



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0714992-1 A2



* B R P I 0 7 1 4 9 9 2 A 2 *

(22) Data de Depósito: 02/11/2007
(43) Data da Publicação: 30/07/2013
(RPI 2221)

(51) Int.Cl.:
C07D 233/54

(54) Título: MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE MEDETOMIDINA E SEUS SAIS

(30) Prioridade Unionista: 06/11/2006 EP 06123548.7

(73) Titular(es): Grindeks, A Joint Stock Company

(72) Inventor(es): Armands Zandersons, Inese Reine

(74) Procurador(es): Miranda Lynch Kneblewki S/C Ltda

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007061822 de 02/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/055852de 15/05/2008

(57) Resumo: MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE MEDETOMIDINA E SEUS SAIS. A invenção fornece um método aperfeiçoado e altamente eficiente para a preparação de Medetomidina e de seus sais, em particular de seus sais farmacologicamente aceitáveis. Utiliza a alta reatividade dos imidazóis halogenados para a transmetalização com reagentes de Grignard e a reação subsequente com 2,3-dimetilbenzaldeído.

MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE MEDETOMIDINA E SEUS SAIS.

Descrição

Campo da invenção

A presente invenção se refere a um método aperfeiçoado e altamente eficiente para a preparação de cloridrato de (\pm) -5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol (nome internacional não proprietário "medetomidina") e sais, em particular seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Estado da técnica

O cloridrato de (\pm) -5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol tendo a fórmula (I) seguinte abaixo é um agonista sintético α -2-adrenorreceptor com propriedades sedativas e analgésicas.

A patente US 4544664 revela o principal processo multietapas para a preparação do cloridrato de (\pm) -5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol. O processo inicia com 2,3-brometo dimetilmagnésio, que é preparado a partir do magnésio e do 2,3-dimetilbromobenzeno, enquanto que em uma etapa em separado é adicionado este reagente de Grignard ao éster metil ácido 4-imidazolcarboxílico. O intermediário é hidrogenado na presença de um catalisador paládio em carbono em ácido clorídrico.

A patente GB 2069481 revela a preparação do cloridrato de 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol por meio do intermediário 4-[(2',3'-dimetilfenil)-etil]-N-acetilimidazol ou 4-[(2',3'-dimetilfenil)-etil]-N-benzilimidazol. Nos processos nela descritos, são usados grupos acetil e benzil como grupos de proteção dos produtos intermediários para o aumento da produção do produto.

Em outro processo descrito nesta patente, a N-(trimetilsilil) imidazol é usada como material iniciador, que é reagido com tetracloreto de titânio em clorofórmio seco. Nesse caso, é usado como grupo de proteção um grupo trimetilsilil. É também nela mencionado o uso de um grupo benzil como grupo de proteção.

A principal desvantagem dos métodos descritos nos documentos do estado da técnica acima é que a medetomidina é obtida em baixas produções.

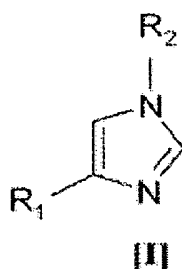
Revelação da invenção

Problema técnico

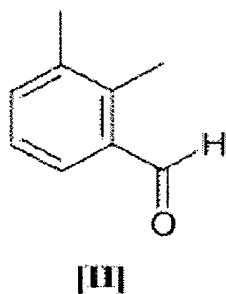
O problema técnico a ser solucionado pela presente invenção é preparar a (\pm)-5-[1-(2,3-dimetilfenil) etil]-1H-imidazol e seus sais, especialmente seus sais farmacologicamente aceitáveis, em maiores produções que as anteriores.

Solução técnica

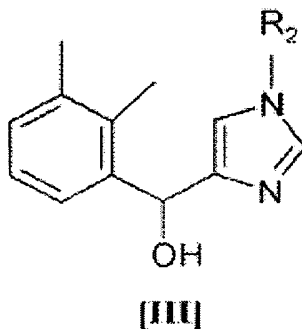
- 5 De maneira surpreendente, foi descoberto que o problema acima pode ser solucionado usando como material iniciador a 4-iodo-1-tritil-1H-imidazol ou um seu derivado (I)



- 10 onde R1 é halogênio, preferivelmente iodo ou bromo e R2 é um grupo adequado de proteção, preferivelmente um grupo tritil, um grupo benzil ou um grupo trimetilsilil, que é reagido com 2,3-dimetilbezaldeído (II)

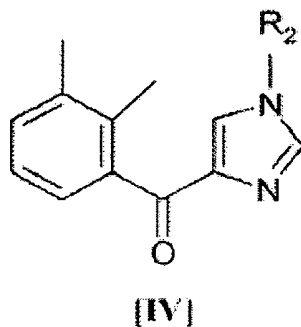


para preparar (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanol (III):



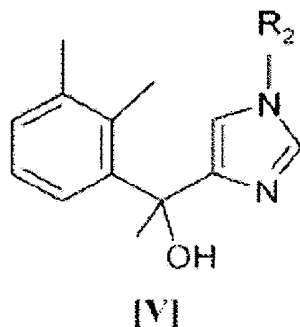
- 15 onde R2 é definido como anteriormente (etapa a).

Depois, o (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanol (III) é oxidado por um agente oxidante, preferivelmente óxido de manganês (IV), para produzir (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanona (IV):



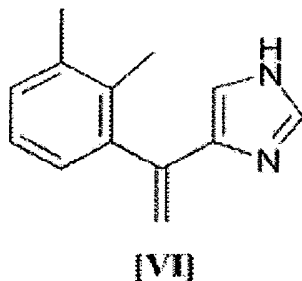
5 onde R2 é definido como anteriormente (etapa b).

Em outra etapa, é formado um composto de fórmula (V) por uma reação de Grignard, em que um composto da fórmula acima (IV) reage com um composto de fórmula: R_3MgHal , onde R3 é alquil e Hal é halogênio:

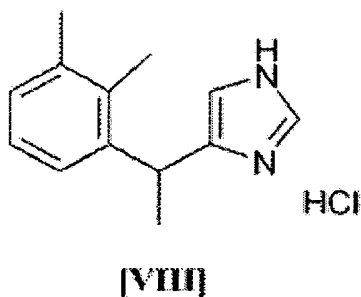


10 onde R2 é definido como anteriormente (etapa c).

A remoção do grupo de proteção pode ser feita de diferentes formas, dependendo do determinado grupo de proteção. Depois, o composto de fórmula (V) é tratado com uma solução acídica adequada, preferivelmente com uma solução de ácido clorídrico, sendo obtida 5-[1-(2,3-dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol (VI) (etapa
15 d):



Finalmente, o composto de fórmula (VI) é hidrogenado na presença de um catalisador adequado, preferivelmente paládio em carbono ou níquel Raney, em uma solução acídica adequada, preferivelmente em meio de ácido clorídrico (etapa e), e após a cristalização, é obtido o cloridrato de 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol hidratado (VII) como produto desejado (VIII) (etapa f):



Os sais farmacologicamente aceitáveis desses compostos também estão no escopo da invenção.

Os compostos da fórmula (VIII) podem reagir tanto com ácidos orgânicos como inorgânicos. Podem assim formar muitos sais de adição de ácidos utilizáveis, como por exemplo, cloretos, brometos, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, formatos, tartaratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbatos e similares.

15 **Efeitos vantajosos**

O método de preparação do cloridrato de (±)-5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol e demais sais, especialmente de seus sais farmacologicamente aceitáveis é vantajoso, já que as novas condições de preparação acima aumentam a produção do produto.

20 Usando a 4-iodo-1-tritil-1H-imidazol ou seus derivados como material iniciador, e aumentando as etapas do processo para 6 etapas ao invés de 4 etapas

como descrito na US 4544664, pode ser obtida, de maneira surpreendente, uma produção substancialmente maior de cloridrato de (\pm)-5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol e de seus sais, especialmente de seus sais farmacologicamente aceitáveis.

5 Outro efeito vantajoso que pode ser mencionado, é que usando um grupo tritil como grupo de proteção, este grupo pode ser removido mais facilmente que o grupo benzil usado na US 4544664. O tritil álcool, que é obtido no processo de síntese, pode ser regenerado para tritil cloreto, podendo assim comparativamente ser reduzidos os altos custos do grupo tritil.

10 O processo completo da presente invenção está ilustrado na Fig. 1 anexa.

Melhor modo para a realização da invenção

A presente invenção será melhor compreendida com referência aos seguintes exemplos, que são fornecidos como exemplificações da invenção, e não como uma limitação.

15 Exemplo 1 (etapa a)

Preparação do (2,3-Dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanol.

Foi adicionada uma solução de brometo de isopropil magnésio em tetraidrofurano (48 mL, 0,046 mol) a uma solução agitada de 4-iodo-1-tritil-1H-imidazol (19,0 g, 0,046 mol) em diclorometano (180 mL) a 10 a 15°C. A mistura da
20 reação foi aquecida até a temperatura ambiente, sendo agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi então resfriada até 10-15°C, ponto em que foi adicionada uma solução de 2,3-dimetilbenzaldeído (6,2 mL, 0,046 mol) em diclorometano (10 mL), não ultrapassando 20 a 25°C. Após mais agitação por 1 hora em temperatura ambiente, foi adicionada uma solução aquosa de cloreto de
25 amônio a 10% (200 mL) à mistura de reação. A camada orgânica foi separada e lavada com uma solução aquosa de cloreto de sódio (150 mL), sendo depois a camada orgânica concentrada até um volume de 40 mL.

Foi obtido um precipitado de (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanol com o resfriamento do resíduo da destilação a 4°C, sendo separado por
30 filtração, e depois lavado com diclorometano (50 mL).

O intermediário (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanol foi secado em temperatura ambiente. A produção foi de 17,4 g (84 %) de um pó branco ou quase branco, com temperatura de fusão de 203,0 a 207,0°C.

Exemplo 2 (etapa b)

5 Preparação de (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanona.

Foi adicionado (2,3-Dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanol (248 g, 0,558 mol) ao diclorometano agitado (5000 mL) em um reator de vidro de 10 litros, adaptado com um condensador de refluxo e um termômetro. Depois, foi adicionado óxido de manganês (IV) (305 g, 3,51 mol) à mistura de reação. A
10 mistura de reação foi aquecida em refluxo por 2 horas a 40°C. O precipitado dos óxidos de manganês foi separado por filtração; o bolo úmido no filtro foi lavado com diclorometano (700 mL).

O filtrado claro foi vertido em um reator de vidro de 10 litros, adaptado com um agitador, um condensador de destilação e um termômetro. A mistura de
15 reação foi agitada enquanto o diclorometano foi destilado a 40°C. Depois, foi adicionado etanol 96% (1000 mL) à mistura de reação e o diclorometano residual foi removido por destilação a 50 a 55°C.

A mistura de reação foi agitada e resfriada até -1 a -3°C. O precipitado foi separado por filtração e lavado com etanol 96%(200 mL) frio (0-5°C). A produção
20 foi de 216 g (90,3 %) de (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanona branca cristalina, com temperatura de fusão de 172,5°C a 174,0°C.

Exemplo 3 (etapa c)

Preparação de 1-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) etanol.

Foi adicionado (2,3-Dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanona (216
25 g, 0,488 mol) ao tetraidrofurano agitado (3000 mL) em um reator de vidro de 6 litros adaptado com um agitador mecânico, um termômetro, um funil de alimentação e um tubo para a introdução de argônio na mistura de reação.

Foi gotejada uma solução de cloreto metilmagnésio em tetraidrofurano (190 mL, 0,584 mol) na mistura de reação a 0°C sob atmosfera de argônio. A mistura de
30 reação foi mantida a 0°C. Após a adição de uma solução de cloreto metilmagnésio, a mistura de reação foi aquecida a 25°C por 3,5 horas, ponto em que foi adicionada uma solução aquosa de cloreto de amônio 10 % (90 mL) à mistura de reação. A

camada orgânica foi separada e lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio (700 mL). A camada orgânica foi concentrada in vacuo até 20% do volume original; o resíduo foi resfriado e deixado cristalizar a 0 a 5°C por 1 hora.

O precipitado foi separado por filtração e lavado com (360 mL) tetraidrofurano frio (0 a 5°C).

O intermediário obtido 1-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) etanol foi secado em pressão reduzida a 40-50°C. A produção foi de 214,2g (97,5 %) de 1-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) etanol branco cristalino, com temperatura de fusão de 226,5°C a 228,5°C.

10 Exemplo 4 (etapa d)

Preparação de 5-[1-(2,3-dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol.

Foi adicionado 1-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) etanol (212 g, 0,462 mol) ao ácido clorídrico (2120 mL) em um reator de vidro de 6 litros, adaptado com um condensador de refluxo e um termômetro. A mistura de reação foi aquecida até o refluxo (99-101°C) e mantida a 99-101°C por 2 horas, quando foi resfriada até 17-23°C. O precipitado de trifetilcarbinol foi separado por filtração; o bolo úmido no filtro foi lavado com água (700 mL).

Foi adicionada água (2,5 L) ao filtrado, e a mistura foi vertida em um reator de vidro de 10 litros. A mistura de reação agitada foi resfriada até 0°C, quando foi adicionada uma solução aquosa de 10% de hidróxido de sódio (2120 mL) à mistura de reação. A mistura de reação foi aquecida até 20-25°C e agitada por 60-90 minutos.

A suspensão foi filtrada; o bolo de produto no filtro foi lavado com água (700 mL).

O intermediário obtido 5-[1-(2,3-dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol foi secado em condições ambientes por 10-12 horas e a 50 a 60°C em pressão reduzida por 8-10 horas. A produção foi de 82,2 g (89,2%) de 5-[1-(2,3-de dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol branco cristalino, com temperatura de fusão de 145,7°C a 146,6°C.

Exemplo 5 (etapa e)

30 Preparação de cloridrato de 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol hidratado.

Foram misturados 5-[1-(2,3-dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol (80,0 g, 0,406 mol) e metanol (800 mL) em um béquer de 2 litros. A mistura de reação foi vertida em uma autoclave laboratorial com agitação. O catalisador paládio (1,9 g de 5% Pd/C) foi pesado e imediatamente suspenso em água (25 mL). A suspensão foi vertida na autoclave. A autoclave foi fechada e varrida 2 vezes com hidrogênio a 0,21 x 106Pa. O hidrogênio foi fornecido à autoclave em 0,21 x 106Pa. A mistura de reação foi agitada e aquecida até 44-46°C por 20-25 minutos. No final da hidrogenação, cessou a absorção de hidrogênio, e a pressão na autoclave permaneceu constante. O tempo típico de hidrogenação foi de 1,5 horas. Após a hidrogenação, a autoclave foi varrida com nitrogênio, a mistura de reação filtrada para remover o catalisador. A autoclave e o catalisador foram lavados com metanol (200 mL).

O solvente foi removido por destilação em pressão reduzida. Foi adicionado ácido clorídrico (4 M, 350 mL) ao resíduo de destilação a 38 a 42°C. Em primeiro, a mistura de reação foi agitada sem resfriamento por 30 minutos; depois, a mistura de reação foi resfriada até -5 a -10 °C por 2 a 2,5 horas.

Os precipitados foram separados por filtração. O cloridrato de 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol hidratado intermediário obtido foi secado em temperatura ambiente por 15 a 17 horas. A produção foi de 94,8g (89-98%) de um pó quase branco.

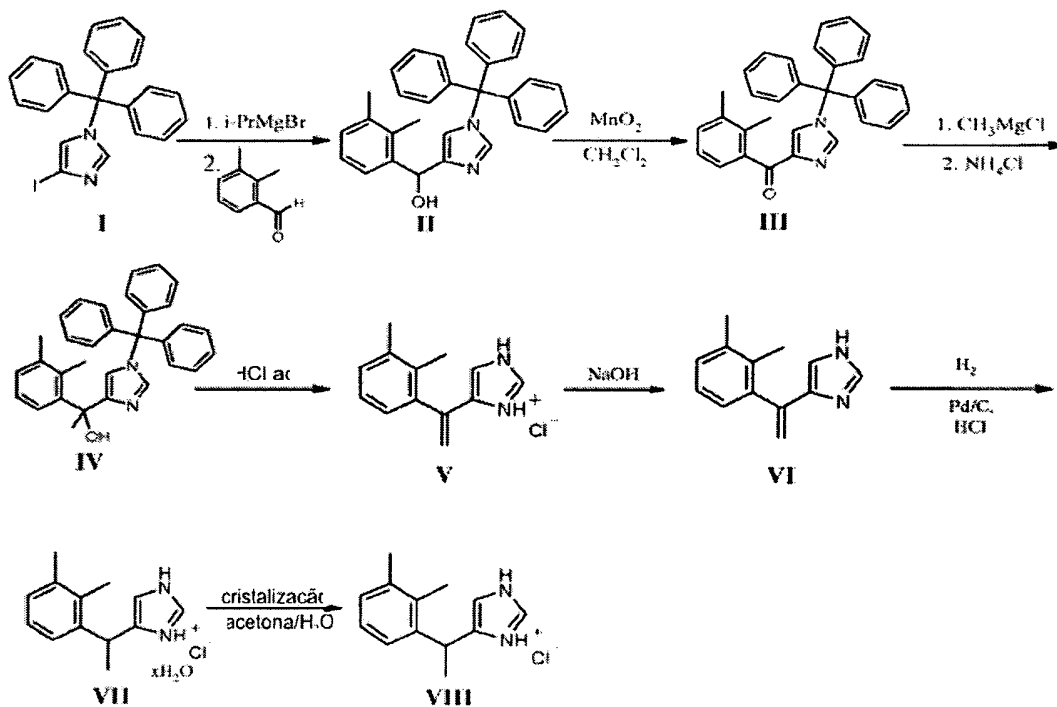
Exemplo 6 (etapa f)

Preparação do cloridrato de (±)-5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol.

O cloridrato de 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol hidratado (89 g), acetona (855 mL) e água (34 mL) foram misturados em um frasco de 2 litros, adaptado com um termômetro e um condensador de refluxo. A mistura de reação foi aquecida até 56-58°C por 15 minutos, e depois filtrada. O filtrado foi primeiramente resfriado até 20-30°C por 1 a 1,5 horas, e então resfriado até 0 a -10 °C por 2,5 a 3,5 horas.

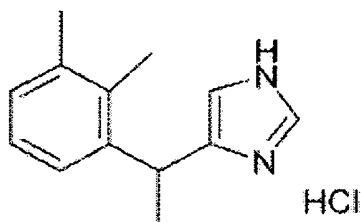
Os precipitados foram separados por filtração e o bolo do produto no filtro foi lavado com acetona resfriada (0-5°C) (80-100 mL). O cloridrato de (±)-5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol foi secado em pressão reduzida por 2-3 horas. A

produção foi de 78,4 g (98,5 %) de um pó cristalino incolor, fundindo a 168°C a 172°C.



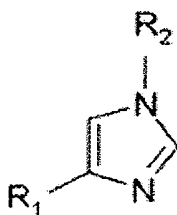
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação do cloridrato de (\pm)-5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol de fórmula (VIII).



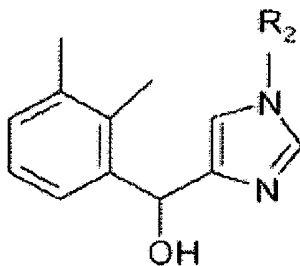
[VIII]

- 5 caracterizado por compreender as etapas de:
a) reação do derivado 4-imidazol de fórmula (I).



[I]

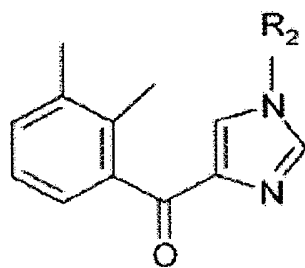
onde R1 é halogênio, e R2 é um grupo de retirada facilmente removível, com 2,3-dimetilbenzaldeído para obter o composto de fórmula (III).



[III]

10

- onde R2 é definido acima;
b) oxidação do composto de fórmula (III) para obter o composto de fórmula (IV)

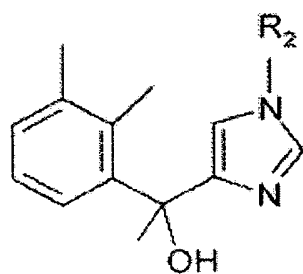


[IV]

onde R₂ é definido acima;

c) reação do composto de fórmula (IV) com o reagente de Grignard R₃MgHal, onde R₃ é alquil e Hal é halogênio, para obter o composto de fórmula (V)

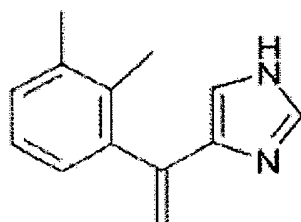
5



[V]

onde R₂ é definido acima;

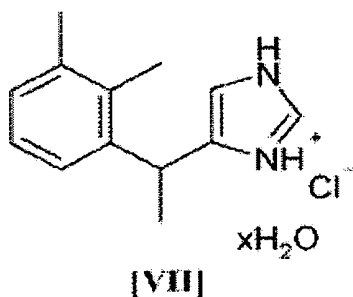
d) remoção do grupo R₂ do composto de fórmula (V) para obter o composto de fórmula (VI)



[VI]

10

e) hidrogenação do composto de fórmula (VI) para obter o composto de fórmula (VII).



f) cristalização do composto de fórmula (VII) para obter o composto de fórmula (VIII).

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na
5 reação da etapa a) R1 é selecionado de halogênio, preferivelmente Br e I, onde R1 é particularmente preferido I.
3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na
10 etapa de reação a) R2 é um grupo de retirada facilmente removível selecionado do grupo benzil consistente, do grupo de proteção trimetilsilil ou tritil, onde R2 é preferivelmente um grupo tritil.
4. Processo de acordo com a reivindicação 2 e a reivindicação 3, caracterizado
pelo fato de que R1 é I e R2 é um grupo tritil e o composto de fórmula (I) é 4-iodo-1-tritil-1H-imidazol.
5. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a
15 reação da etapa a) é preferivelmente realizada na presença de um reagente de Grignard selecionado do grupo que consiste de derivados haletos magnésio alquila.
6. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que um derivado de haleto magnésio alquila é brometo de isopropil magnésio.
7. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a
20 reação da etapa a) é preferivelmente realizada na presença de um solvente selecionado do grupo que consiste de solventes halogenados.
8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o solvente halogenado é diclorometano.

9. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a reação de oxidação da etapa b) é feita com um oxidante adequado.
10. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que um oxidante adequado é o óxido de manganês (IV).
- 5 11. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a reação da etapa b) é feita em uma temperatura entre 20°C e 80°C; preferivelmente entre 30°C e 50°C; e mais preferivelmente entre 35°C e 45°C.
- 10 12. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na reação da etapa c) o reagente de Grignard é selecionado do grupo que consiste de derivados de haletos magnésio alquila.
13. Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a reação da etapa c) um derivado de haleto magnésio alquila é o cloreto metilmagnésio.
- 15 14. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a reação da etapa c) o solvente é selecionado do grupo que consiste de éteres.
15. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o éter é o tetraidrofurano.
- 20 16. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a fase da reação na etapa d) é feita em uma temperatura entre 30°C e 150°C; preferivelmente entre 80°C e 120°C; e mais preferivelmente entre 95°C e 105°C.
17. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o meio de reação é selecionado do grupo que consiste de ácidos fortes.
- 25 18. Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o ácido forte é o ácido clorídrico.
19. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a hidrogenação da etapa e) é feita com um catalisador adequado.
20. Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que um catalisador adequado é o paládio em carbono.
- 30 21. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o solvente é selecionado entre as soluções ácidas adequadas.

22. Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a solução ácida é o ácido clorídrico aquoso.
23. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a reação da etapa f) é feita em uma temperatura entre 30°C e 120°C; preferivelmente entre 40°C e 80°C, mais preferivelmente entre 55°C e 60°C.
24. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o solvente para cristalização é selecionado do grupo que consiste de cetonas.
25. Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o solvente é a acetona.

RESUMO

MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE MEDETOMIDINA E SEUS SAIS.

A invenção fornece um método aperfeiçoado e altamente eficiente para a preparação da Medetomidina e de seus sais, em particular de seus sais farmacologicamente aceitáveis. O método utiliza a alta reatividade dos imidazóis halogenados para a transmetalização com reagentes de Grignard e a reação subsequente com 2,3- dimetilbenzaldeído.