



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

(21) **PI0806428-8 A2**

(22) Data de Depósito: 31/01/2008
(43) Data da Publicação: 13/09/2011
(RPI 2123)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 405/04

(54) Título: PROCESSO E COMPOSTO

(30) Prioridade Unionista: 01/02/2007 GB 0701966.4

(73) Titular(es): BIAL-PORTELA & CA, S.A.

(72) Inventor(es): ALEXANDER BELIAEV, DAVID ALEXANDER
LEARMONTH, Patricio Manuel Vieira Araújo Soares da Silva

(74) Procurador(es): David do Nascimento Advogados
Associados

(86) Pedido Internacional: PCT PT2008000006 de
31/01/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/094056 de
07/08/2008

(57) Resumo: PROCESSO E COMPOSTO. Trata-se de um processo para a preparação de (R)-5-(2-aminoetil) -1- (6, 8-difluorocromano-3-il) -1,3-dihidroimidazol-2-tiona e seus sais farmacologicamente aceitáveis, e para a preparação de intermediários úteis na formação do dito composto.

PROCESSO E COMPOSTO

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-diidroimidazol-2-tiona e sais farmaceuticamente
5 aceitáveis do mesmo, especialmente o sal de cloridreto. A invenção também se refere a um processo para a preparação de intermediários úteis na formação do dito composto, e aos intermediários, *per se*.

A (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-
10 1,3-diidroimidazol-2-tiona é descrita no pedido de patente WO2004/033447, e é útil como um medicamento para o tratamento das enfermidades em que uma redução na hidroxilação de dopamina em noradrenalina traz um benefício terapêutico. Tais enfermidades incluem enfermidades cardiovasculares, por
15 exemplo, hipertensão e deficiência cardíaca crônica.

A presente invenção apresenta um processo para a fabricação da Forma A e da Forma C do cloridreto de (R)-5-(2-amino-1-etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-diidroimidazol-2-tiona.

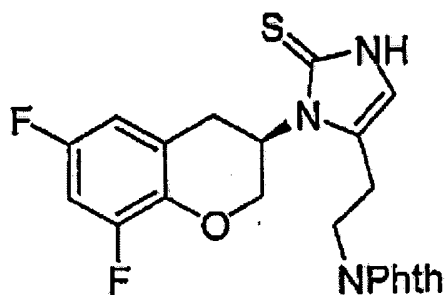
20 A forma cristalina A do cloridreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-diidroimidazol-2-tiona tem um padrão de XRPD com picos em 4,9, 8,3, 12,9, 15,0, 16,2, 19,8, 21,8, 22,9 e 24,2, $26,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$. O padrão de XRPD é mostrado na Figura 1.

25 Além disso, a forma cristalina A do cloridreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-diidroimidazol-2-tiona tem picos de FT-IR característicos em 3053,30, 2939,70, 1599,80, 1491,90, 1448,30, 1406,10, 1330,70, 1287,60, 1244,50, 1220,70, 1194,00, 1117,50,
30 1039,50, 985,50, 851,80, 747,00 e $713,70\text{ cm}^{-1}$. O espectro de FT-IR é mostrado na Figura 2.

A forma cristalina C do cloridreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-diidroimidazol-2-

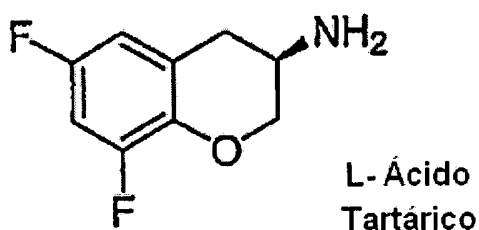
tiona tem um padrão de XRPD com picos em 13,9, 15,3, 16,2, 16,7, 17,7, 18,1, 20,2, 21,0, 22,1, 24,2, 25,1 e 25,7. O padrão de XRPD é mostrado na Figura 3. Além disso, a forma cristalina C do cloridreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-diidroimidazol-2-tiona tem picos de FT-IR característicos em 3041,70, 1596,50, 1492, 1403,40, 1333,80, 1290,90, 1220,2, 1173,20, 1117,4, 1078,10, 1033,4, 984,90, 845,2, 792,6, 750,1 e 713,20 cm^{-1} . O espectro de FT-IR é mostrado na Figura 4.

De acordo com um aspecto da invenção, é apresentado um processo para a preparação de um composto da fórmula 14:



14

o qual compreende a reação com um composto da fórmula 8:



8

com um composto da fórmula 13:

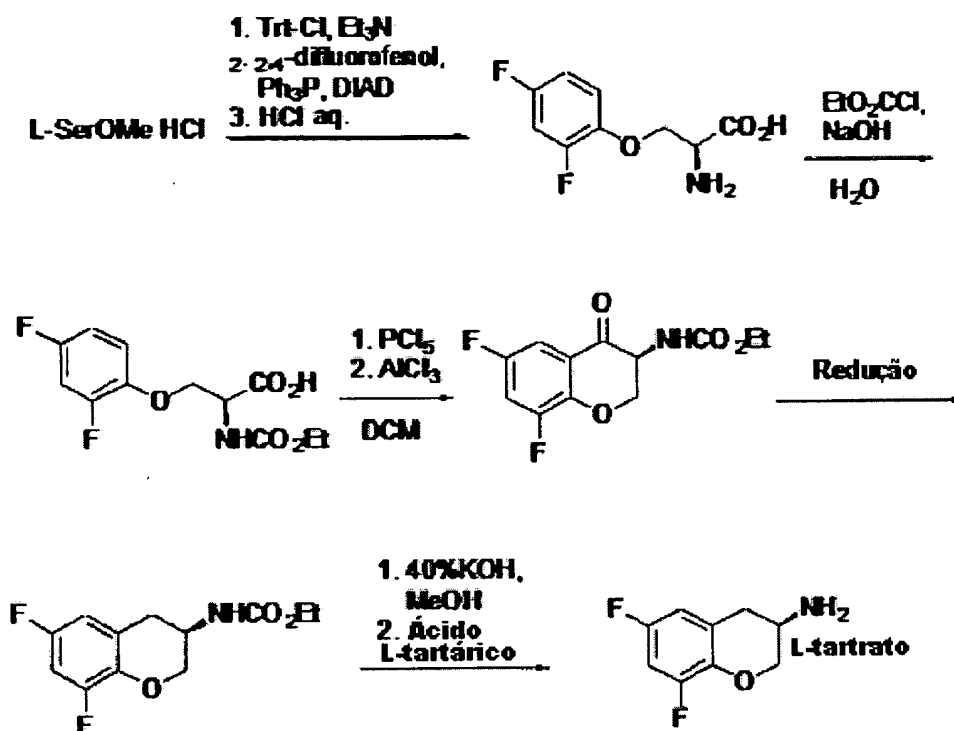


e um tiisocianato solúvel em água e um ácido orgânico.

O composto 8 pode ser sintetizado a partir do cloridreto de éster metílico de L-serina pela condensação de seu derivado de N-tritila com 2,4-difluorofenol sob condições

de Mitsunobu seguida pela desproteção, pela etoxycarbonilação do aminoácido resultante, pela ciclização de Friedel-Crafts do derivado N-prottegido, e pela redução da etoxycarbonilamino cetona. A hidrólise alcalina do carbamato de etila resulta em

5 8:



Um método para a produção do composto de fórmula 13 é descrito em Gall & Kamdar (1981) J. Org. Chem. 46, 1575-1585.

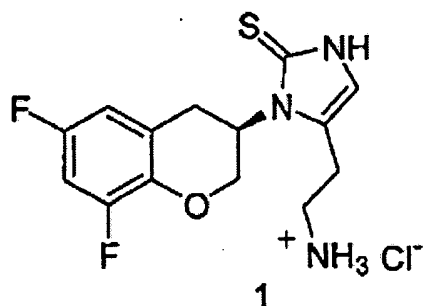
10 Preferivelmente, a reação é executada a uma temperatura de 105°C a 110°C.

O tiisocianato solúvel em água pode ser um tiisocianato de metal alcalino, preferivelmente o tiisocianato de potássio.

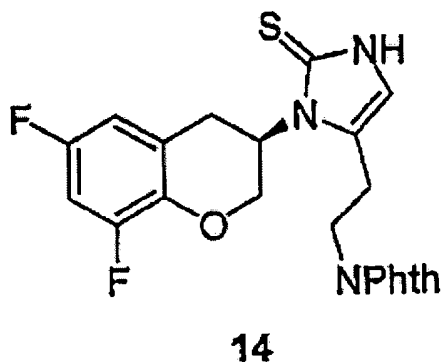
15 O ácido orgânico também pode agir como um solvente para a reação. Um solvente inerte adicional pode ser utilizado, caso desejado. Preferivelmente, o ácido orgânico é o ácido acético.

É preferível que o processo inclua a etapa de purificação do composto da fórmula 14.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é apresentado um processo para a preparação de um composto da fórmula 1:



o qual compreende a reação com um composto da fórmula 14:



5 com um boridreto de metal alcalino na presença de um solvente, seguida pela reação com ácido clorídrico.

O boridreto de metal alcalino é preferivelmente o boridreto de sódio. Como uma alternativa, um boridreto de amônio quaternário pode ser utilizado.

10 O solvente pode ser provido como qualquer solvente inerte apropriado, e é preferivelmente um álcool, especialmente um álcool C1 a C6, ou um solvente clorado, ou uma mistura destes, opcionalmente em combinação com a água. Mais preferivelmente, o solvente é uma mistura de água, 2-
15 propanol e diclorometano.

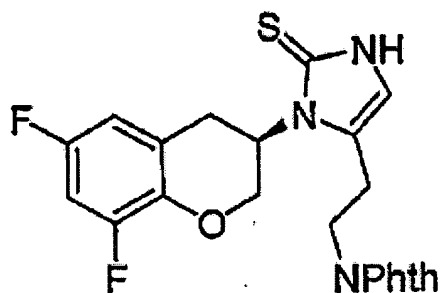
Em uma realização preferida, a reação com ácido clorídrico sob condições apropriadas para produzir uma forma cristalina A do composto da fórmula 1.

Em uma outra realização preferida, a reação com

ácido clorídrico sob condições apropriadas para produzir uma forma cristalina C do composto da fórmula 1.

Deve ser observado que, para formar sais farmacologicamente aceitáveis que não sejam o sal de cloridreto, um ácido que não seja o ácido clorídrico pode ser selecionado. A seleção de um ácido e das condições apropriadas fica dentro do conhecimento de um elemento versado na técnica, e não requer experimentação excessiva. Alternativamente, o sal, por exemplo, o sal de cloridreto, pode ser convertido em uma base livre e ser isolado, ou, opcionalmente, convertido em um sal ainda mais farmacologicamente aceitável.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é apresentado um composto da fórmula 14:



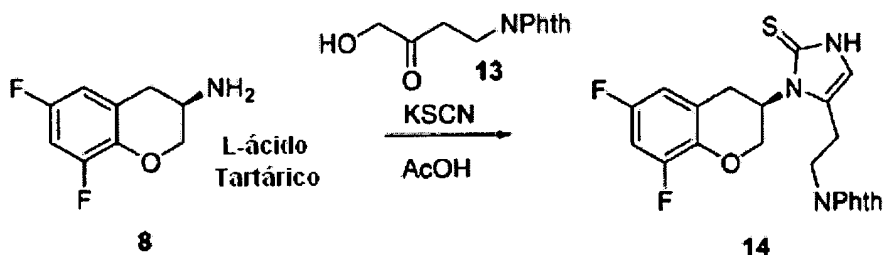
14

Agora é feita referência aos exemplos a seguir.

Exemplos

Exemplo 1

Preparação de (R)-2-{2-[3-(6,8-difluorocroman-3-yl)-2-tio-2,3-diidro-1H-imidazol-4-il]etil}isoindol-1,3-diona (14).



20 Reagentes e solventes:

Tartrato de aminocromano 8	4,02 g (12,0 mmol)
Hidróxi cetona 13	3,36 g (14,4 mmol)
Tiocianato de potássio	1,40 g (14,4 mmol)
Ácido acético	48 ml

5 Um reator foi carregado com reagentes sólidos, ácido acético foi adicionado em uma porção, a mistura foi aquecida até 105-110°C sob nitrogênio com agitação e mantida abaixo das condições acima por duas horas. Água (24 ml) foi adicionada lentamente com aquecimento a aproximadamente 90°C

10 (ocorreu a cristalização), a suspensão foi esfriada em um banho de gelo com agitação, agitada por meia hora no gelo, água (24 ml) foi adicionada lentamente, e a agitação foi continuada por uma hora. O precipitado foi coletado, lavado com AcOH-água (1:1 v/v), água, e secado a 50-60°C no vácuo. O

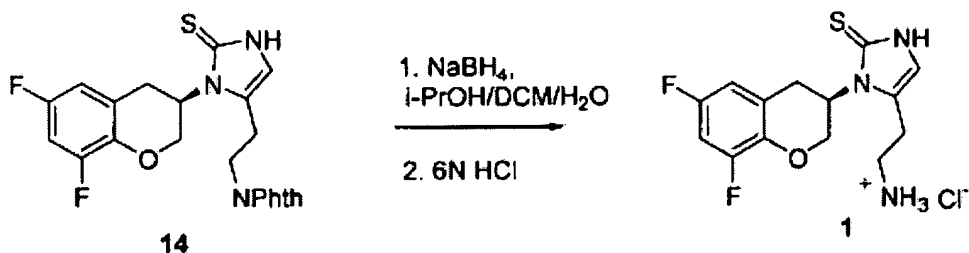
15 sólido resultante (5,25 g, 99%) foi dissolvido sob refluxo na mistura de IPA (48 ml) e DCM (72 ml), o material insolúvel (tartrato de K) foi filtrado, o material filtrado foi evaporado em um rotavap a aproximadamente 50°C e a 500 mbar até ocorrer a cristalização, e então o aquecimento foi

20 removido e a evaporação foi continuada para remover o DCM residual. A suspensão foi deixada na geladeira durante toda a noite, os cristais foram coletados, lavados com IPA, secados em vácuo a 50°C. Rendimento de 3,40 g (64%).

Exemplo 2

25 Preparação de cloridreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-diidroimidazol-2-tiona (BIA 5-453)

(1), modificação para a preparação da Forma A.



Reagentes e solventes:

	Derivado de ftalimida 14	19,8 g (44,85 mmol)
	Boridreto de sódio	8,50 g (224,25 mmol)
	2-Propanol	396 ml
5	Água	69 ml
	Diclorometano	50 ml

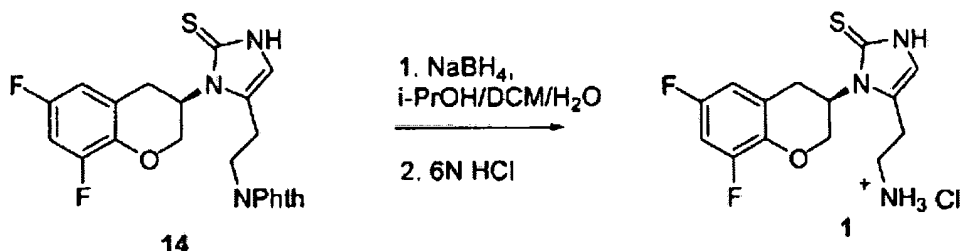
A uma suspensão de 14 na mistura de 2-propanol, água e DCM, foi adicionado NaBH_4 a 18°C em porções durante um minuto com agitação (temperatura elevada para $27,5^\circ\text{C}$ em uma
10 hora). A mistura foi agitada a $18-20^\circ\text{C}$ por dezesseis horas (solução quase transparente em uma hora). A mistura foi esfriada no banho de gelo, HCl 6N (39,6 ml, 237,6 mmol) foi adicionado em gotas mantendo a temperatura abaixo de 10°C . A mistura foi agitada por quinze minutos, o sólido foi
15 filtrado, o bolo do filtro foi lavado com DCM (300 ml) (4,9 g do sólido obtido). Ao licor mãe, foi adicionado NaOH 5N (60 ml), a mistura foi agitada por quinze minutos, a camada superior orgânica foi separada, lavada com salmoura, e filtrada para remover uma quantidade mínima de sólido. À
20 solução transparente resultante, foi adicionado HCl 6N (40 ml), o DCM foi destilado até a temperatura de vapor alcançar $76-78^\circ\text{C}$, a mistura foi agitada sob refluxo por uma hora e meia e resfriada até a temperatura ambiente. Água (300 ml) foi adicionada, o IPA foi removido em um rotavap (420 ml
25 coletados), e o resíduo foi lavado com uma mistura de EtOAc-éter de petróleo (2:1 v/v) (200 e 100 ml). Após a segunda lavagem, começou a cristalização na fase aquosa. HCl 6N (40 ml) foi adicionado, a suspensão foi esfriada em gelo por uma hora com agitação, o precipitado foi coletado, lavado com HCl
30 3N frio (75 ml), IPA frio (50 ml), e secado em vácuo a 50°C . Rendimento de 11,58 g (73%).

Exemplo 3

Preparação de cloridreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-

difluorocroman-3-il)-1,3-diidroimidazol-2-tiona (BIA 5-453)

(1), modificação para a preparação da Forma C.



Reagentes e solventes:

Derivado de ftalimida 14	2,0 g (4,53 mmol)
5 Boridreto de sódio	0,86 g (22,64 mmol)
2-Propanol	40 ml
Água	7 ml
Diclorometano	5 ml
HCl 6N	8 ml

- 10 A uma suspensão de 14 na mistura de 2-propanol, água e DCM foi adicionado NaBH_4 a 20°C em porções durante um minuto com agitação (temperatura elevada para 22°C). A mistura foi agitada a 20°C por dezesseis horas (solução transparente em meia hora), e HCl 6N foi adicionado em gotas.
- 15 O DCM foi destilado até a temperatura da coluna alcançar 76-78°C, a mistura foi agitada sob refluxo por uma hora e meia e esfriada até a temperatura ambiente. Água (30 ml) foi adicionada, 2-propanol foi removida em um rotavap, e o resíduo foi lavado com uma mistura de EtOAc-éter de petróleo
- 20 (2:1 v/v) (2 x 20 ml). À camada aquosa, foi adicionado 10% de 2-propanol em solução de DCM (40 ml) com agitação, seguido por NaOH 5N até um pH 9-10. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO_4), e evaporada até a secagem. O resíduo foi dissolvido com aquecimento na mistura de EtOH absoluto (15
- 25 ml) e HCl 3M em EtOH absoluto (1,5 ml, pH da mistura de aproximadamente 2). A solução resultante foi agitada a 65-70°C por duas horas, os cristais foram coletados, lavados com EtOH, e secados em vácuo a 40°C. Rendimento de 1,12 g (71%).

Exemplo 4

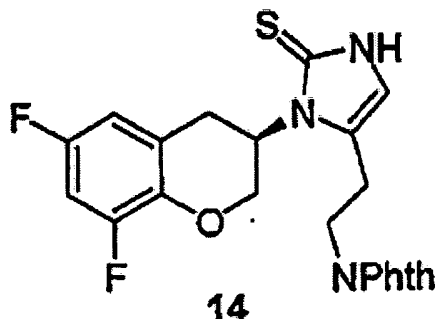
(R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-
diidroimidazol-2-tiona.

Cloridreto de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-
5 difluorocroman-3-il)-1,3-diidroimidazol-2-tiona (9,64 g,
27,72 mmol) foi dissolvido em água (160 ml) a 40-45°C com
agitação. À solução resultante, foi adicionado 2-propanol (64
ml), a mistura foi esfriada até 35-38°C, diclorometano (256
ml) foi adicionado, seguido por NaOH 1N (28 ml, 28 mmol) e a
10 agitação foi continuada por dez a quinze minutos. A fase
orgânica inferior foi separada, secada sobre MgSO₄ e
evaporada sob pressão reduzida até aproximadamente 40 ml. A
suspensão resultante foi diluída com éter de petróleo (200
ml), o precipitado foi coletado com éter de petróleo no
15 filtro, e secado em vácuo. Rendimento de 7,8 g (91%), ponto
de fusão de 192-5°C (decomposição).

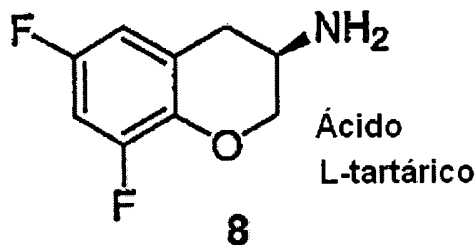
A base livre pode ser convertida em um sal desejado
ao utilizar técnicas conhecidas dos elementos versados na
técnica.

REIVINDICAÇÕES

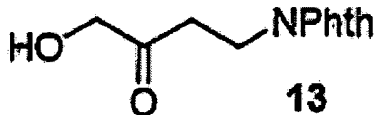
1. PROCESSO, caracterizado por ser na produção de um composto de fórmula 14:



que compreende a reação de um composto da fórmula 8:



5 com um composto da fórmula 13:



e um tiocianato solúvel em água e um ácido orgânico.

2. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a reação é executada a uma temperatura de 105°C a 110°C.

10 3. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o tiocianato solúvel em água é um tiocianato de metal alcalino.

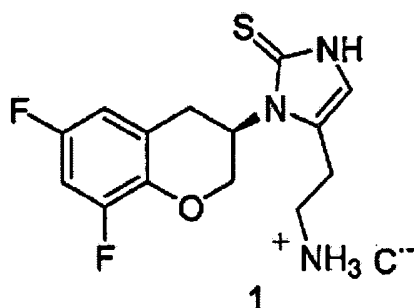
15 4. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o tiocianato de metal alcalino é tiocianato de potássio.

5. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que o ácido orgânico é ácido acético.

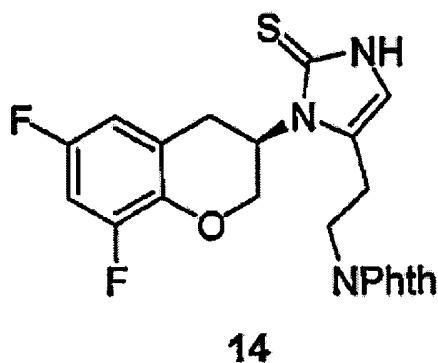
6. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das

reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente a etapa de purificação do composto da fórmula 14.

7. PROCESSO, caracterizado por ser na produção de um composto de fórmula 1:



que compreende a reação de um composto da fórmula 14:



com um boridreto de metal alcalino na presença de um solvente, seguida pela reação com HCl.

8. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o boridreto de metal alcalino é boridreto de sódio.

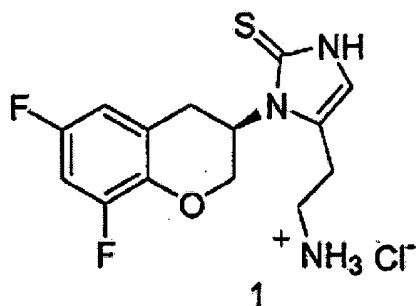
9. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que o solvente é uma mistura de água, 2-propanol e diclorometano.

10. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 7, 8 ou 9, caracterizado pelo fato de compreender a execução da reação com ácido clorídrico sob condições apropriadas para produzir uma forma cristalina A do composto da fórmula 1.

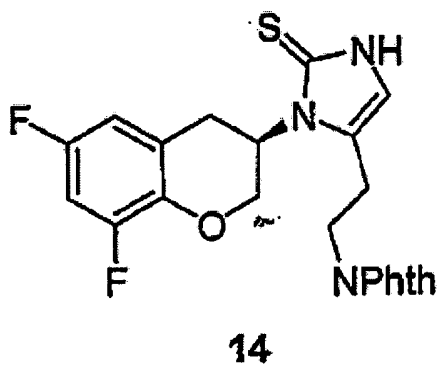
11. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 7, 8 ou 9, caracterizado pelo fato de compreender a execução da reação com ácido clorídrico sob condições apropriadas para produzir uma forma cristalina C do composto da fórmula 1.

5 12. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 11, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula 14 é produzido de acordo com o processo conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 6.

10 13. PROCESSO, caracterizado por ser na produção de uma base livre de um composto da fórmula 1:



que compreende a reação de um composto da fórmula 14:

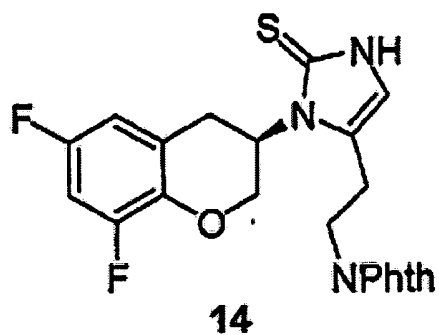


com um boridreto de metal alcalino na presença de um solvente, seguida pela reação com HCl, seguida pela reação com uma base apropriada para produzir a base livre do composto da fórmula 1.

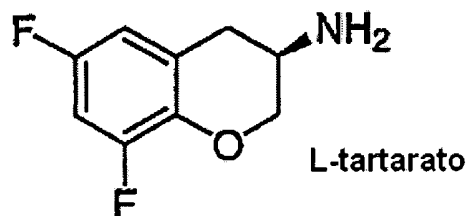
14. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula 14 é produzido pelo processo conforme definido em qualquer uma das

reivindicações de 1 a 6.

15. COMPOSTO, caracterizado pelo fato de ter a fórmula 14:



16. COMPOSTO, caracterizado pelo fato de ter a
5 seguinte estrutura:



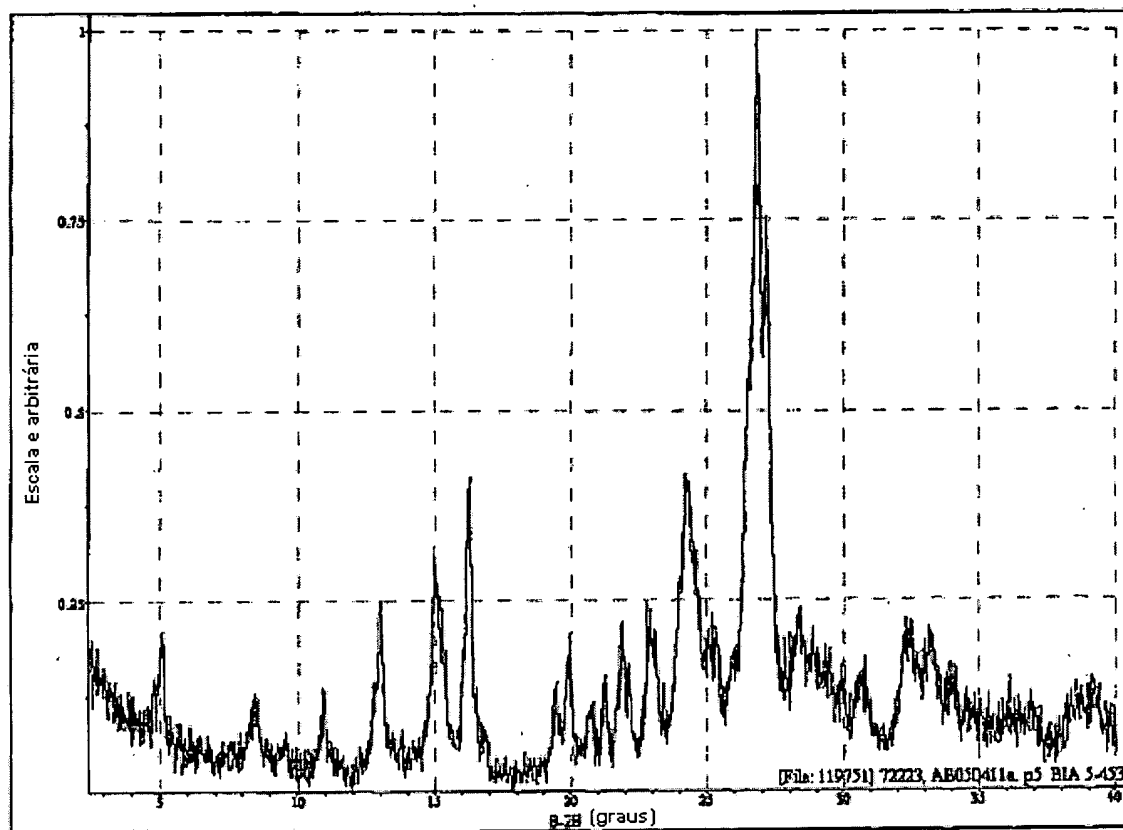


FIG. 1

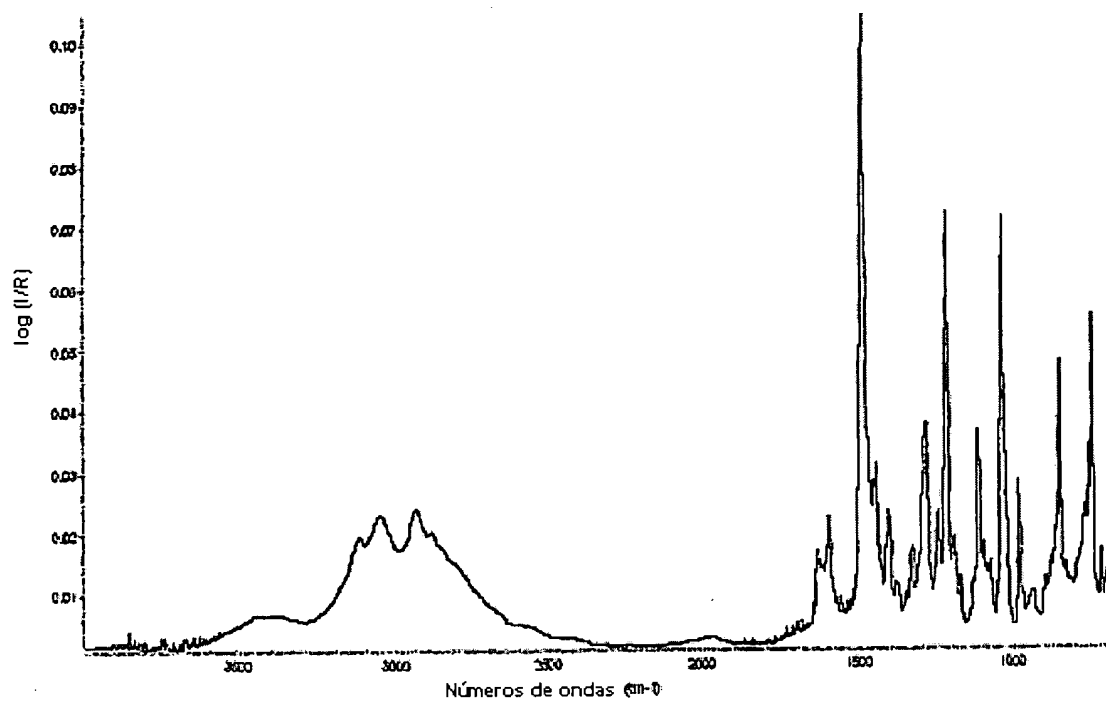


FIG. 2

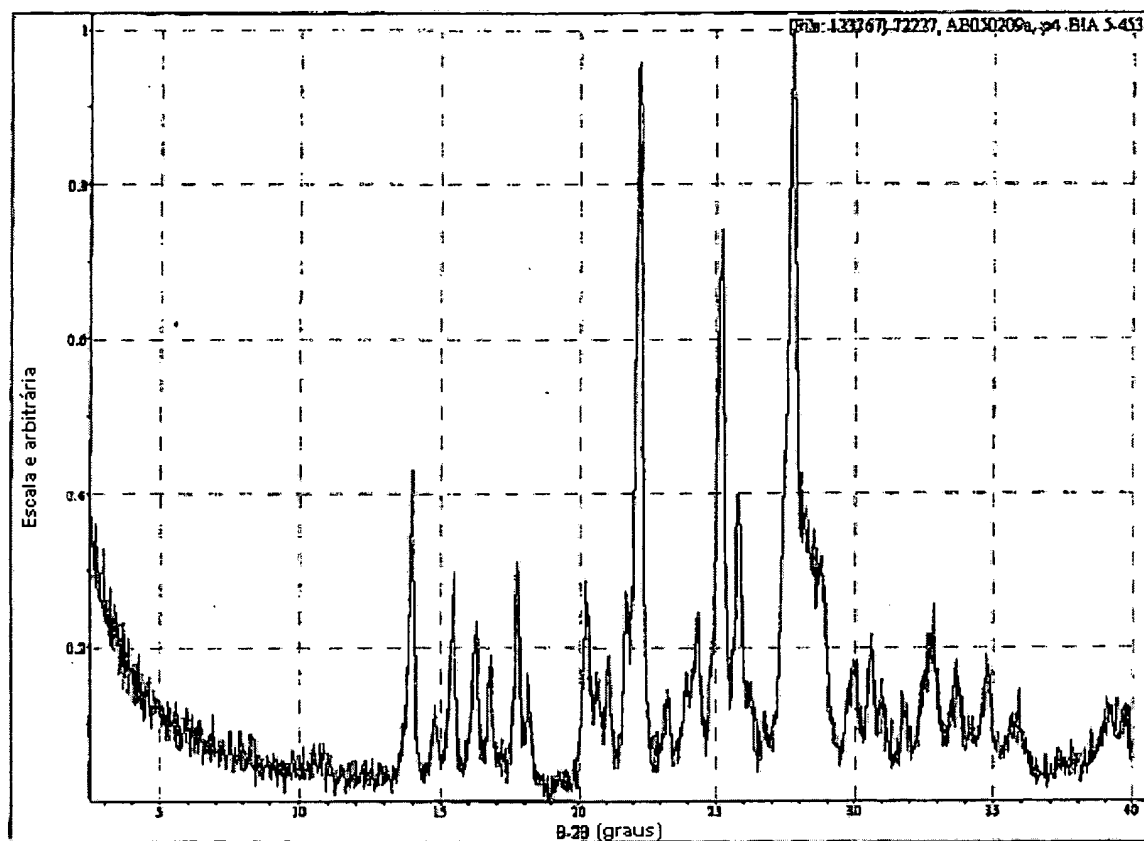


FIG. 3

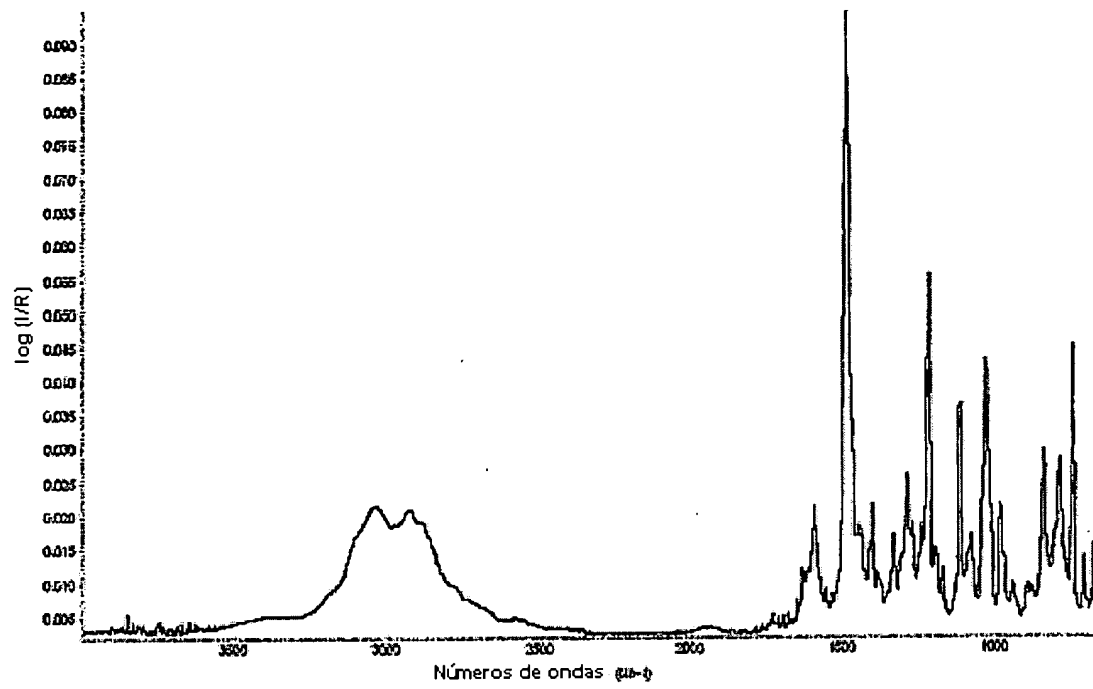


FIG. 4

P10806428-8

RESUMO

PROCESSO E COMPOSTO

Trata-se de um processo para a preparação de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocromano-3-il)-1,3-diidroimidazol-2-tiona e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e para a preparação de intermediários úteis na formação do dito composto.