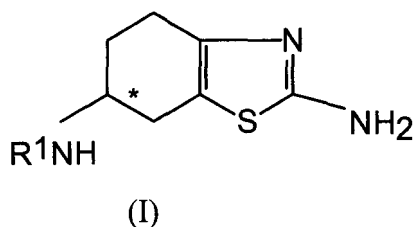
- (b) opcionalmente retirar dicho ácido y dicho disolvente 1, y, a continuación, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con azufre en presencia de un disolvente 2 para obtener el compuesto de fórmula (IV)



donde el asterisco (*) y R¹ tienen los significados previamente mencionados, y, finalmente,

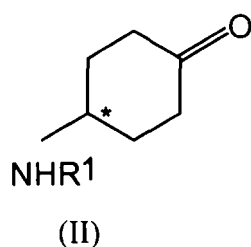
- (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con cianamida para obtener el compuesto de fórmula (I).

2. Un procedimiento para la preparación de 2-amino-6-alkil-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazoles de fórmula (I)



donde el asterisco (*) indica la presencia de un carbono asimétrico y R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; sus enantiómeros o mezclas de los mismos, sus solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



donde el asterisco (*) y R¹ tienen los significados previamente mencionados,

con azufre y cianamida en presencia de un disolvente 2 y una amina secundaria de fórmula NHR²R³ donde R² y R³ son, independientemente uno del otro, grupos alquilo C₁-C₃, o bien R² y R³ juntos forman un radical divalente C₄-C₅, o un radical -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, que forma un ciclo con el átomo de nitrógeno al cual está unido.

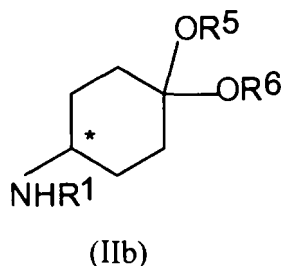
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el disolvente 2 utilizado es un alcohol, preferentemente, metanol.

4. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicha amina secundaria de fórmula NHR²R³ se sustituye por dicho compuesto de fórmula (II).

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la etapa adicional de separar la mezcla de enantiómeros.

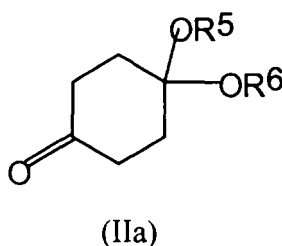
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la etapa adicional de convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara por eliminación del grupo protector de carbonilo de un compuesto de fórmula (IIb)



donde el asterisco (*) indica la presencia de un carbono asimétrico, R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y R⁵ y R⁶ forman un grupo protector del carbonilo.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, que comprende preparar el compuesto de fórmula (IIb) por aminación reductora de un compuesto de fórmula (IIa)

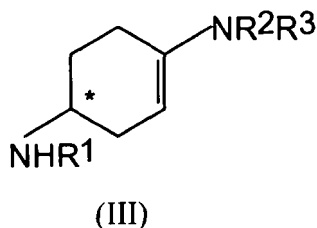


donde R⁵ y R⁶ forman un grupo protector del carbonilo.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R¹ es n-propil.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (I) es el pramipexol o cualquiera de sus solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables.

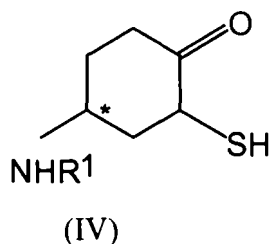
11. Un compuesto de fórmula (III):



donde R¹, R², R³ y el asterisco (*) tienen los significados mencionados en la reivindicación 1.

12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que R¹ es n-propilo y R² y R³ juntos forman un radical lineal C₄ divalente que forma un anillo con el nitrógeno al que están unidos.

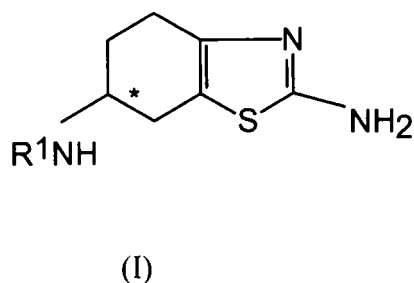
13. Un compuesto de fórmula (IV)



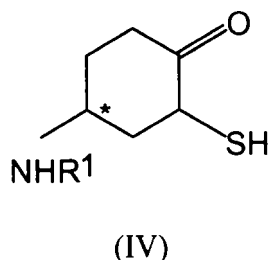
donde el asterisco (*) y R¹ tienen los significados mencionados en la reivindicación 1.

14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que R¹ es un grupo n-propilo.

15. Un procedimiento para la preparación de 2-amino-6-alkil-amino-4,5,6,7-tetra- hidrobenzotiazoles de fórmula (I)

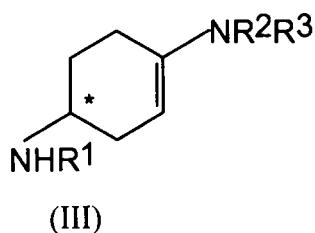


donde el asterisco (*) indica la presencia de un carbono asimétrico y R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; sus enantiómeros o mezclas de los mismos, sus solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



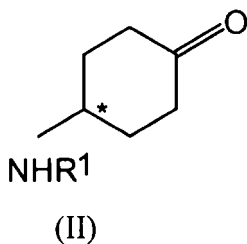
donde el asterisco (*) y R¹ tienen los significados previamente mencionados, con cianamida para obtener el compuesto de fórmula (I).

16. Un procedimiento para formar una enamina de fórmula (III)



donde el asterisco (*) indica la presencia de un carbono asimétrico, R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y R² y R³ son, independientemente uno del otro, grupos alquilo C₁-C₃, o bien R² y R³ juntos forman un radical divalente C₄-C₅, o un radical -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, que forma un ciclo con el átomo de nitrógeno al cual está unido,

que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

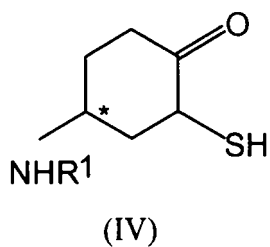


donde el asterisco (*) y R¹ tienen los significados previamente mencionados,
con una amina secundaria de fórmula



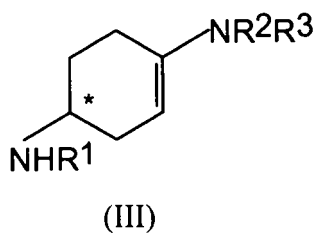
donde R² y R³ tienen los significados previamente mencionados.

17. Un procedimiento para formar un compuesto de fórmula (IV)



donde el asterisco (*) indica la presencia de un carbono asimétrico, y R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

que comprende hacer reaccionar azufre en presencia de un disolvente, con un compuesto de fórmula (III)



donde el asterisco (*) y R¹ tienen los significados mencionados, R² y R³ son, independientemente uno del otro, grupos alquilo C₁-C₃, o bien R² y R³ juntos forman un radical divalente C₄-C₅, o un radical -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, que forma un ciclo con el átomo de nitrógeno al cual está unido.