

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 145**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2019** **PCT/JP2019/034543**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2020** **WO20050241**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2019** **E 19856540 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025** **EP 3848361**

54 Título: **Método de producción de un compuesto tetracíclico**

30 Prioridad:

04.09.2018 JP 2018165313

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

01.04.2025

73 Titular/es:

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.00%)
5-1, 5-chome Ukima Kita-ku
Tokyo 115-8543, JP

72 Inventor/es:

SERIZAWA HIROKI;
KAWASE AKIRA;
FUKUDA HIROSHI y
HAMA NAOTO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 010 145 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de producción de un compuesto tetracíclico

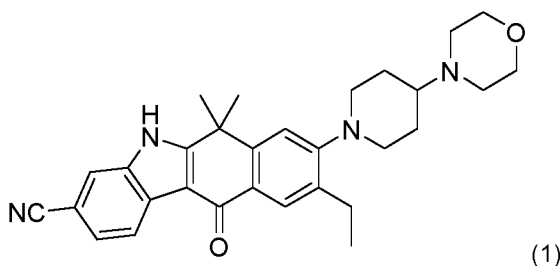
5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a un método para fabricar un compuesto tetracíclico.

10 [Técnica anterior]

La cinasa del linfoma anaplásico (ALK, *Anaplastic Lymphoma Kinase*) es una de las tirosinas quinasas receptoras que pertenecen a la familia de receptores de insulina (bibliografía distinta de patente 1 y bibliografía distinta de patente 2), y como enfermedades acompañadas de anomalía de ALK, por ejemplo, cáncer y metástasis de cáncer (bibliografía distinta de patente 1: *Nature*, 448, 561-566, 2007, y bibliografía de patente 1: Patente Japonesa n.º 4588121), la depresión, la disfunción cognitiva (bibliografía distinta de patente 2: *Neuropsychopharmacology*, 33, pp.685-700, 2008) son conocidas, y un inhibidor de ALK es útil como fármaco terapéutico y profiláctico para dichas enfermedades.

Como compuesto que tiene una acción inhibidora de ALK, se ha divulgado un Compuesto (1) (9-etil-6,6-dimetil-8-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo), y se sabe que el Compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o similar, es útil como fármaco terapéutico y profiláctico efectivo para enfermedades asociadas con la anomalía de ALK (bibliografía de patente 1, bibliografía de patente 2: Patente Japonesa n.º 4918630, bibliografía de patente 3: Patente Japonesa n.º 5006987, y bibliografía de patente 4: Patente Japonesa n.º 5859712).



Como método para producir el Compuesto (1), por ejemplo, se conoce un método descrito como el método de preparación III en el bibliografía de patente 1. El método de la bibliografía de patente 1 es diferente de la invención reivindicada en cuanto a un disolvente y un agente de condensación.

Sin embargo, el método de preparación de la bibliografía de patente 1 tuvo varias dificultades, tales como el impacto de un disolvente usado sobre el medio ambiente, la seguridad y la formación de subproductos y regioisómeros, y se ha exigido un método mejorado en mayor medida.

35 [Sumario de la invención]

[Problema técnico]

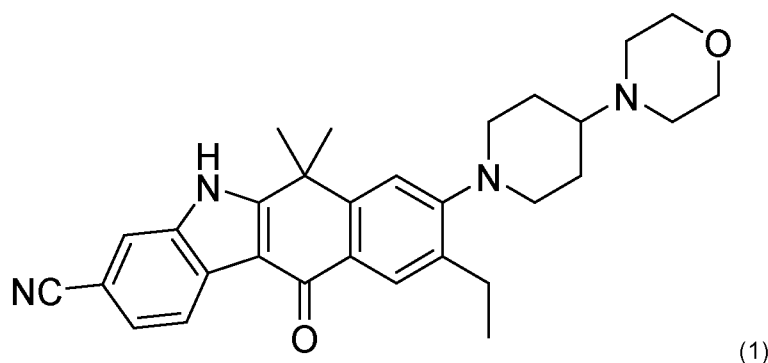
Un objeto de la presente invención es proporcionar un método de fabricación preferible en términos industriales mediante el cual se pueda obtener una sustancia objetivo con alto rendimiento en forma más segura y fácil en comparación con el método convencional.

[Solución al problema]

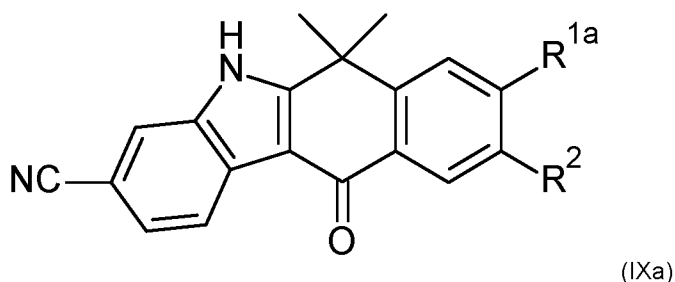
Los presentes inventores han realizado estudios exhaustivos para lograr este propósito y, como resultado, encontraron el siguiente método de fabricación, mediante el cual la sustancia objetivo puede obtenerse con menos esfuerzo evitando una sustancia cuyo uso sea perjudicial como disolvente.

Esto es, la presente invención es como sigue:

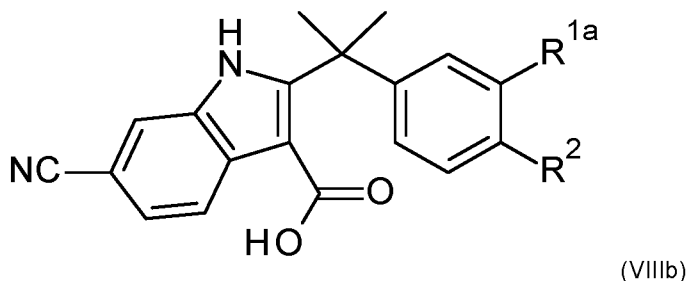
[1] Un método para fabricar el Compuesto (1):



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, comprendiendo el método un paso de fabricación de un compuesto representado por la Fórmula IXa:



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, por tratamiento de un compuesto representado por la Fórmula VIIIb:



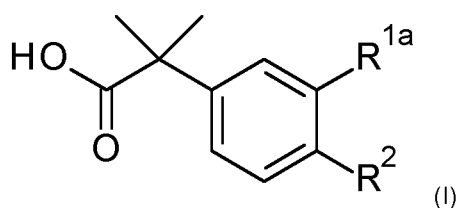
en donde R^{1a} representa un grupo saliente, o un grupo amino cíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido; y R^2 representa un grupo alquilo C_1-C_6 ,

con un agente de condensación en un disolvente seleccionado de diclorometano, 1,4-dioxano, 2-metiltetrahidrofurano, 2-butanona, terc-butil metil éter, acetato de etilo, acetato de isopropilo, dimetil sulfóxido, tetrahidrofurano, acetona, y acetonitrilo.

[1-2]El método de acuerdo con el punto [1] anterior, en donde la Fórmula VIIIb se refiere a ácido 6-ciano-2-[1-(4-etil-3-(4-morfolino-1-piperidil)fenil)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico, y la Fórmula IXa se refiere a 9-etil-6,6-dimetil-8-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo, y en donde el agente de condensación es N,N'-diisopropilcarbodiimida o dietilclorofosfato.

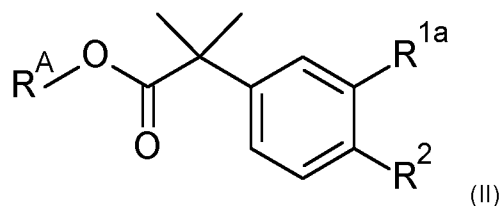
[2] El método de acuerdo con el punto [1] anterior, que además comprende cualquiera de los siguientes:

(1) Paso 1a: un paso de hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula I:

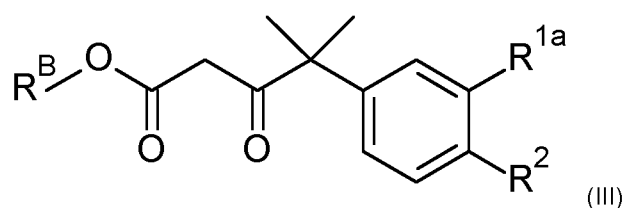


en donde R^{1a} representa un grupo saliente, o un grupo amino cíclico saturado de 6 miembros opcionalmente

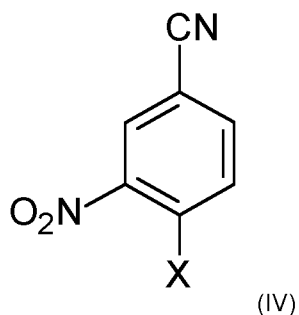
sustituido; y R^2 representa un grupo alquilo C_1-C_6 , en presencia de un ácido para producir un compuesto representado por la Fórmula II:



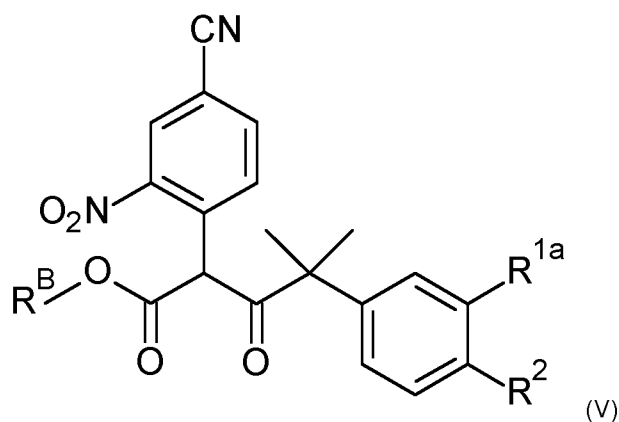
en donde R^{1a} y R^2 son como se han definido anteriormente, y R^A representa un grupo alquilo C_1-C_6 ;
(2) Paso 1b: un paso de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula II con una base y $AcOR^B$ para producir un compuesto representado por la Fórmula III:



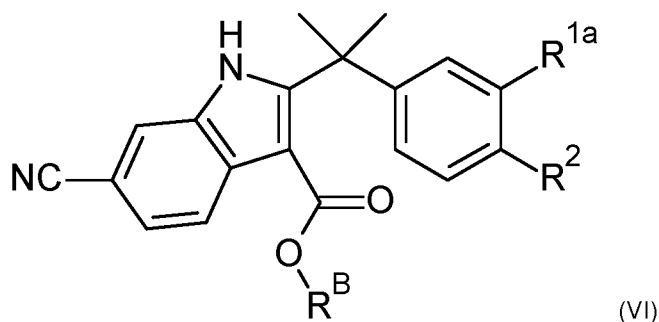
en donde R^{1a} y R^2 son como se han definido anteriormente, y R^B representa un grupo alquilo C_1-C_6 ;
(3) Paso 2a: un paso de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula III con un compuesto representado por la Fórmula IV y una base:



en donde X representa un grupo saliente, para producir un compuesto representado por la Fórmula V:

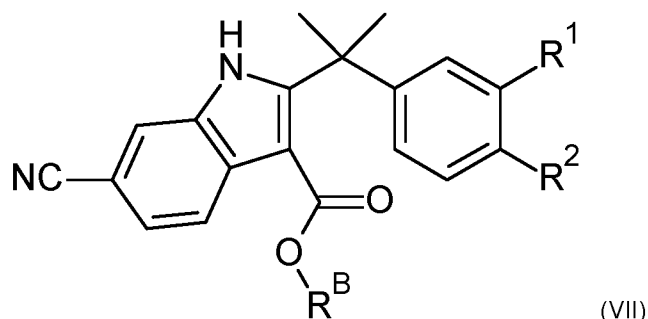


en donde R^{1a} , R^2 , y R^B son como se han definido anteriormente;
(4) Paso 2b-c: un paso de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula V con un agente reductor para producir un compuesto representado por la Fórmula VI:



en donde R^{1a} , R^2 , y R^B son como se han definido anteriormente;

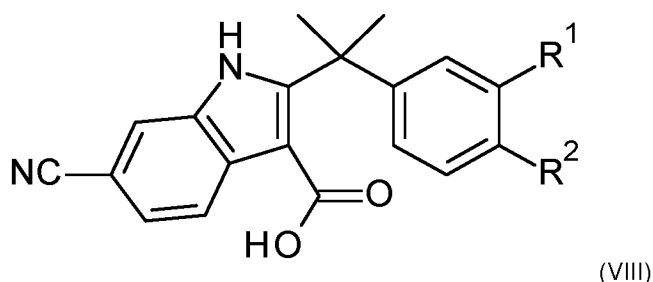
(5) Paso 3: un paso de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula VI en presencia de un catalizador de paladio con una amina cíclica saturada de 6 miembros opcionalmente sustituida para producir un compuesto representado por la Fórmula VII:



en donde R^1 representa un grupo amino cíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, y R^2 y R^B son como se han definido anteriormente,

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de cualquiera de ellos; y

(6) Paso 4: un paso de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula VII con un ácido para producir un compuesto representado por la Fórmula VIII:



en donde R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente.

[2-1] El método de acuerdo con el punto [2] anterior, en donde la Fórmula I se refiere a ácido 2-(4-etil-3-yodo-fenil)-2-metil-propanoico; la Fórmula II se refiere a 2-(4-etil-3-yodo-fenil)-2-metil-propanoato de metilo; la Fórmula III se refiere a 4-(4-etil-3-yodo-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoato de terc-butilo; la Fórmula IV se refiere a 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo; la Fórmula V se refiere a 6-ciano-2-[1-(4-etil-3-yodo-fenil)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxilato de terc-butilo; la Fórmula VI se refiere a 6-ciano-2-[1-(4-etil-3-yodo-fenil)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxilato de terc-butilo; la Fórmula VII se refiere a terc-butil 6-ciano-2-[1-[4-etil-3-(4-morfolino-1-piperidil)fenil]-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxilato; y la Fórmula VIII se refiere a ácido 6-ciano-2-[1-[4-etil-3-(4-morfolino-1-piperidil)fenil]-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico.

[3] El método de acuerdo con el punto [1] anterior, en donde el disolvente se selecciona de tetrahidrofurano, acetona, y acetonitrilo.

[4] El método de acuerdo con el punto [2] anterior, en donde el ácido en (1) es cloruro de acetilo.

[5] El método de acuerdo con el punto [2] anterior, en donde la base en (2) es hexametildisilazida de litio o hexametildisilazida de sodio.

[6] El método de acuerdo con el punto [2] anterior, en donde R^B en (2) es un grupo terc-butilo.

[7] El método de acuerdo con el punto [2] anterior, en donde el grupo saliente en (3) es un grupo flúor o un grupo

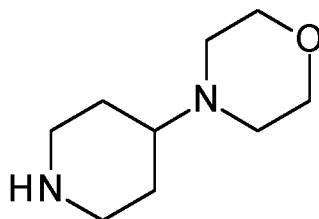
cloro.

[8] El método de acuerdo con el punto [2] anterior, en donde la base en (3) es hidróxido de sodio, fosfato de potasio, carbonato de potasio, o carbonato de cesio, y el disolvente de reacción es tetrahidrofurano.

[9] El método de acuerdo con el punto [2] anterior, en donde el agente reductor en (4) es hidrosulfito de sodio.

5 [10] El método de acuerdo con el punto [2] anterior, en donde el catalizador de paladio en (5) es una combinación de dímero de cloruro de π -alilpaladio y 2',6'-dimetoxi-2- (d ciclohexilfosfino)bifenilo (S-Phos), PEPPSI-IPent, o S-Phos Pd(croti)Cl; y la reacción en el paso 3 se lleva a cabo en un disolvente mixto de tetrahidrofurano y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona.

10 [11] El método de acuerdo con el punto [2] anterior, en donde la amina cíclica saturada de 6 miembros opcionalmente sustituida en (5) está representada por la siguiente Fórmula:

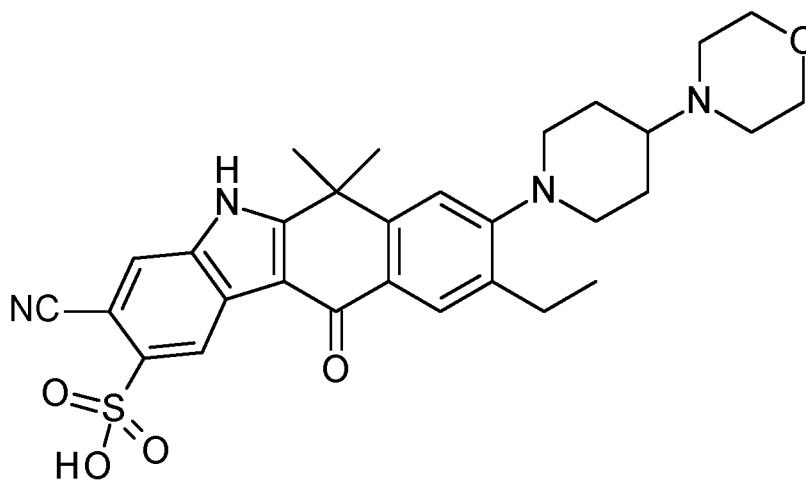


y R^{1a} es un grupo yodo, o un grupo bromo.

15 [12] El método de acuerdo con el punto [2] anterior, en donde el ácido en (6) es cloruro de trimetilsililo, o 2,2,2-trifluoroetanol.

[13] El método de acuerdo con una cualquiera de los puntos [1] a [12] anteriores, en donde el Compuesto (1) es un clorhidrato del Compuesto (1).

20 [14] El método de acuerdo con una cualquiera de los puntos [1] a [13] anteriores, en donde el Compuesto (1) es un clorhidrato del Compuesto (1), y distinto del compuesto (1), un compuesto representado por la Fórmula X es producido al 0,08 % o menos basado en el peso del clorhidrato del Compuesto (1).



(X)

25 [Efectos ventajosos de la invención]

De acuerdo con la presente invención, es posible proporcionar un método de fabricación simple y eficiente, y también sólido, adecuado para la fabricación industrial del Compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de la sal.

30 [Breve descripción de los dibujos]

[FIG. 1] La FIG. 1 es un gráfico de un resultado de análisis de difracción de rayos X en polvo del Compuesto (VIa).

[FIG. 2] La FIG. 2 es un gráfico de un resultado de análisis de difracción de rayos X en polvo del Compuesto (VIIa).

35 [FIG. 3] La FIG. 3 es un gráfico de un resultado de análisis de difracción de rayos X en polvo del Compuesto (VIIa).

[FIG. 4] La FIG. 4 es un gráfico de un resultado de análisis de difracción de rayos X en polvo del Compuesto (VIIa).

[FIG. 5] La FIG. 5 es un gráfico de un resultado de análisis de difracción de rayos X en polvo del Compuesto (VIIIa).

[FIG. 6] La FIG. 6 es un gráfico de un resultado de análisis de difracción de rayos X en polvo del Compuesto (VIIIa).

[FIG. 7] La FIG. 7 es un gráfico de un resultado de análisis de difracción de rayos X en polvo del Compuesto (VIIIa).

40 [FIG. 8] La FIG. 8 es un gráfico de un resultado de análisis de difracción de rayos X en polvo del Compuesto (1).

[FIG. 9] La FIG. 9 es un gráfico de un resultado de análisis de difracción de rayos X en polvo del Compuesto (1).
 [FIG. 10] La FIG. 10 es un gráfico de un resultado de análisis de difracción de rayos X en polvo del Compuesto (1).
 [FIG. 11] La FIG. 11 es un gráfico de un resultado de análisis de difracción de rayos X en polvo del Compuesto (1).
 [FIG. 12] La FIG. 12 es un gráfico de un resultado de análisis de difracción de rayos X en polvo del Compuesto (1).

5

[Descripción de las realizaciones]

El método de fabricación de la presente invención se describirá en detalle a continuación.

10 Los nombres de los reactivos o disolventes correspondientes a los códigos de abreviatura o las fórmulas químicas generalmente utilizadas en los respectivos pasos de fabricación y Ejemplos se describen a continuación.

AcCl: cloruro de acetilo
 AcOH: ácido acético
 15 BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
 t-BuOK: terc-butoxipotasio
 t-BuONa: terc-butoxisodio
 grupo t-Bu: grupo terc-butilo
 T-butil X-Phos: 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
 20 CDI: carbonildiimidazol
 CPME: c-pentil metil éter
 CX-21: Alil [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]cloropaladio (II)
 Dave Phos: 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino) bifenilo
 DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno
 25 DIC: N,N'-diisopropilcarbodiimida
 DIPEA: N,N-diisopropiletilamina
 DMA: N,N-dimetilacetamida
 DME: 1,2-dimetoxietano
 DMF: N,N-dimetilformamida
 30 DMI: 1,3-dimetil-2-imidazolidinona
 DMSO: dimetil sulfóxido
 DPPF: 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno
 EtOAc: etil acetato
 EtOH: etanol
 35 c-Hexil John Phos: (2-bifenil)diciclohexilfosfina
 John Phos: (2-bifenil)di-terc-butilfosfina
 KHMDS: hexametildisilazida de potasio
 LDA: diisopropilamida de litio
 LiHMDS: hexametildisilazida de litio
 40 MeCN: acetonitrilo
 MEK: 2-butanona
 MeOH: metanol
 2-MeTHF: 2-metiltetrahidrofurano
 MTBE: terc-butil metil éter
 45 NaHMDS: hexametildisilazida de sodio
 NMP: N-metilpirrolidona
 Pd₂(dba)₃: tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
 PEPPSI-IPent: dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II)
 S-Phos: 2',6'-dimetoxi-2-(diciclohexilfosfino)bifenilo
 50 S-Phos Pd(crot)Cl: cloro(crot)l(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil)paladio(II)
 T3P: anhídrido propilfosfónico
 TEA: trietilamina
 TFA: ácido trifluoroacético
 TFE: 2,2,2-trifluoroetanol
 55 THF: tetrahidrofurano
 TMSCl: cloruro de trimetilsililo
 TMSI: yoduro de trimetilsililo
 Xantphos: 4,5'-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
 X-Phos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

60

En la presente invención, como una "sal farmacéuticamente aceptable" del Compuesto (1), se incluyen un clorhidrato, un bromhidrato, un yodhidrato, un fosfato, un fosfonato, un sulfato, un metanosulfonato y p-toluenosulfonato, un acetato, un citrato, un malato, un tartrato, un succinato, y un salicilato, una sal de sodio y una sal de potasio, una sal de magnesio y una sal de calcio, una sal de alquilamonio, una sal de dialquilamonio, una sal de trialquilamonio y una sal de tetraalquilamonio.

65

Un solvato del Compuesto (1) o un solvato de una sal del Compuesto (1) puede ser un hidrato o un no hidrato, un no hidrato incluyen solvatos de un alcohol (metanol, etanol, y n-propanol), o dimetilformamida.

Un "grupo alquilo C₁-C₆" es un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono al retirar un átomo de hidrógeno opcional del mismo. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, y un grupo hexilo. Se prefiere un grupo alquilo C₁-C₄.

Como un "agente de condensación" a usar en la presente invención, es posible emplear un agente de condensación usado para la síntesis de péptidos, o un agente anhidridizante de ácido mixto. El agente de condensación utilizado para la síntesis de péptidos incluyen carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) y anhídrido propilfosfónico (T3P). Los agentes anhidridizantes de ácido mixto incluyen dietil clorofosfato. El agente de condensación definido en las reivindicaciones es DIC, o dietil clorofosfato.

Un "grupo saliente" se refiere a un grupo que se extrae en una reacción de sustitución y se reemplaza con otro grupo funcional, e incluye un grupo halógeno, tal como un grupo flúor, un grupo cloro, un grupo bromo y un grupo yodo, un grupo triflato, un grupo mesilo y un grupo tosilo. Preferentemente, es un grupo flúor, un grupo cloro, un grupo bromo o un grupo yodo.

Un "grupo amino cíclico saturado de 6 miembros" incluye un grupo cíclico saturado de 6 miembros que se une a través de un átomo de nitrógeno, tal como un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolino y un grupo tiomorfolino. Preferentemente, es un grupo piperidilo.

Un sustituyente del "grupo amino cíclico saturado de 6 miembros" incluyen un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros. Un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros significa un anillo saturado de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre como heteroátomos, y significa un grupo monovalente, incluido un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolino y un grupo tiomorfolino. Preferentemente, es un grupo morfolino. Además, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros además puede tener uno o más sustituyentes, y los sustituyentes incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, y deuterio. Un sustituyente de un "grupo amino cíclico saturado de 6 miembros" puede ser un grupo cetil, un grupo cetil acíclico tal como un grupo dimetil cetil o un grupo cetil cíclico incluidos un grupo 1,3-dioxolanilo, y un grupo 1,3-dioxanilo.

La "amina cíclica saturada de 6 miembros" incluyen una amina cíclica saturada de 6 miembros que se une a través de un átomo de nitrógeno, incluidas piperidina, piperazina, morfolina, y tiomorfolina. Preferentemente, es piperidina.

Un sustituyente del "grupo de amina cíclica saturada de 6 miembros" incluyen un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros. Un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros significa un anillo saturado de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre como heteroátomos, y significa un grupo monovalente, que incluye pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolino y un grupo tiomorfolino. Preferentemente, es un grupo morfolino. Además, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros además puede tener uno o más sustituyentes, y los ejemplos de los sustituyentes incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, y deuterio. Un sustituyente de un "grupo de amina cíclica saturada de 6 miembros" puede ser un grupo cetil, un grupo cetil acíclico que incluye un grupo dimetil cetil o un grupo cetil cíclico, tal como un grupo 1,3-dioxolanilo, y un grupo 1,3-dioxanilo. El "ácido" incluye cloruro de acetilo, ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, TFA, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, p-toluenosulfonato de piridinio, y TMSCl. Preferentemente, es cloruro de acetilo, o TMSCl.

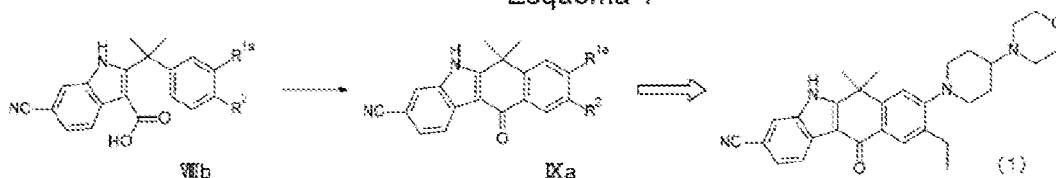
Como "base", hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, LiHMDS, NaHMDS, LDA, diciclohexilamida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpirrolidida de litio, KHMDS, t-BuOK, t-BuONa, y una base fuerte, que incluye LiHMDS, NaHMDS, t-BuOK y DBU, o un reactivo de sal inorgánica, como el hidróxido de sodio, fosfato de potasio, carbonato de potasio, y se prefiere el carbonato de cesio.

Como "agente reductor", se pueden usar hierro, zinc, cloruro de titanio (III), cloruro de estaño (II) o hidrosulfito de sodio, y se prefiere el hidrosulfito de sodio.

Como el "catalizador de paladio", una combinación de un ligando y una fuente de paladio seleccionada entre acetato de paladio, Pd₂(dba)₃, dímero de π -cloruro de alilpaladio, PdCl₂(CH₃CN)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, trialkylproazafosfatrano, [P(t-Bu)₃PdBr]₂, PPh₃, P(o-tol)₃, BINAP, DPPF, P(t-Bu)₃, Dave Phos, John Phos, c-Hexil John Phos, S-Phos, X-Phos, t-Butil X-Phos, PEPPSI-IPent, Xantphos, 4,5-bis[bis(3,5-bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, sal de 1,3-dialildihidroimidazolio, S-Phos Pd(crotil)Cl, etc., o un complejo de paladio-ligando comercialmente disponible, que es preferible porque es fácilmente asequible y uniforme en calidad. También se prefiere el dímero de π -cloruro de alilpaladio y S-Phos, PEPPSI-IPent, o S-Phos Pd(crotil)Cl.

Un aspecto de la presente invención es un método industrial para fabricar el Compuesto (1), mediante el cual se puede evitar una sustancia cuyo uso es de gran preocupación, así como también se puede mejorar la selectividad de reacción y se puede suprimir la formación de subproductos (impurezas).

Esquema 1



en donde R^{1a} representa un grupo amino cíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido; y R² representa un grupo alquilo C₁-C₆.

La presente invención es un método que incluye un paso de ciclación del Compuesto (VIIIb) al Compuesto (IXa) mediante una reacción de tipo Friedel-Crafts.

La reacción anterior se puede llevar a cabo tratando un grupo carboxilo en el Compuesto (VIIIb) con un agente de anhídridizante de ácido mixto (tal como un clorofosfato de dialquilo), o un agente de condensación, tal como un agente de condensación usado en la síntesis de péptidos (por ejemplo, CDI, DIC y T3P), para convertirlo en un correspondiente anhídrido mixto o éster activado para activar el grupo carboxilo. El agente anhídridizante de ácido mixto puede usarse en 1 equivalente a 10 equivalentes basado en el sustrato, y preferentemente en 1 equivalente a 5 equivalentes. El agente de condensación de ácido mixto puede usarse en 1 equivalente a 10 equivalentes basado en el sustrato, y preferentemente en 1 equivalente a 5 equivalentes. Un agente anhídridizante de ácido mixto o agente de condensación es el clorofosfato de dietilo o DIC, que puede usarse en 1 equivalente a 5 equivalentes basado en el sustrato. También se puede usar una base orgánica como TEA, DIPEA o piridina, si bien se prefiere DIPEA. La base orgánica puede usarse en 1 equivalente a 10 equivalentes basado en el Compuesto (VIIIb), que es un sustrato, y preferentemente en 1 equivalente a 8 equivalentes. Esta reacción puede llevarse a cabo sin un disolvente, o en un disolvente. En este caso, los ejemplos de un disolvente a usar incluyen tolueno, xileno, éter dietílico, THF, CPME, 2-metiltetrahydrofurano, MTBE, DMSO, sulfolano, 1,4-dioxano, acetona, acetonitrilo, diclorometano, 2-butanona, acetato de etilo y acetato de isopropilo, así como una mezcla de los mismos, que son disolventes que no caen dentro de las sustancias cuyo uso es de gran preocupación. Se prefieren el THF, la acetona, el acetonitrilo y una mezcla de los mismos. La reacción puede realizarse en el intervalo de temperatura de reacción de 0°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 40°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente. La reacción puede llevarse a cabo agitando una mezcla de reacción durante un cierto período de tiempo (por ejemplo, 0,1 horas a 24 horas, y preferentemente 1 hora a 6 horas).

Después de la reacción de activación de un ácido carboxílico representado por la Fórmula (VIIIb), se realiza la ciclación usando un ácido tal como ácido polifosfórico bajo las condiciones descritas en el método de Mouaddib, *et al.* (*Heterocycles*, 1999, 51, 2127), o similares, por ejemplo, en un disolvente a una temperatura de reacción de 0°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente, o ciclación por calentamiento en un disolvente sin un reactivo adicional a 25°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente, es posible obtener un Compuesto (IXa). Esta reacción puede llevarse a cabo agitando una mezcla de reacción en el intervalo de temperatura de 0°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente durante un cierto período de tiempo (por ejemplo, 0.1 hora a 24 horas).

Además, cuando R^{1a} es un grupo 4-oxo-1-piperidilo, el Compuesto (1) se puede producir sometiendo la morfolina a una condición de reacción de aminación reductora en presencia de un agente reductor de acuerdo con el método de Borch, *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 2897).

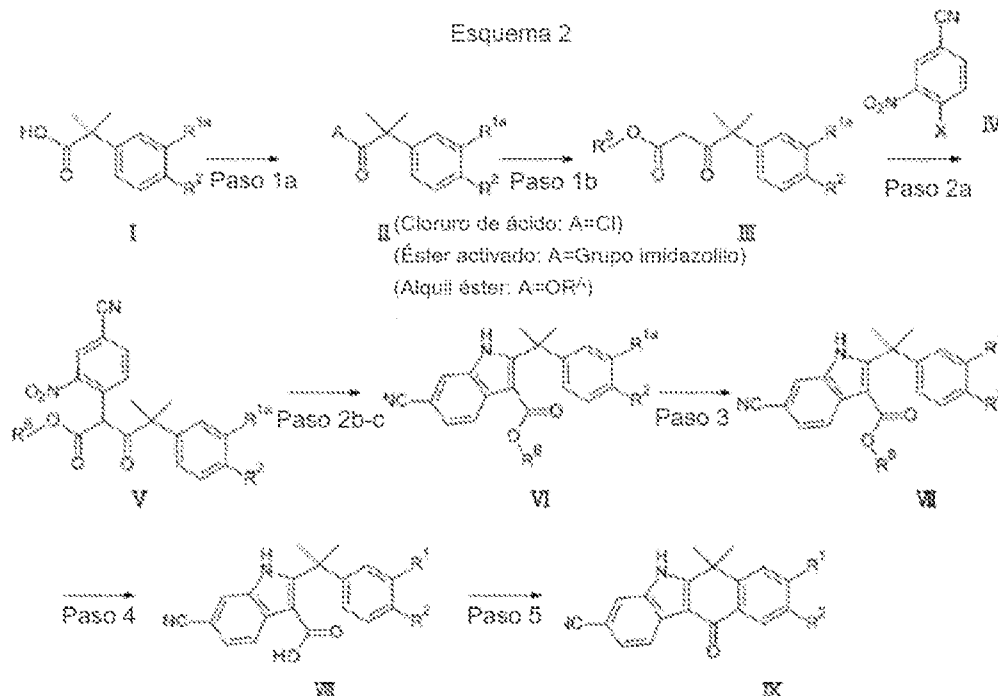
En este sentido, se puede producir una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (1) poniendo en contacto una forma libre del Compuesto (1) con un ácido o una base, que se puede usar para fabricar un fármaco correspondiente a la sal farmacéuticamente aceptable.

Puede producirse un solvato del Compuesto (1), o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (1), por cristalización usando un disolvente deseado.

Además, otro aspecto de esta invención está relacionado con un método industrial para fabricar el Compuesto (1) que incluye una serie de pasos, en donde el método no requiere mucho esfuerzo para controlar un disolvente residual, y puede producir el Compuesto (1) y un producto intermedio sintético para los mismos en mayores rendimientos.

En el esquema 2 se muestra un esquema de una serie de procedimientos desde el Compuesto (I) hasta el Compuesto (IX), y cada paso se describe a continuación. Ha de tenerse en cuenta que estos son meros ejemplos, y la presente

invencción puede usar una parte de los pasos 1 a 5, y usar métodos conocidos públicamente para otros pasos, y no solamente se adoptan los reactivos y las condiciones especificadas, sino que también se puede adoptar otro reactivo o condición en la medida en que se pueda lograr el objetivo de la presente invencción. Asimismo, como materia prima a usarse para la síntesis del Compuesto (1) o su producto intermedio sintético, se puede utilizar un material disponible en el mercado, o se puede preparar por medio de un método convencional según sea necesario. Como reactivo a usar para la fabricación, se puede usar un reactivo disponible en el mercado, o se puede preparar antes de usar por medio de un método convencional. Como disolvente a usar para la fabricación, especialmente cuando se maneja un compuesto inestable al agua, oxígeno o dióxido de carbono, se puede usar un disolvente deshidratado o un disolvente desgasificado disponible en el mercado, o un disolvente que haya sufrido un tratamiento de deshidratación y desgasificación por medio de un método convencional según sea necesario. Si es necesario, múltiples disolventes se pueden mezclar y usar como disolvente. En la fabricación del compuesto, cuando se maneja un compuesto inestable al agua, oxígeno o dióxido de carbono, una reacción química prevista puede progresar en forma eficiente llevando a cabo la fabricación en un sistema de reacción en una atmósfera inerte; más específicamente, en un sistema de reacción purgado con un gas inerte bien seco. Los ejemplos de un gas inerte preferible incluyen nitrógeno y argón. El método de fabricación de la presente invencción puede llevarse a cabo cambiando la temperatura del sistema de reacción de acuerdo con la naturaleza y la reactividad del compuesto. La temperatura óptima para la reacción está dentro del intervalo de -100°C con enfriamiento con nitrógeno líquido hasta cerca del punto de ebullición del disolvente.



en donde X representa un grupo saliente; R^{1a} representa un grupo saliente, o un grupo amino cíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido; R¹ representa un grupo amino cíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido; R² representa un grupo alquilo C₁-C₆; y R^B representa un grupo alquilo C₁-C₆.

Pasos 1a y 1b

Los pasos son un paso del proceso de conversión de un ácido carboxílico (I) en un β -cetoéster (III). En los pasos, el ácido carboxílico (I), que es un compuesto de partida, puede convertirse en un ácido carboxílico activado (II), como un cloruro de ácido, un éster activado y un éster alquílico, en un disolvente en el intervalo de temperatura de reacción de 0°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente en presencia de un agente activador. Luego, el ácido carboxílico activado (II) se condensa con un enolato de AcOR^B en el intervalo de temperatura de reacción de -20°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente para formar el β -cetoéster (III).

Como una reacción de conversión (Paso 1a) del ácido carboxílico (I) en el cloruro de ácido (II, A = Cl), se puede usar un método para convertir un ácido carboxílico (I) en el correspondiente cloruro de ácido (II, A = Cl) usando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxiclорuro de fósforo, o similares, como agente activador. En este caso, la cantidad utilizable de un agente activador puede ser de 1 equivalente a 10 equivalentes en función del sustrato. Como disolvente usado para la reacción, se puede usar tolueno, xileno, THF, CPME, MTBE, DMSO, sulfolano, 1,4-dioxano o similares, o una mezcla de los mismos. Esta reacción puede llevarse a cabo en el intervalo de temperatura de reacción de -20°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente, y se puede efectuar al agitar una mezcla de reacción durante un cierto

período de tiempo (por ejemplo, 0,1 hora a 24 horas).

Además, para la reacción de conversión (Paso 1a) del ácido carboxílico (I) en el éster activado (II, A = grupo imidazolilo), se puede aplicar un método para convertir el ácido carboxílico (I) en el correspondiente éster activado (II, A = grupo imidazolilo) usando CDI, o similar, como agente activador. En este caso, la cantidad utilizable de un agente activador puede ser de 1 equivalente a 10 equivalentes en función del sustrato. Los ejemplos del disolvente utilizable para la reacción incluyen tolueno, xileno, THF, CPME, MTBE, DMSO, sulfolano y 1,4-dioxano, así como una mezcla de los mismos. Esta reacción puede llevarse a cabo en el intervalo de temperatura de reacción de -20°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente, y se puede efectuar al agitar una mezcla de reacción durante un cierto período de tiempo (por ejemplo, 0,1 hora a 24 horas). Para producir un éster activado, se puede usar un agente de condensación además de CDI, y el éster activado obtenido correspondiente al agente de condensación se puede usar de manera similar para la fabricación de un β -cetoéster (III).

Además, para la reacción de conversión (Paso 1a) de un ácido carboxílico (I) en un éster alquílico (II, A = OR^A; R^A representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de C₁-C₆), un método para convertir un ácido carboxílico (I) en el correspondiente éster alquílico (II, A = OR^A) usando un gas de cloruro de hidrógeno, o puede usarse una combinación de cloruro de acetilo y un alcohol (R^AOH). La cantidad de cloruro de hidrógeno gaseoso o cloruro de acetilo utilizada en la reacción puede ser de 0,1 equivalente a 10 equivalentes, y preferentemente de 2 equivalentes a 5 equivalentes en función del sustrato. Como disolvente a usar en la reacción, se puede usar un alcohol (R^AOH). La reacción puede realizarse en el intervalo de temperatura de reacción de -20°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 0°C a 50°C. Esta reacción puede llevarse a cabo agitando una mezcla de reacción durante un cierto período de tiempo (por ejemplo, 0,1 horas a 24 horas, y preferentemente 1 hora a 4 horas).

La reacción de conversión de un ácido carboxílico (I) en un ácido carboxílico activado (II) es preferentemente un método que usa un cloruro de ácido (II, A = Cl) obtenido con cloruro de tionilo, un método que usa un éster activado obtenido con CDI (II, A = grupo imidazolilo), o un método que usa un éster alquílico (II, A = OR^A) obtenido con una combinación de cloruro de acetilo y un alcohol.

El ácido carboxílico activado (II) puede someterse a aislamiento y purificación, o puede usarse sucesivamente en la siguiente reacción sin aislamiento ni purificación.

La cantidad de un enolato de AcOR^B (R^B representa un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada) utilizada en la reacción de conversión (Paso 1b) de un ácido carboxílico activado (II) en un β -cetoéster (III) puede ser 1 equivalente a 5 equivalentes, y preferentemente 1 equivalente a 2 equivalentes basado en el ácido carboxílico activado (II), que es un sustrato. En un método para formar un enolato de AcOR^B, se puede usar un reactivo de base fuerte, como LiHMDS, NaHMDS, t-BuOK y DBU. El reactivo de base fuerte puede usarse en una cantidad de 2 equivalentes a 5 equivalentes, y preferentemente de 2 equivalentes a 4 equivalentes basado en el ácido carboxílico activado (II), que es un sustrato. Los ejemplos del disolvente usado en la reacción pueden incluir tolueno, xileno, THF, CPME, MTBE, DMSO, sulfolano y 1,4-dioxano, así como una mezcla de los mismos, si bien se prefiere el THF. El AcOR^B es preferentemente acetato de terc-butilo. La reacción puede realizarse en el intervalo de -40°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente, y preferentemente en el intervalo de -10°C a 25°C. Esta reacción puede llevarse a cabo agitando una mezcla de reacción durante un cierto período de tiempo; por ejemplo, 0,1 horas a 24 horas, y preferentemente 0,1 hora a 2 horas.

Paso 2a

Este paso es un proceso en el que un β -cetoéster (III) se convierte en un compuesto representado por la Fórmula V mediante una reacción de sustitución aromática nucleófila en la que un compuesto nitro aromático (IV) que tiene un grupo saliente (X) reacciona en el cetoéster en presencia de una base en el intervalo de temperatura de reacción de -10°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente (por ejemplo, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2009, 46 (2), 172-177, u *Organic Process Research & Development*, 2014, 18 (1), 89-102).

Los ejemplos de una base a usar para la reacción incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, LiHMDS, NaHMDS, LDA, dicitclohexilamida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpirroliduro de litio, KHMDS, t-BuOK y t-BuONa, al tiempo que se prefieren hidróxido de sodio, t-BuOK, t-BuONa, fosfato de potasio, fosfato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. La base puede ser una solución disuelta en un disolvente adecuado. La base puede usarse en una cantidad 1 equivalente a 10 equivalentes basado en el β -cetoéster (III), que es un sustrato, y preferentemente en 2 equivalentes a 7 equivalentes.

Los ejemplos de un disolvente a usar para la reacción incluyen tolueno, xileno, MeCN, THF, 2-metiltetrahidrofurano, CPME, MTBE, DMSO, sulfolano, 1,4-dioxano, acetona, 2-butanona, y agua, así como una combinación de los mismos. Se prefieren THF, agua, y una combinación de los mismos. La reacción puede realizarse en el intervalo de temperatura de reacción de -10°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 0°C a 25°C. Esta reacción puede llevarse a cabo agitando una mezcla de reacción durante un cierto período de tiempo (por ejemplo,

0,1 hora a 24 horas, y preferentemente 2 hora a 8 horas). Como grupo saliente (X) del compuesto nitro aromático (IV), se puede utilizar un grupo halógeno, como un grupo flúor, un grupo cloro, un grupo bromo y un grupo yodo, un grupo triflato, un grupo mesilo o un grupo tosilo. Se prefiere un grupo flúor o un grupo cloro. El compuesto nitro aromático (IV) puede usarse en una cantidad 1 equivalente a 3 equivalentes basado en el β -cetoéster (III), que es un sustrato.

En este sentido, cuando la reacción se lleva a cabo en combinación con un disolvente en el que el compuesto no se disuelve, también se puede usar un catalizador de transferencia de fase, y también se puede usar cloruro de tetrametilamonio, bromuro de tetrametilamonio, hidróxido de tetrametilamonio, cloruro de tetraetilamonio, bromuro de tetraetilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, o similares. El catalizador de transferencia de fase puede usarse en una cantidad 0,01 equivalente a 0,99 equivalentes basado en un sustrato, y preferentemente en 0,1 equivalente a 0,4 equivalentes.

Paso 2b-c

Este paso es un paso del proceso de ciclación reductora en el cual se realiza la reducción del grupo nitro y luego la formación de un anillo de indol. La reacción se puede ejercer por medio de la reducción del grupo nitro haciendo que un agente reductor reaccione en el compuesto representado por la Fórmula V en el intervalo de temperatura desde 0°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente. Los ejemplos del agente reductor a usar para la reacción incluyen hierro (*Synthesis*, 2008, (18), 2943-2952), zinc (*Tetrahedron*, 2008, 64 (40), 9607-9618), cloruro de titanio (III) (*Organic & Biomolecular Chemistry*, 2005, 3 (2), 213-215), cloruro de estaño (II) (*Journal of Organic Chemistry*, 1993, 58 (19), 5209-5220) e hidrosulfito de sodio (*Gazzetta Chimica Italiana*, 1991, 121, (11), 499-504), y el agente reductor más preferible es el hidrosulfito de sodio. El agente reductor puede usarse en una cantidad de 1 equivalente a 20 equivalentes, y preferentemente de 2 equivalentes a 6 equivalentes basado en el compuesto representado por la Fórmula V que es un sustrato. El disolvente usado para esta reacción puede ser un alcohol alquílico de cadena corta, tal como metanol y etanol, THF, agua o similares, así como una combinación de los mismos. En este caso, la relación de mezcla del disolvente orgánico con respecto al agua es de 1/5 a 1/0,2. La reacción puede realizarse en el intervalo de temperatura de 0°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 10°C a 35°C. Esta reacción puede llevarse a cabo agitando una mezcla de reacción durante un cierto período de tiempo (por ejemplo, 0,1 hora a 24 horas, y preferentemente 1 hora a 5 horas).

Además, se pueden usar las condiciones usadas para la reducción de un grupo nitro mediante una reacción de reducción catalítica, o similares (*Synlett*, 2008, (17), 2689-2691).

Paso 3

Este paso se refiere a una reacción de unión de átomos de aril-nitrógeno usando un compuesto representado por la Fórmula VI que tiene un grupo saliente (R^{1a}), y puede llevarse a cabo, por ejemplo, según el método de Buchwald, *et al.* (*Organic synthesis*, 78, 23; *Coll. Vol.* 10: 423). Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado que sea inerte al compuesto representado por la Fórmula VI o reactivos, en presencia de una amina cíclica saturada de 6 miembros opcionalmente sustituida correspondiente a R^1 y una base en el intervalo de temperatura de reacción desde 0°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente, y preferentemente desde 5°C hasta 55°C. En este sentido, la reacción para convertir el grupo saliente (R^{1a}) en R^1 puede realizarse además del paso 3, también en el paso 1, paso 2, paso 4 o paso 5, o en la fase final donde el compuesto (IXa) que tiene el grupo saliente (R^{1a}) se convierte en el Compuesto (1) en la medida en que la reacción no se vea afectada negativamente. Como el grupo saliente (R^{1a}) en el compuesto representado por la Fórmula VI, se puede usar un grupo halógeno, un grupo triflato o similar, y es preferible un grupo bromo o un grupo yodo. Como la base a usar para la reacción, por ejemplo, se pueden usar t-BuONa, t-BuOK, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, DBU, fosfato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, o similares. La base puede usarse en una cantidad 1 equivalente a 5 equivalentes basado en el sustrato. La base puede usarse como una solución disuelta en un disolvente adecuado. El disolvente a usar para la reacción puede ser, por ejemplo, tolueno, n-hexano, EtOAc, DMI, DMSO, THF, 1,4-dioxano o similares, así como una mezcla de los mismos. Este paso también se puede llevar a cabo utilizando un catalizador y un ligando, y como catalizador y ligando (o un complejo de un catalizador y un ligando), por ejemplo, es posible usar acetato de paladio, $Pd_2(dba)_3$, dímero de cloruro de π -alilpaladio, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, trialkilproazafosfatano, $[P(t-Bu)_3PdBr]_2$, PPh_3 , $P(o-tol)_3$, BINAP, DPPF, $P(t-Bu)_3$, Dave Phos, John Phos, c-Hexil John Phos, S-Phos, X-Phos, t-Butil X-Phos, Xantphos, 4,5-bis[bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, o sal de 1,3-dialildihidroimidazolio. El catalizador y el ligando pueden usarse en una cantidad 0,001 equivalente a 0,99 equivalentes basado en el sustrato, preferentemente, de 0,003 equivalentes a 0,1 equivalente, y más preferentemente 0,003 equivalentes a 0,05 equivalentes. El grupo saliente (R^{1a}) es preferentemente un grupo halógeno, y más preferentemente un grupo bromo o un grupo yodo. Una amina cíclica saturada de 6 miembros opcionalmente sustituida a usar en esta reacción es preferentemente una 4- (4-piperidil) morfolina, piperidin-4-ona, o una forma cetal de piperidin-4-ona. La amina cíclica saturada de 6 miembros opcionalmente sustituida puede usarse en una cantidad de 1 equivalente a 5 equivalentes, y más preferentemente de 1 equivalente a 3 equivalentes basado en el sustrato. La reacción puede realizarse en el intervalo de temperatura de 0°C hasta cerca del punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 5°C a 40°C. Esta reacción puede llevarse a cabo agitando una mezcla de reacción en el intervalo de temperatura durante un cierto período de tiempo (por ejemplo, 0,1 horas a 24 horas, y preferentemente 0,5 hora a 2 horas).

En este paso, es preferible formar una sal del compuesto representado por la Fórmula VII. La sal del compuesto representado por la Fórmula VII puede producirse poniendo un ácido o una base utilizable para fabricar un fármaco correspondiente a una sal predeterminada, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable, en contacto con una forma libre del compuesto representado por la Fórmula VII. Se prefiere un clorhidrato del compuesto representado por la Fórmula VII.

Paso 4

Este paso se refiere a una reacción para convertir el compuesto representado por la Fórmula VII en un compuesto representado por la Fórmula VIII a través de un paso de desprotección para el grupo protector de éster (R^B) en donde R^B son como se definieron anteriormente. Como el grupo protector de éster (R^B), por ejemplo, se puede usar un grupo alquilo C_1-C_6 ; sin embargo, es preferible un grupo terc-butilo. La desprotección puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante los métodos descritos en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (5ª edición, John Wiley & Sons, 2014)", y estos pueden usarse apropiadamente en correspondencia con las condiciones de reacción. Cuando el grupo protector de éster (R^B) es un grupo terc-butilo, como el reactivo de desprotección se puede usar por ejemplo, TMSI, TMSCl, o $BF_3 \cdot OEt_2$. El reactivo de desprotección puede usarse en una cantidad 1 equivalente a 10 equivalentes basado en el sustrato, y preferentemente en 1,5 equivalente a 3 equivalentes. Los ejemplos del disolvente que se va a usar para la reacción pueden incluir tolueno, xileno, éter dietílico, THF, CPME, MTBE, DMSO, sulfolano, 1,4-dioxano, 2,2,2-trifluoroetanol, y una mezcla de los mismos, y es preferible THF, 2,2,2-trifluoroetanol, o una mezcla de los mismos. La reacción puede realizarse en el intervalo de temperatura de $-20^\circ C$ hasta cerca del punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de $0^\circ C$ a $35^\circ C$. Esta reacción puede llevarse a cabo en el intervalo de temperatura mencionado más arriba agitando una mezcla de reacción durante un cierto período de tiempo (por ejemplo, 0,1 hora a 24 horas, y preferentemente 1 hora a 8 horas).

El paso 5 es un paso en el Esquema 1 descrito anteriormente.

El clorhidrato del Compuesto (1) puede producirse poniendo el Compuesto (1) en contacto con cloruro de hidrógeno. El Compuesto (1) se disuelve en un disolvente adecuado, y se añade cloruro de hidrógeno al mismo para preparar una solución de un clorhidrato del Compuesto (1). Luego, si es necesario, se añade un disolvente pobre a la solución para cristalizar un clorhidrato del Compuesto (1), produciendo de este modo el clorhidrato del Compuesto (1). Además, al mezclar una solución del Compuesto (1) y cloruro de hidrógeno para precipitar un clorhidrato del Compuesto (1), se puede producir un clorhidrato del Compuesto (1).

Como disolvente adecuado para disolver el Compuesto (1), se puede usar acetona, 2-butanona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, ácido acético, agua, o un disolvente mixto de los seleccionados entre los anteriores. Se prefiere un disolvente mixto de 2-butanona, ácido acético, y agua.

Los ejemplos de un método para añadir cloruro de hidrógeno incluyen un método para añadir un gas de cloruro de hidrógeno y un método para añadir una solución de ácido clorhídrico que tiene cloruro de hidrógeno disuelto. Los ejemplos de la solución de ácido clorhídrico que tiene cloruro de hidrógeno disuelto incluyen una solución acuosa de ácido clorhídrico, una solución de metanol de ácido clorhídrico, una solución de etanol de ácido clorhídrico, una solución de acetato de etilo de ácido clorhídrico y una solución de tetrahidrofurano de ácido clorhídrico. Se prefiere una solución de etanol de ácido clorhídrico.

Los ejemplos de un disolvente pobre a añadir para cristalizar un clorhidrato del Compuesto (1) incluyen hexano, heptano, éter de petróleo, etanol, y agua.

Además, se puede producir un clorhidrato del Compuesto (1) añadiendo una solución de ácido clorhídrico en la que se disuelve cloruro de hidrógeno en una solución habiendo disuelto el Compuesto (1), o añadiendo una solución en la que se disuelve el Compuesto (1) en una solución de ácido clorhídrico habiendo disuelto el cloruro de hidrógeno. Además, una solución habiendo disuelto el Compuesto (1) se puede usar después de la eliminación de los insolubles en la solución para fabricar un clorhidrato del Compuesto (1). Los ejemplos del método para eliminar insolubles incluyen, pero no se limitan a, filtración y centrifugación.

El clorhidrato del Compuesto (1) puede ser un anhídrido o estar en forma de un solvato tal como un hidrato. En este caso, la "solvatación" es un fenómeno en el que una molécula de soluto o un ion atrae fuertemente a las moléculas cercanas a la misma en la solución para formar un grupo de moléculas. Por ejemplo, en un caso donde el disolvente es agua, el fenómeno se llama hidratación, y la sustancia obtenida por hidratación se llama hidrato. El solvato puede ser un hidrato o un no hidrato. Como no hidrato, hay solvatos que contienen un alcohol (como metanol, etanol, n-propanol y 2-propanol), tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y similares.

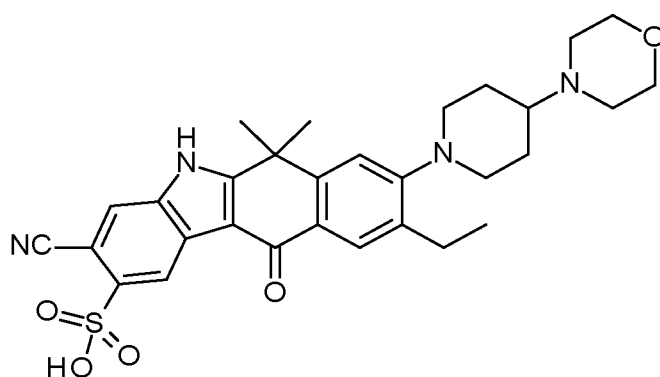
Los métodos de fabricación más específicos se describen en la Patente japonesa n.º 4588121, la Patente japonesa n.º 4918630 y la Publicación de Patente japonesa n.º 2012-126711.

La presente invención puede resolver diversos problemas en el método convencional.

Específicamente, el método de fabricación de la presente invención es particularmente útil en los siguientes aspectos.

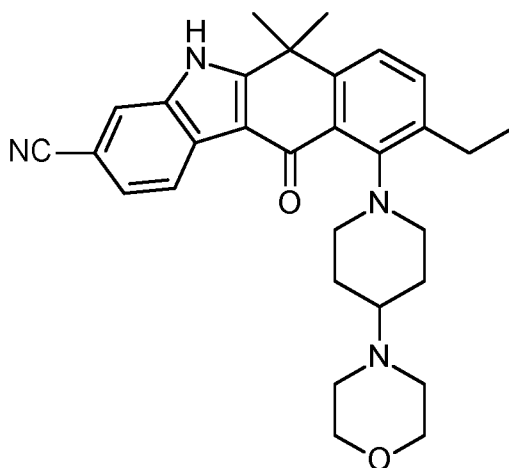
(1) En el caso de una reacción de reducción utilizando hidrosulfito de sodio (Pasos 2b-c) descrito como un agente reductor preferible en el bibliografía de patente 1, se produce simultáneamente la impureza (X), que permanece hasta un volumen farmacéutico, y por lo tanto se requiere un gran esfuerzo para controlar su cantidad residual para garantizar la seguridad del producto farmacéutico a granel.

Se estipula que la Impureza (X) puede aceptarse hasta un 0,15 % como máximo en función del peso del compuesto (1) (en el caso de una sal o un solvato, una sal o un solvato del compuesto (1)) como impurezas farmacéuticamente aceptables para un compuesto representado por el Compuesto (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. Por el contrario, en el caso del método de fabricación de la presente invención, su cantidad puede suprimirse normalmente a aproximadamente 0,08 % o menos, específicamente en el intervalo de 0,001 % a aproximadamente 0,08 %, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,08 %, y más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,05 %. Además, la Impureza (X) no afecta las propiedades farmacológicas como composición farmacéutica en el intervalo especificado. Además, la Impureza (X) puede constituir un claro sello distintivo (huella digital) que indica que se produjo un Compuesto (1) mediante el método de fabricación de la presente invención.



(X)

(2) En el caso de la reacción de Friedel-Crafts que se muestra en el paso 5 de la bibliografía de patente 1, el rendimiento del producto se redujo debido a la Impureza (Y) formada como sub-producto en la reacción, que es un regioisómero del Compuesto (1), que fue una causa de baja productividad en una operación industrial.



(Y)

De acuerdo con la presente invención, usando un agente de condensación utilizado para la síntesis de péptidos como un activador de reacción para una reacción de Friedel-Crafts, la formación de la Impureza (Y), que fue una causa de una disminución en el rendimiento, ahora puede reducirse de manera significativa.

(3) Recientemente se ha informado que los disolventes de amida, como DME, DMF y DMA, descritos como disolventes preferibles en el bibliografía de patente 1, presentan ciertas preocupaciones tales como carcinogenicidad y teratogenicidad, y se han clasificado como sustancias extremadamente preocupantes (SVHC, *Substances of Very High Concern*) en el Reglamento REACH, que es el reglamento relativo a la restricción de productos químicos en Europa. Por lo tanto, se pueden imponer restricciones a su manipulación.

Además, de acuerdo con ICH Q3C (Impurities: Guideline for Residual Solvents, *Impurezas; Pautas para los Disolventes Residuales*), la cantidad aceptable de un disolvente de amida tal como DME, DMF y DMA remanente en un producto farmacéutico a granel está estrictamente regulado. En la tecnología de fabricación real, lleva mucho esfuerzo controlar el disolvente residual para mantener la cantidad de disolvente residual por debajo de la cantidad regulada.

Por otro lado, el método de fabricación de la presente invención es un método de fabricación que no utiliza una sustancia extremadamente preocupante (SVHC) y, por lo tanto, el control del disolvente residual es más fácil.

(4) En la reacción catalítica (Paso 3) usando un complejo Pd-carbeno descrito como un sistema catalítico preferible en el bibliografía de patente 1, el contenido de agua o un alcohol en el sistema de reacción tiene un fuerte efecto adverso sobre la reactividad. Para mantener la reproducibilidad de la reacción, se requirió un gran esfuerzo para controlar el contenido de agua o alcohol en el sistema de reacción. Por otro lado, el método de fabricación de la presente invención usa una reacción catalítica que es menos susceptible al contenido de agua o un alcohol en el sistema de reacción, y exhibe una reacción catalítica altamente reproducible, es decir, una reacción con alta robustez.

[Ejemplos]

La presente invención se describirá específicamente por medio de los ejemplos a continuación, siempre que cada uno de ellos sea un mero ejemplo, y la presente invención no se limita a los mismos.

La pureza por HPLC se analizó usando un sistema H-Class y un sistema Alliance fabricado por Waters Corporation, o un sistema LC-10 fabricado por Shimadzu Corporation. En cuanto a una columna, se usó una columna de uso universal, tal como X-Bridge (BEH 4,6 mm ID × 150 mm, o BEH 4,6 mm ID × 50 mm), y SunFire (4,6 mm ID × 150 mm, o 4,6 mm ID × 50 mm) fabricadas por Waters Corporation, para el análisis. Aunque la detección de cada compuesto se realizó usando un detector de matriz de fotodiodos, se pueden usar otros métodos, tales como espectrometría de masas y detección por dispersión de luz por evaporación. El disolvente residual se analizó mediante un método estándar interno utilizando GC 2010 fabricado por Shimadzu Corporation. El contenido de humedad se midió a través del método Karl Fischer (método electrolítico) utilizando un dispositivo de medición de humedad (CA-200) fabricado por Mitsubishi Chemical Analytech Co., Ltd. La RMN se midió utilizando un aparato de resonancia magnética nuclear JNM-ECP-500 (fabricado por JEOL). Se realizó un análisis de difracción de rayos X en polvo utilizando un difractómetro de rayos X Empyrean (fabricado por PANalytical).

El producto de cada paso se analizó mediante las siguientes condiciones y se evaluó.

Ejemplo	Columna	Condiciones de gradiente	Tiempo de detección del producto
Paso 1 (IIIa)	BEH 50 mm	A: 10 mM Solución acuosa de acetato de amonio B: 10 mM Solución de acetato de amonio y metanol A:B=50:50(0 min.)-20:80(2 min.)-0:100(6 min.-10 min.)	Aprox. 4,8 min.
Paso 2 (VIa)	BEH 50 mm	A: 10 mM Solución acuosa de acetato de amonio B: 10 mM Solución de acetato de amonio y metanol A:B=70:30(0 min.)-10:90(7 min.)-0:100(10 min.-15 min.)	Aprox. 8,8 min.
Paso 3 (VIIa Sal HCl)	BEH 150 mm	A: 10 mM Solución acuosa de acetato de amonio B: 10 mM Solución de acetato de amonio y metanol A:B=30:70(0 min.)-0:100(10 min.-15 min.)	Aprox. 8,5 min.
Paso 4 (VIIIa)	Sunfire 150 mm	A: solución de TFA al 0,5 % B: solución de acetonitrilo TFA al 0,5 % A:B=95:5(0 min.)-0:100(17 min.-20 min.)	Aprox. 8,7 min.
Paso 5 (1)	Sunfire 150 mm	A: solución de TFA al 0,5 % B: solución de acetonitrilo TFA al 0,5 % A:B=95:5(0 min.)-50:50(17 min.)-0:100(26 min.)	Aprox. 15 min.
Paso 6 (1)	Sunfire 150 mm	A: solución de TFA al 0,5 % B: solución de acetonitrilo TFA al 0,5 % A:B=95:5(0 min.)-50:50(17 min.)-0:100(26 min.)	Aprox. 15 min.

El análisis de difracción de rayos X en polvo se obtuvo bajo las siguientes condiciones.

Cátodo polar: Cu, voltaje del tubo: 45kV, corriente de tubo: 40mA

Método de escaneo: continuo, tamaño de paso: 0,0262606°

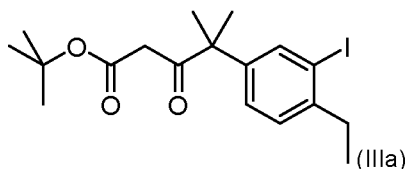
Eje de escaneo: 2θ, Tiempo por paso: 5,100 segundos

Rango de escaneo 3 a 25°

Ejemplo 1

Método para sintetizar 4-(4-etil-3-yodo-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoato de terc-butilo (IIIa)

5 (1) Síntesis de 4-(4-etil-3-yodo-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoato de terc-butilo (IIIa) [Paso 1]



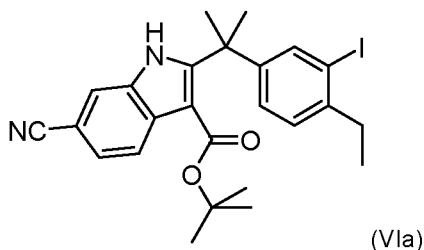
10 En una corriente de nitrógeno, se disolvió ácido 2-(4-etil-3-yodo-fenil)-2-metil-propanoico (Ia, 80 g, 251 mmol) en metanol (240 ml). La temperatura interior de la mezcla de reacción se redujo a -3°C, y se añadió cloruro de acetilo (79 g, 1,01 mol) a esta mezcla de reacción, de modo que la temperatura de reacción no excediera 20°C. Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se calentó y la temperatura alcanzó 40°C y la solución se agitó durante 2 horas. La solución obtenida se concentró a 160 ml, a lo cual se añadió MTBE (400 ml) y una solución salina (10 % en peso, 320 ml), y la capa orgánica se separó. La capa orgánica obtenida se lavó adicionalmente con una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (5 % en peso, 320 ml). La capa orgánica resultante se concentró hasta 160 ml, a lo cual se añadió THF (400 ml), y luego se volvió a concentrar al 160 ml para formar un producto en bruto concentrado de 2-(4-etil-3-yodo-fenil)-2-metil-propanoato de metilo (IIa).

20 Se añadió THF (80 ml) al concentrado obtenido, y la temperatura interior de la mezcla de reacción se redujo a -6°C. Se añadió LiHMDS (solución de THF, 1,3 mol/l, 464 ml) de modo que la temperatura de reacción no excediera los 5°C, y luego la temperatura de reacción se calentó a -3°C. A esta solución, se añadió acetato de terc-butilo (32 g, 277 mmol) de modo que la temperatura interna de la mezcla de reacción no excediera los 15°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora.

25 A la mezcla de reacción obtenida, se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (210 ml, 1,3 mol) de modo que la temperatura interna de la mezcla de reacción no excediera los 20°C, y la solución se agitó durante 30 minutos, y luego se dejó reposar hasta descargar la capa acuosa. La capa orgánica obtenida se lavó adicionalmente con una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (5 % en peso, 160 ml) y se concentró a 160 ml. Al concentrado obtenido, se añadió THF (400 ml) y se concentró a 160 ml para producir un producto concentrado en bruto de IIIa.

30 El concentrado obtenido se usó tal cual en el siguiente paso.
Pureza por HPLC: 99,13 %

(2) Síntesis de 6-ciano-2-[1-(4-etil-3-yodo-fenil)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxilato de terc-butilo (VIa) [Paso 2]



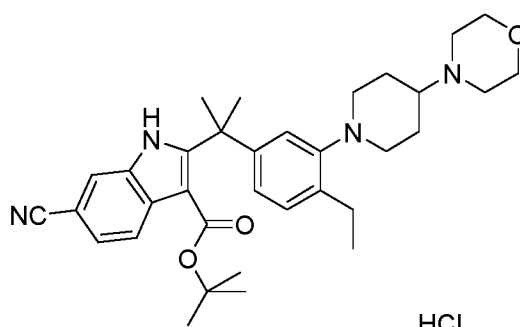
35 Se mezclaron la solución de THF (aproximadamente 160 ml) de 4-(4-etil-3-yodo-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoato de terc-butilo (IIIa) obtenida en el Paso 1, y 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (IVa, 54,3 g, 327 mmol), a lo cual se añadió THF (742 ml) adicionalmente, y la temperatura interna de la mezcla de reacción disminuyó a 5°C. Se añadió una solución acuosa de 8 mol/l de hidróxido de sodio (210 ml, 1680 mmol) a la mezcla de reacción de modo que la temperatura interna de la mezcla de reacción no excediera los 15°C, y el líquido se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió un ácido clorhídrico 6 mol/l (293 ml, 1758 mmol) y la capa acuosa se descargó después de elevar la temperatura interior de la mezcla de reacción a 25°C. Se añadió hidrosulfito de sodio (253,9 g, 1260 mmol) a la capa orgánica obtenida, y se añadió agua gota a gota (1000 ml) durante 30 minutos. Después de completar la adición a gotas, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura interior de 25°C durante 3 horas, y la capa acuosa se descargó después de que se añadiera MTBE (314 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica obtenida, a la cual se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (126 ml, 126 mmol), se agitó a 25°C durante 1 hora, y a esto se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l (293 ml, 293 mmol), luego la capa acuosa se descargó después de agitar. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico de 0,5 mol/l (419 ml, 209,5 mmol). La capa orgánica lavada se concentró hasta aproximadamente 160 ml, se añadió etanol (314 ml) a la misma, y se concentró nuevamente hasta 160 ml. La serie de operaciones se repitió dos veces, y se añadió etanol (1000 ml) a la mezcla concentrada obtenida, y la temperatura interna de la mezcla de reacción se calentó

a 60°C para disolver la mezcla. A esto se añadió agua (115 ml) durante 15 minutos, y luego el Compuesto VIa (524 mg) obtenido por el método de producción descrito en el documento WO 2010143664 se añadió como un cristal de siembra. Se confirmó la precipitación de cristales, y el líquido se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua gota a gota (230 ml) a la suspensión a la misma temperatura durante 2 horas, y luego la temperatura interior de la mezcla de reacción se redujo a 20°C en 4 horas. El líquido se agitó durante 1 hora después de enfriar, y se recogió un polvo húmedo por filtración. El polvo húmedo se lavó con una mezcla de disolventes de etanol y agua (etanol: agua = 10: 3, total 520 ml). El polvo húmedo se secó a presión reducida a la temperatura exterior de 50°C para obtener 95,96 g de 6-ciano-2-[1-(4-etil-3-yodo-fenil)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxilato de terc-butilo (VIa) se obtuvo en (rendimiento 74,2 %).

Pureza por HPLC: 99,52 %

Análisis de difracción de rayos X en polvo: el compuesto (VIa) exhibió un patrón como se muestra en la FIG. 1.

(3) Producción de clorhidrato de 6-ciano-2-[1-[4-etil-3-(4-morfolino-1-piperidil)fenil]-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxilato de terc-butilo (clorhidrato de VIIa) [Paso 3]



(VIIa Clorhidrato)

En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron dímico de cloruro de π -alilpaladio (0,453 g, 2,48 mmol) y S-Phos (1,02 g, 2,48 mmol) en THF (275 ml), y el interior del recipiente de reacción se purgó con nitrógeno. A la mezcla obtenida, 6-ciano-2-[1-(4-etil-3-yodo-fenil)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxilato de terc-butilo (VIa, 85 g, 165 mmol) producido en el Paso 2, se añadieron 4-(4-piperidinil)-morfolina (33,8 g, 198 mmol) y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (149 ml), y se purgó el interior del recipiente de reacción de nuevo con nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0°C, y se añadió NaHMDS (solución al 40 % de THF, 280 ml, 545 mmol) de modo que la temperatura de reacción no excediera los 20°C. Una vez completa la adición, la temperatura de reacción se fijó a 25°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadieron acetato de isopropilo (340 ml) y una solución acuosa de cloruro de amonio (15 %, 255 g), se calentó la temperatura de reacción a 50°C, y se agitó el líquido a la misma temperatura durante 1 hora. La capa acuosa se descargó, y la capa orgánica resultante se concentró a una temperatura exterior de 50°C bajo presión reducida hasta que la capa orgánica se concentró a aproximadamente 210 ml. Se añadió acetato de isopropilo (340 ml), luego el líquido se concentró a aproximadamente 210 ml bajo presión reducida a la misma temperatura, y el residuo se disolvió en acetona (255 ml). La solución se filtró con un papel filtro de poros de 1 μ m, y se añadió acetona (935 ml) al producto filtrado obtenido. Después de elevar la temperatura de la solución a 35°C, se añadió a gotas una solución mixta de una solución de etanol (21,3 ml) de clorhidrato de piridina (21 g, 182 mmol) y acetona (42,5 ml) durante 1 hora para cristalizar la sustancia objetivo. La suspensión resultante se enfrió a -4°C en 1 hora, y se filtró para obtener un polvo húmedo, que luego se lavó con acetona (425 ml). El polvo húmedo se secó a presión reducida a una temperatura exterior de 40°C para obtener clorhidrato de 6-ciano-2-[1-[4-etil-3-(4-morfolino-1-piperidil)fenil]-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxilato de terc-butilo (clorhidrato de VIIa) (rendimiento: 91 %).

Pureza por HPLC: 99,13 %

Contenido de acetona: 7,8 %

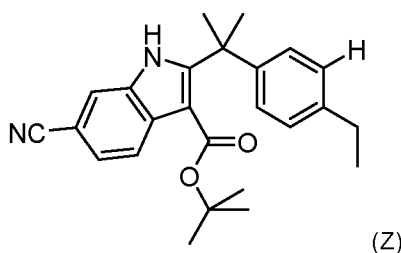
Análisis de difracción de rayos X en polvo: el compuesto (VIIa) exhibió patrones como se muestra en la FIG. 2, la FIG. 3, y la FIG. 4.

Ejemplo 2 Comparación en selectividad de reacción y velocidad de reacción entre los tipos de reactivo y disolvente

Usando la combinación de un disolvente y un catalizador que se muestra en la Tabla 1, y llevando a cabo el método descrito en el Ejemplo 1, se midieron los rendimientos de la sustancia objetivo (Compuesto (VIIa)) y la Impureza (Z).

La comparación en la selectividad de reacción y la velocidad de reacción entre los tipos de reactivo y disolvente se registra en la Tabla 1.

En este sentido, la Impureza (Z) es un compuesto que se muestra a continuación en el que el grupo yodo, es decir, un grupo saliente, se reemplaza con un átomo de hidrógeno.



[Tabla 1]

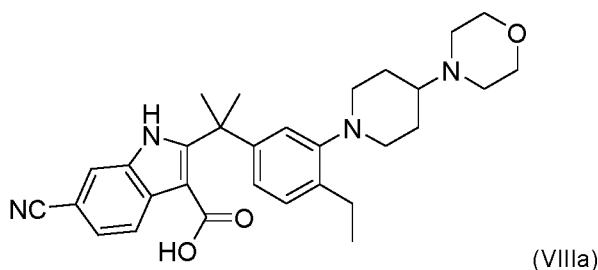
Disolvente	Catalizador	Selectividad (sustancia objetivo/impureza)	Velocidad de reacción
DME (SVHC)	CX-21	28	100 %
THF	PEPPSI—IPent	37	100 %
THF	S-Phos—Pd(Crotl)Cl	6	79 %
THF/DMI	S-Phos + [Pd(alil)Cl] ₂ (1:1)	30	100 %
THF	Xantphos + [Pd(alil)Cl] ₂	No calculado	39 %
THF	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	0	65 %

5 A partir de los resultados anteriores, ha quedado claro que al usar THF solo o un disolvente mixto de THF y DMI, junto con un catalizador predeterminado, en lugar de DME que es una sustancia extremadamente preocupante, la sustancia objetivo se puede obtener a un selectividad igual o incluso superior a un caso donde se usa DME.

10 Ejemplo 3

(1) Producción de ácido 6-ciano-2-[1-[4-etil-3-(4-morfolino-1-piperidil)fenil]-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico (VIIIa) [Paso 4]

15 A. Método de síntesis usando una mezcla de acetona y agua en un método de lavado de cristales



20 En una atmósfera de nitrógeno, se suspendió clorhidrato de 6-ciano-2-[1-[4-etil-3-(4-morfolino-1-piperidil)fenil]-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxilato de terc-butilo (VIIa, 80 g, 135 mmol) en TFE (400 ml), y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura interior de 25°C. Se añadió cloruro de trimetilsililo (24,9 g, 229 mmol) de modo que la temperatura de reacción no excediera los 30°C, y el líquido se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La temperatura de reacción se enfrió a 8°C, y se añadió acetona (320 ml) de modo que la temperatura interna de la mezcla de reacción no excediera los 12°C. A la solución obtenida, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l (241 ml)

25 de modo que la temperatura de reacción no excediera los 8°C, y después de la cristalización, se añadió una solución acuosa al 10 % de hidrógeno fosfato dipotásico (80 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y media. El sólido formado se filtró y se recogió como un polvo húmedo, y luego el polvo húmedo se lavó con una solución mixta de acetona y agua (acetona:agua = 1:1, total 320 ml). El polvo húmedo se secó a presión reducida a una temperatura exterior de 50°C para obtener ácido 6-ciano-2-[1-[4-etil-3-(4-morfolino-1-piperidil)fenil]-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico (VIIIa, 64,138 g) (rendimiento 91 %).

30

Pureza por HPLC: 99,71 %

Contenido de TFE: 1,7 %

Contenido de acetona: 1,3 %

35 Contenido de humedad: 0,4 %

B. Método de síntesis usando agua y acetona en un método de lavado de cristales

En una atmósfera de nitrógeno, se suspendió clorhidrato de 6-ciano-2-[1-[4-etil-3-(4-morfolino-1-piperidil)fenil]-1-metil-

etil]-1H-indol-3-carboxilato de terc-butilo (VIIa, 20 g, 34 mmol) en TFE (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de reacción de 25°C. Se añadió cloruro de trimetilsililo (6,2 g, 57 mmol) de modo que la temperatura de reacción no excediera los 30°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. La temperatura de reacción se redujo a 8°C, y se añadió acetona (80 ml) de modo que la temperatura de reacción no excediera los 12°C. A la solución obtenida, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l (61 ml) de modo que la temperatura de reacción no excediera los 12°C, y después de la cristalización, se añadió una solución acuosa al 10 % de hidrógeno fosfato dipotásico (20 g) a la mezcla de reacción, y el líquido se agitó a la misma temperatura durante una hora y media. El sólido formado se filtró y se recogió como un polvo húmedo, y luego el polvo húmedo se lavó con agua (80 ml) y además se lavó con acetona (80 ml). El polvo húmedo se secó a presión reducida a una temperatura exterior de 50°C para obtener ácido 6-ciano-2-[1-[4-etil-3-(4-morfolino-1-piperidil)fenil]-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico (VIIIa, 15,8 g) (rendimiento 93 %).

Pureza por HPLC: 99,76 %

Contenido de TFE: 1,6 %

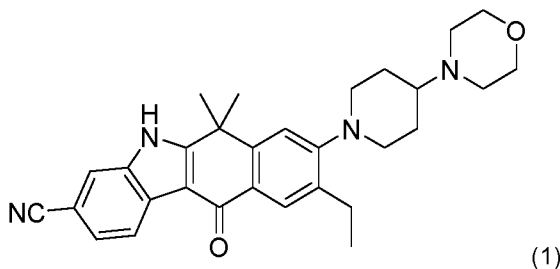
Contenido de acetona: 2,3 %

Contenido de humedad: 0,4 %

Análisis de difracción de rayos X en polvo: el compuesto (VIIIa) exhibió patrones como se muestra en la FIG. 5, la FIG. 6, y la FIG. 7.

(2) Producción de 9-etil-6,6-dimetil-8-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (1) [Paso 5]

A. Método de fabricación usando N,N'-diisopropilcarbodiimida



En una atmósfera de nitrógeno, se suspendió ácido 6-ciano-2-[1-[4-etil-3-(4-morfolino-1-piperidil)fenil]-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico (VIIIa, 50 g, 100 mmol) en acetona (500 ml), a lo cual se añadieron N,N'-diisopropilcarbodiimida (25,2 g, 200 mmol), y diisopropiletilamina (12,9 g, 100 mmol), y se calentó a una temperatura de reacción a 55°C o más. El líquido se agitó a la misma temperatura durante 4 horas, y después la temperatura de reacción se enfrió a 40°C. Los cristales precipitados en esta fase exhibieron el patrón que se muestra en la FIG. 8. Se puso metanol (450 ml) en la mezcla de reacción durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Los cristales precipitados en esta fase exhibieron el patrón que se muestra en la FIG. 9. Se añadió agua (200 ml) a la suspensión durante 30 minutos, y la suspensión se agitó a la misma temperatura durante 1 hora adicional. Los cristales precipitados en esta fase exhibieron el patrón que se muestra en la FIG. 10. Los cristales formados se filtraron y se recogieron como un polvo húmedo, y luego el polvo húmedo se lavó con una solución mixta de metanol y agua (metanol:agua = 12:5, total 425 ml). El polvo húmedo obtenido en esta fase mostró el patrón que se muestra en la FIG. 11. El polvo húmedo se secó bajo presión reducida a 50°C para formar 9-etil-6,6-dimetil-8-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto (1), 42,734 g)

(Rendimiento: 89 %).

Pureza por HPLC: 99,85 %

Contenido de humedad: 3,7 %

Análisis de difracción de rayos X en polvo: el Compuesto (1) obtenido por el método anterior exhibió un patrón como se muestra en la FIG. 12.

B. Método de fabricación utilizando clorofosfato de dietilo (1)

En una atmósfera de nitrógeno, se suspendió ácido 6-ciano-2-[1-[4-etil-3-(4-morfolino-1-piperidil)fenil]-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico (VIIIa, 1,0 g, 2,0 mmol) en THF (20 ml), a lo cual se añadieron clorofosfato de dietilo (1,155 ml, 8,0 mmol), y diisopropiletilamina (2,4 ml, 14,0 mmol), y se calentó a una temperatura de reacción a 68°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y la temperatura de reacción se enfrió a 40°C. Después de añadir metanol (7,5 ml) a la mezcla de reacción obtenida, la temperatura de reacción se enfrió a 35°C. Se añadió agua (12,5 ml) a la suspensión durante 1 hora, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 30°C de temperatura de reacción. El sólido obtenido se filtró y se recogió como un polvo húmedo, y luego se lavó con una solución mixta de metanol y agua (metanol:agua = 5:8,7, total 13,7 ml). El polvo húmedo se secó bajo presión reducida a 50°C para

formar 9-etil-6,6-dimetil-8-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto (1), 0,7225 g)

(Rendimiento: 75 %).

- 5 Pureza por HPLC: 99,87 %
Contenido de humedad: 3,8 %

C. Método de fabricación utilizando clorofosfato de dietilo (2)

- 10 En una atmósfera de nitrógeno, se suspendió ácido 6-ciano-2-[1-[4-etil-3-(4-morfolino-1-piperidil)fenil]-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico (VIIIa, 1,0 g, 2,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml), a lo cual se añadieron clorofosfato de dietilo (1,15 ml, 8,0 mmol), y diisopropiletilamina (2,4 ml, 14,0 mmol), y se calentó a una temperatura de reacción a 69°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y la temperatura de reacción se enfrió a 40°C. A esto se añadió, con posterioridad, metanol (7,5 ml) y luego la mezcla de reacción se enfrió a 35°C. Se añadió agua (12,5 ml)
- 15 a la suspensión obtenida durante 1 hora, y la suspensión se agitó durante 1 hora a 30°C de temperatura de reacción. El sólido obtenido se filtró y se recogió como un polvo húmedo, y luego se lavó con una solución mixta de metanol y agua (metanol:agua = 5:8,7, total 13,7 ml). El polvo húmedo se secó bajo presión reducida a 50°C para formar 9-etil-6,6-dimetil-8-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto (1), 0,8107 g) (Rendimiento: 84 %).

- 20 Pureza por HPLC: 99,5 %
Contenido de humedad: 3,8 %

D. Método de fabricación utilizando anhídrido acético (1) - solo como referencia

- 25 En una atmósfera de nitrógeno, se suspendió ácido 6-ciano-2-[1-[4-etil-3-(4-morfolino-1-piperidil)fenil]-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico (VIIIa, 1,0 g, 2,0 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (15 ml), a lo cual se añadieron anhídrido acético (0,75 ml, 8,0 mmol), y diisopropiletilamina (2,4 ml, 14,0 mmol), y se calentó a una temperatura de reacción a 80°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 6 horas, y la temperatura de reacción se enfrió a 40°C.
- 30 A esto se añadió, con posterioridad, metanol (4,5 ml), luego la mezcla de reacción se enfrió a 35°C. Se añadió agua (4,5 ml) a la suspensión obtenida durante 0,5 horas, y la suspensión se agitó durante 1 hora a 10°C o menos de temperatura de reacción. El sólido obtenido se filtró y se recogió como un polvo húmedo, y luego se lavó con una solución mixta de metanol y agua (metanol:agua = 5:8,7, total 13,7 ml). El polvo húmedo se secó bajo presión reducida a 40°C para formar 9-etil-6,6-dimetil-8-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto (1), 0,673 g) (Rendimiento: 70 %).
- 35 Pureza por HPLC: 99,77 %

E. Método de fabricación utilizando anhídrido acético (2) - solo como referencia

- 40 La misma operación se realizó usando N,N-dimetilacetamida como disolvente en lugar de 2-metiltetrahidrofurano usado en D, para obtener el Compuesto (1)
- (Rendimiento: 85 %).
- 45 Pureza por HPLC: 99,8 %

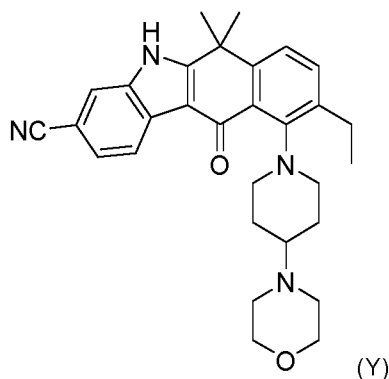
Ejemplo 4

Comparación en cuanto a selectividad y rendimiento de la reacción de ciclación entre los tipos de reactivo y disolvente

- 50 Usando la combinación de un reactivo y un disolvente que se muestra en la Tabla 1, y llevando a cabo el método descrito en el Ejemplo 3, se midió la relación de producción entre la sustancia objetivo (Compuesto (I)) y la Impureza (Y). La relación de producción entre la sustancia objetivo (Compuesto (I)) y la Impureza (Y) (selectividad de la reacción de ciclación) se determinó usando un sistema LC-10 fabricado por Shimadzu Corporation, y basado en las áreas de los picos de un análisis de HPLC de una mezcla de reacción usando una columna SunFire (4,6 mm ID × 50 mm). El análisis por HPLC se realizó usando un método de gradiente lineal usando una solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,05 % (A), y una solución de acetonitrilo al 0,05 % de ácido trifluoroacético (B) (Tabla 3, caudal 1 ml/min), y el cálculo se realizó en base a áreas de picos de absorción a 230 nm. El tiempo de retención para cada compuesto fue de aproximadamente 6,8 minutos para la sustancia objetivo (Compuesto (1)), y aproximadamente 3,8 minutos para la Impureza (Y).
- 55

- 60 La comparación en cuanto a selectividad y rendimiento de la reacción de ciclación entre los respectivos tipos de reactivo y disolvente se muestra en la Tabla 2.

- 65 En este sentido, la Impureza (Y) es el siguiente compuesto, que se cicla mediante una reacción de tipo Friedel-Crafts en una posición de sustitución diferente de la de la sustancia objetivo (Compuesto (1)).



[Tabla 2]

Disolvente	Reactivo	Selectividad de la sustancia objetivo (Compuesto (1)) / Impureza (Y)	Rendimiento de la sustancia objetivo
DMA	Anhídrido acético	47	85 %
2-MeTHF:	Anhídrido acético	14	70 %
THF	Dietil clorofosfato	490	75 %
Acetonitrilo	Dietil clorofosfato	300 o más	84 %
Acetona	DIC	200	89 %

A partir de los resultados anteriores, ha quedado claro que con respecto a la selectividad de la sustancia objetivo, la selectividad de reacción mejora significativamente usando clorofosfato de dietilo, o N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) en lugar de anhídrido acético. Además, ha quedado claro que el rendimiento de la sustancia objetivo mejora en gran medida usando una combinación de N,N'-diisopropil carbodiimida y acetona.

[Tabla 3]

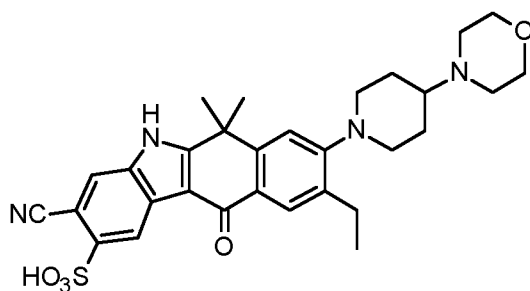
Tiempo (min)	Tasa A	Tasa B
0	85 %	15 %
16-17	0 %	100 %
Tasa A: Porcentaje de la solución acuosa al 0,05 % de solución de ácido trifluoroacético basada en la tasa de flujo total		
Tasa B: Porcentaje de la solución de acetonitrilo al 0,05 % de solución de ácido trifluoroacético basada en la tasa de flujo total		

Ejemplo 5 Producción de clorhidrato de 9-etil-6,6-dimetil-8-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (clorhidrato del Compuesto (1)) [Paso 6]

En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 2-butanona (350 ml), agua (122,5 ml) y ácido acético (105 ml) a 9-etil-6,6-dimetil-8-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto (1), 35 g, 72,5 mmol), y la disolución se llevó a cabo a una temperatura externa de 35°C. Esta solución se añadió gota a gota en un líquido de mezcla de ácido clorhídrico 2 mol/l (70 ml) y etanol (350 ml) calentado a una temperatura interna de 60°C, mientras se mantenía la temperatura del líquido de mezcla a 60°C. Además, se añadió gota a gota un disolvente mixto de 2-butanona (70 ml), agua (24,5 ml) y ácido acético (21 ml) mientras se mantenía la temperatura del líquido de la mezcla a 60°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y luego se enfrió a la temperatura interior de la mezcla de reacción de 20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y el sólido formado se recogió por filtración, y el polvo húmedo obtenido se lavó con etanol (350 ml). El polvo húmedo se secó bajo presión reducida a una temperatura exterior de 40°C para formar clorhidrato de clorhidrato de 9-etil-6,6-dimetil-8-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (Compuesto (1), 31,15 g) (Rendimiento: 82,8 %). Pureza por HPLC: 99,95 %

Impureza (X) formada en el proceso de fabricación del Compuesto (1) clorhidrato a partir del Compuesto la

Ácido 3-ciano-9-etil-6,6-dimetil-8- (4-morfolino-1-piperidil)-11-oxo-5H-benzo[b]carbazol-2-sulfónico

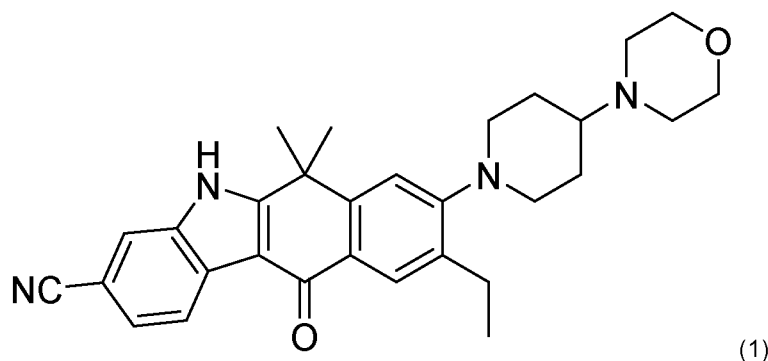


5 RMN de ^1H (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 1,28 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,53-1,69 (2H, m) 1,75 (6H, s), 1,92 (2H, d, $J = 11,5\text{ Hz}$), 2,28-2,39 (1H, m), 2,50-2,82 (8H, m), 3,22 (2H, d, $J = 11,5\text{ Hz}$), 3,57-3,64 (4H, m), 7,33 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,70 (1H, s), 12,65 (1H, s a).

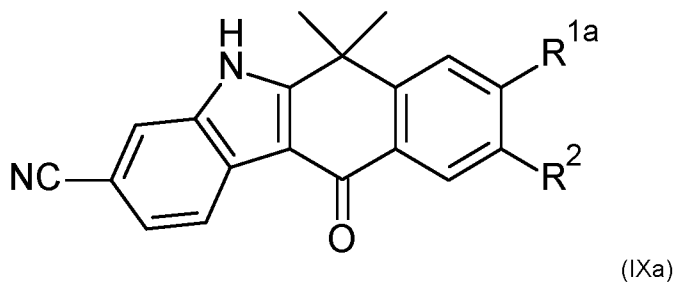
10 De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un método para fabricar el Compuesto (1) con un alto rendimiento, en el que no se usa un disolvente de interés con respecto a la carga ambiental y la salud de los trabajadores, y que está constituido por un proceso que exhibe alta robustez y larga durabilidad en la fabricación de un fármaco debido al fácil control de las impurezas.

REIVINDICACIONES

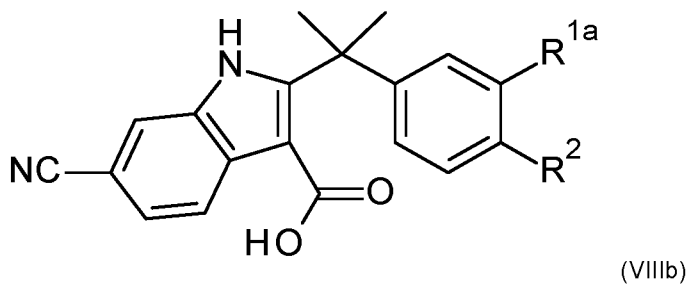
1. Un método para fabricar el Compuesto (1):



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo; comprendiendo dicho método un paso de fabricación de un compuesto representado por la Fórmula IXa:



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, tratando un compuesto representado por la Fórmula VIIIb:

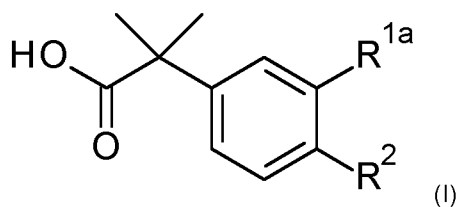


en donde R^{1a} representa un grupo saliente, o un grupo amino cíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido; y R² representa un grupo alquilo C₁-C₆, con un agente de condensación en un disolvente seleccionado de diclorometano, 1,4-dioxano, 2-metiltetrahydrofurano, 2-butanona, terc-butil metil éter, acetato de etilo, acetato de isopropilo, dimetil sulfóxido, tetrahydrofurano, acetona, y acetonitrilo, y en donde el agente de condensación es N,N'-diisopropilcarbodiimida o dietilclorofosfato.

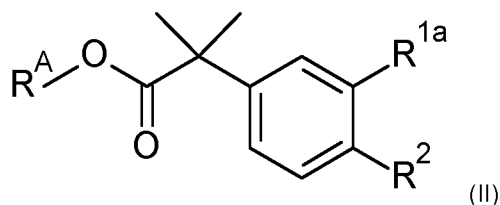
20

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además cualquiera de los siguientes:

(1) Paso 1a: un paso de hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula I:

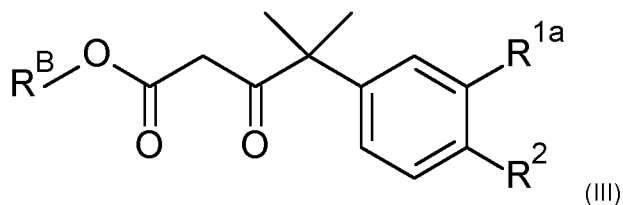


en donde R^{1a} y R^2 son como se han definido anteriormente,
en presencia de un ácido para producir un compuesto representado por la Fórmula II:



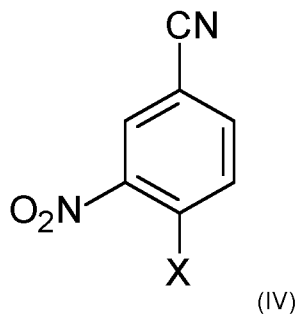
en donde R^{1a} y R^2 son como se han definido anteriormente; y R^A representa un grupo alquilo C_1-C_6 ;

(2) Paso 1b: un paso de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula II con una base y $AcOR^B$ para producir un compuesto representado por la Fórmula III:

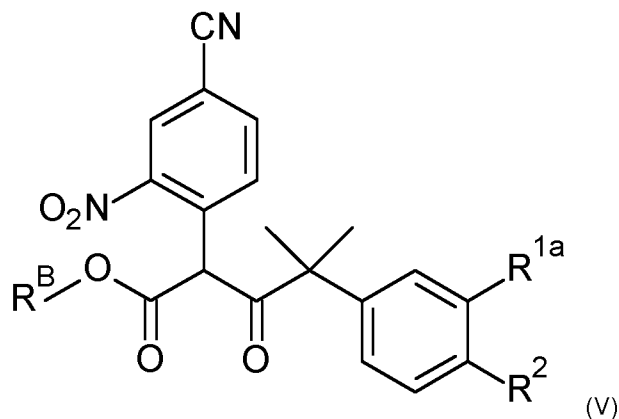


en donde R^{1a} y R^2 son como se han definido anteriormente, y R^B representa un grupo alquilo C_1-C_6 ;

(3) Paso 2a: un paso de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula III con un compuesto representado por la Fórmula IV y una base:

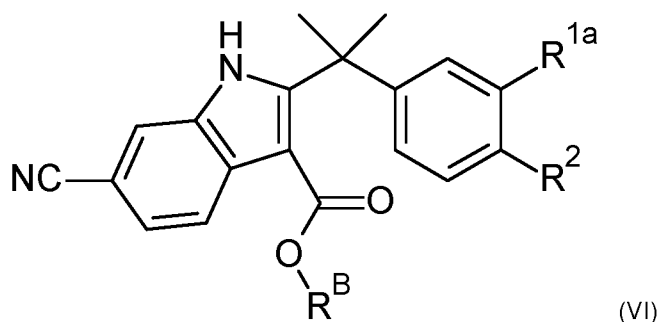


en donde X representa un grupo saliente,
para producir un compuesto representado por la Fórmula V:



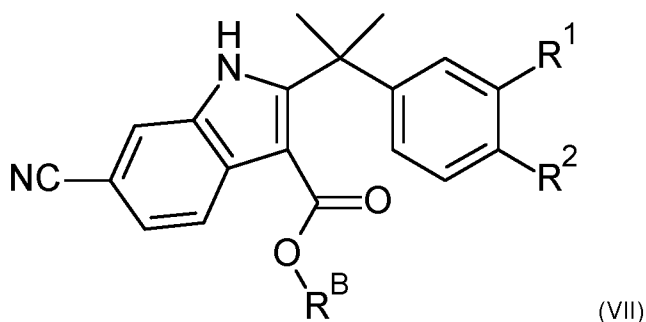
en donde R^{1a} , R^2 , y R^B son como se han definido anteriormente;

(4) Paso 2b-c: un paso de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula V con un agente reductor para producir un compuesto representado por la Fórmula VI:



en donde R^{1a} , R^2 , y R^B son como se han definido anteriormente;

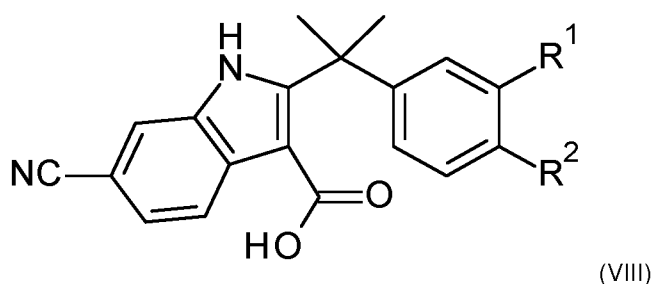
- 5 (5) Paso 3: un paso de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula VI en presencia de un catalizador de paladio con una amina cíclica saturada de 6 miembros opcionalmente sustituida para producir un compuesto representado por la Fórmula VII:



10 en donde R^1 representa un grupo amino cíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido; y R^2 y R^B son como se han definido anteriormente,

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de cualquiera de ellos; y

- 15 (6) Paso 4: un paso de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula VII con un ácido para producir un compuesto representado por la Fórmula VIII:



20 en donde R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el disolvente se selecciona de tetrahidrofurano, acetona, y acetonitrilo.

25 4. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el ácido en (1) es cloruro de acetilo.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la base en (2) es hexametildisilazida de litio o hexametildisilazida de sodio.

30 6. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^B en (2) es un grupo terc-butilo.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el grupo saliente en (3) es un grupo flúor o un grupo cloro.

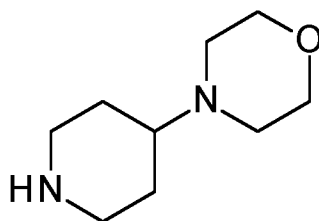
8. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la base en (3) es hidróxido de sodio, fosfato de potasio,

carbonato de potasio, o carbonato de cesio, y el disolvente de reacción es tetrahidrofurano.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el agente reductor en (4) es hidrosulfito de sodio.

5 10. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el catalizador de paladio en (5) es una combinación de dímero de cloruro de II-alilpaladio y 2',6'-dimetoxi-2- (diciclohexilfosfino)bifenilo (S-Phos), PEPPSI-IPent, o S-Phos Pd(crotil)Cl; y la reacción en el paso 3 se lleva a cabo en un disolvente mixto de tetrahidrofurano y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona.

10 11. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la amina cíclica saturada de 6 miembros opcionalmente sustituida en (5) está representada por la siguiente Fórmula:



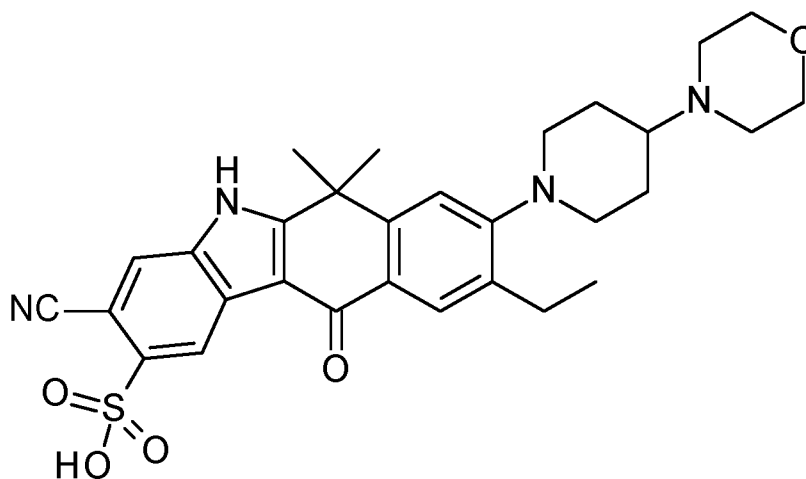
y R^{1a} es un grupo yodo, o un grupo bromo.

15 12. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el ácido en (6) es cloruro de trimetilsililo, o 2,2,2-trifluoroetanol.

20 13. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el Compuesto (1) es un clorhidrato.

14. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el Compuesto (1) es un clorhidrato, y distinto del Compuesto (1), un compuesto representado por la Fórmula X es producido al 0,08 % o menos basado en el peso del clorhidrato del Compuesto (1).

25



(X)

Fig. 1

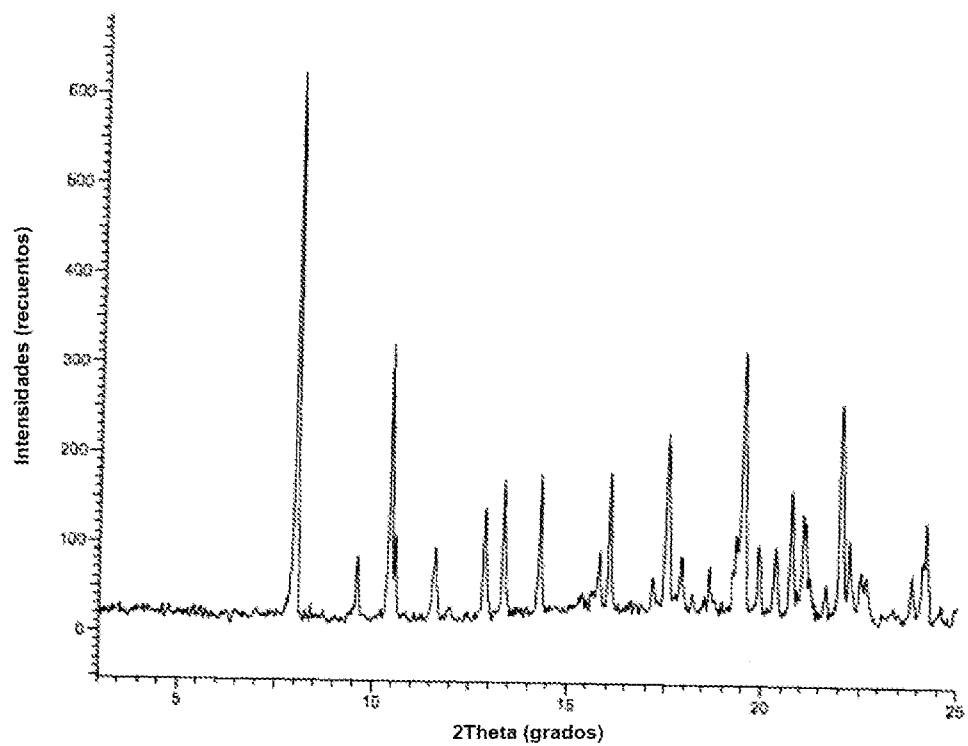


Fig. 2

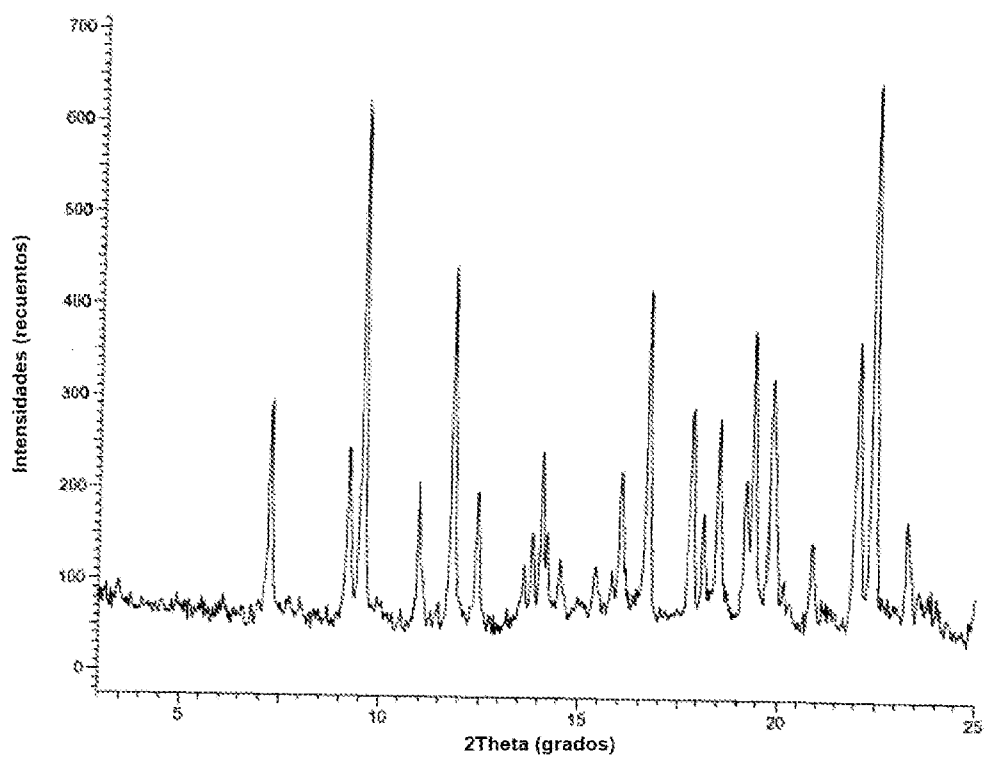


Fig. 3

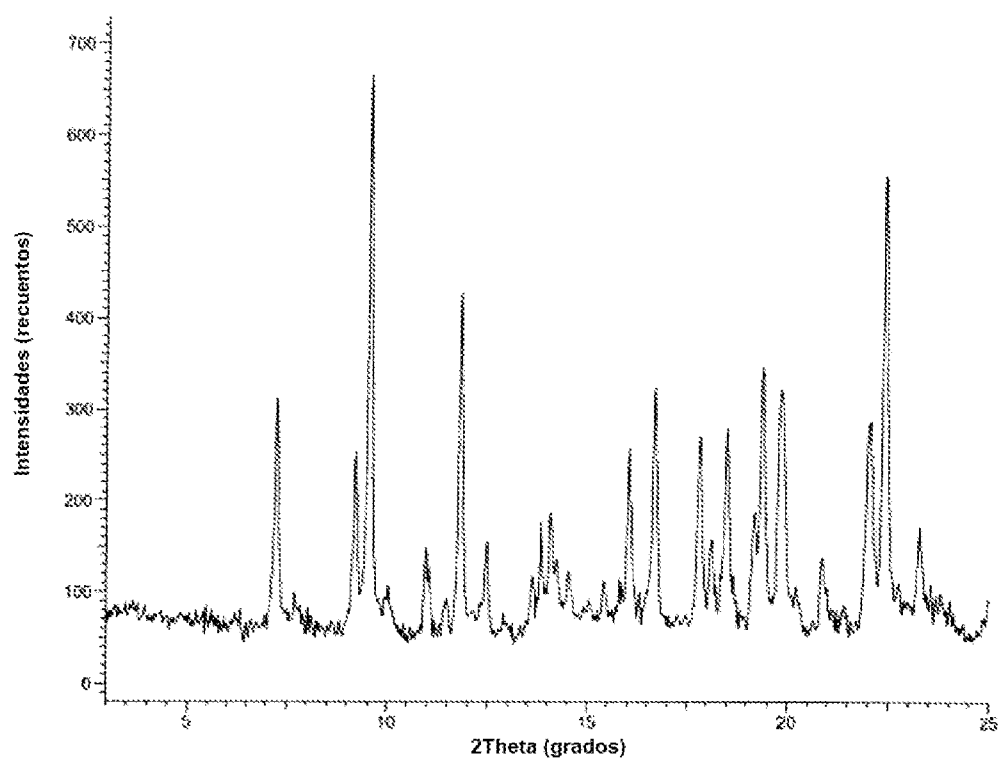


Fig. 4

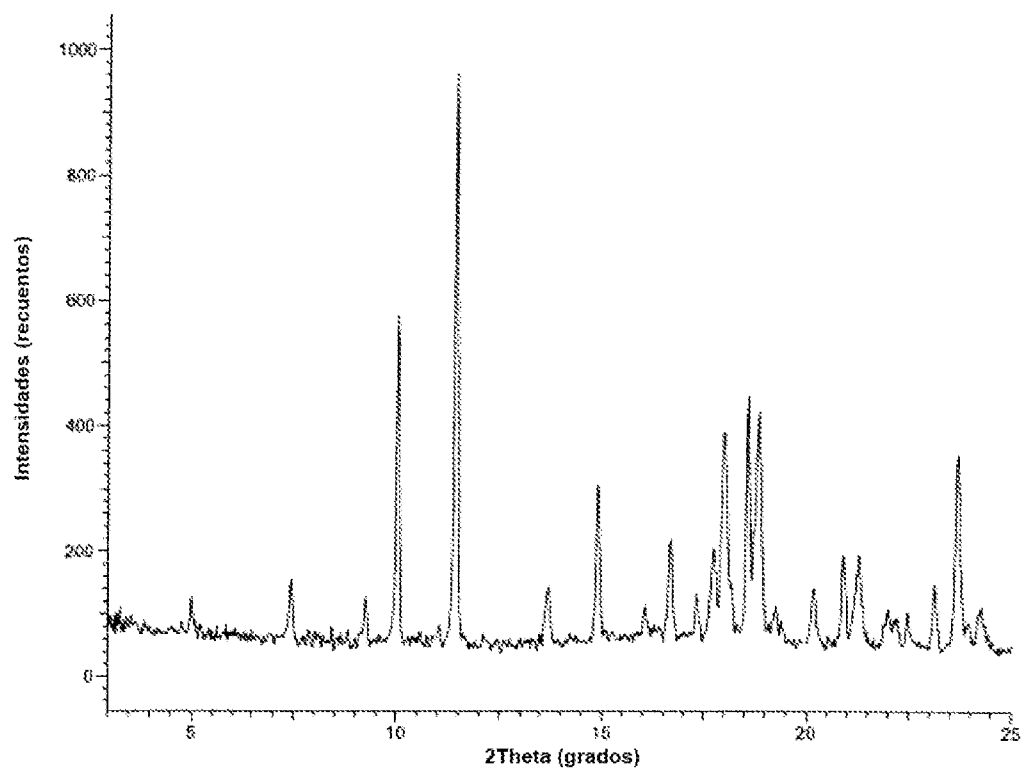


Fig. 5

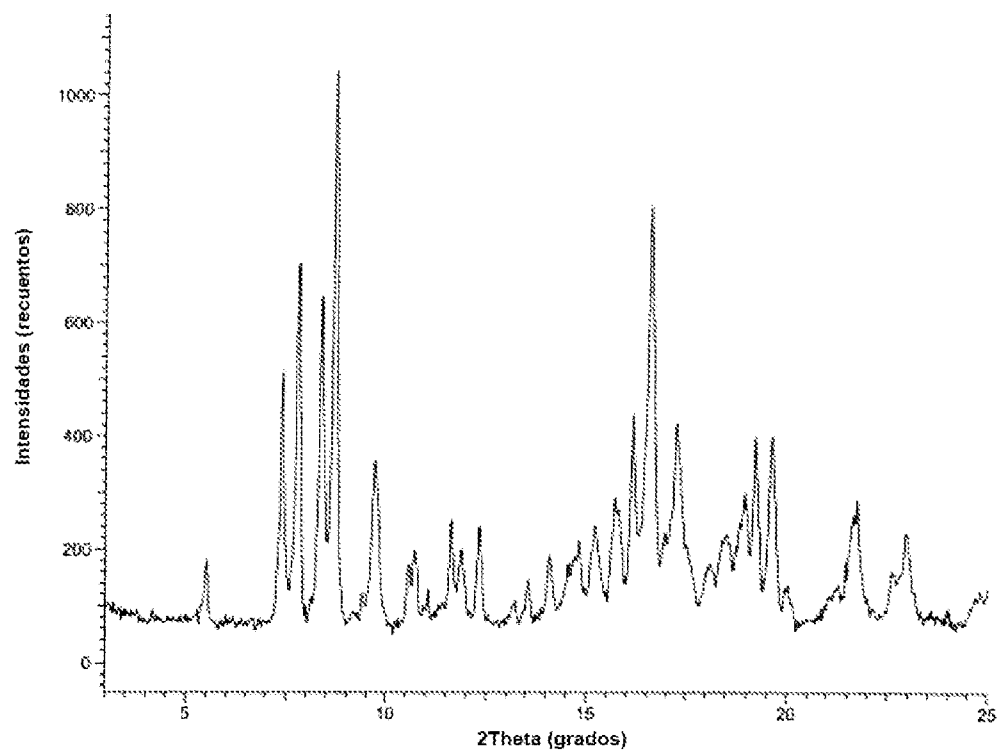


Fig. 6

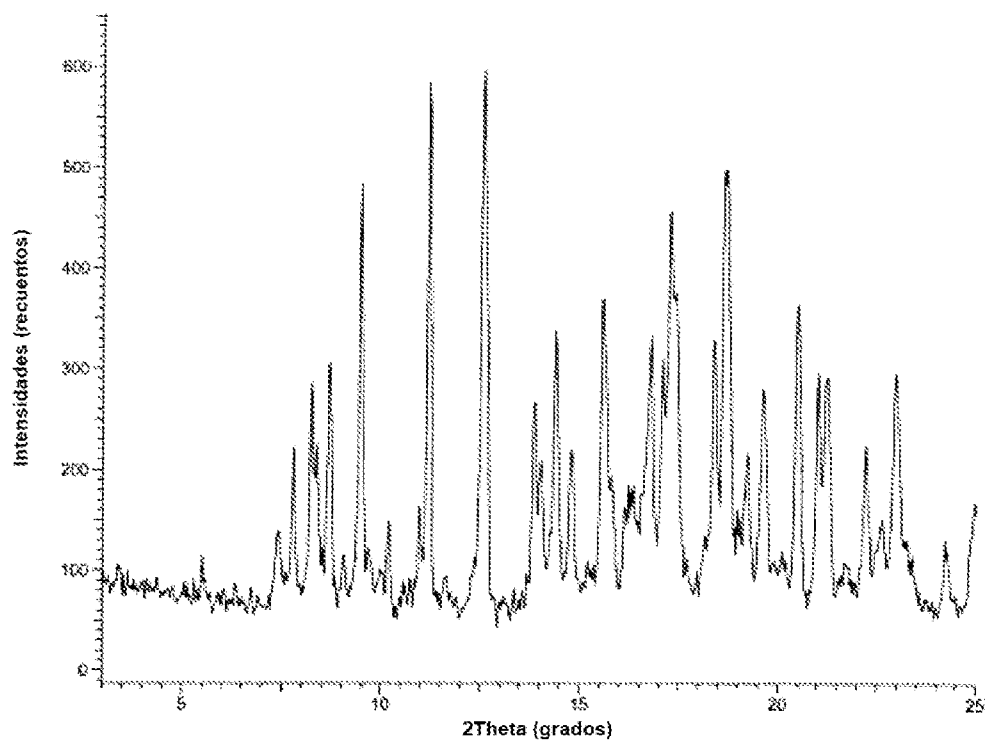


Fig. 7

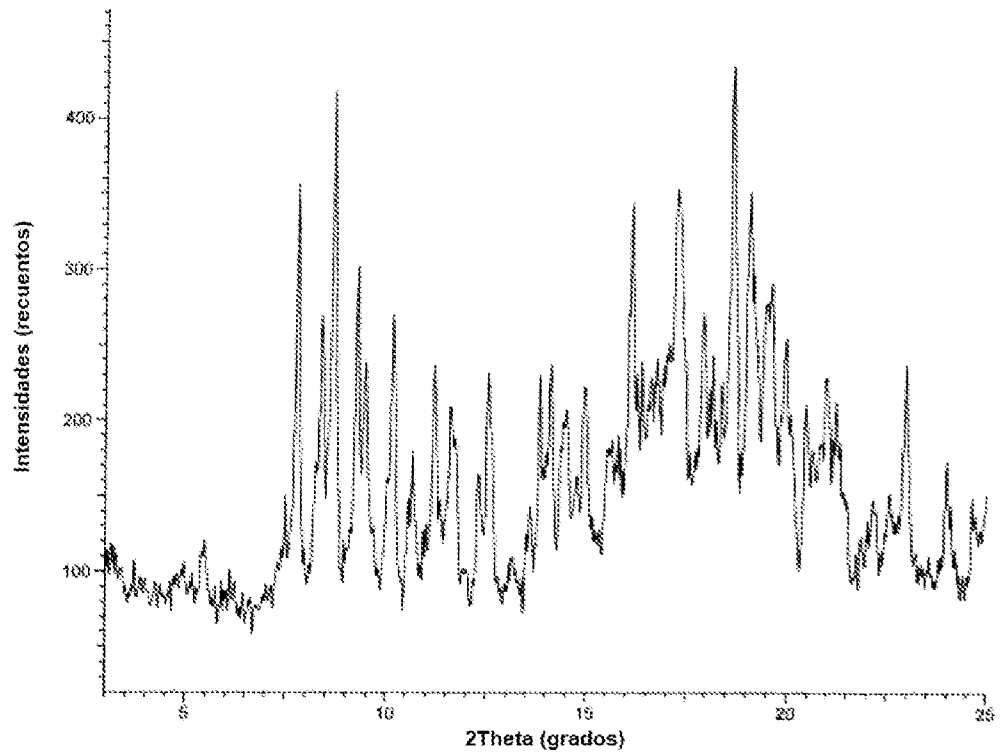


Fig. 8

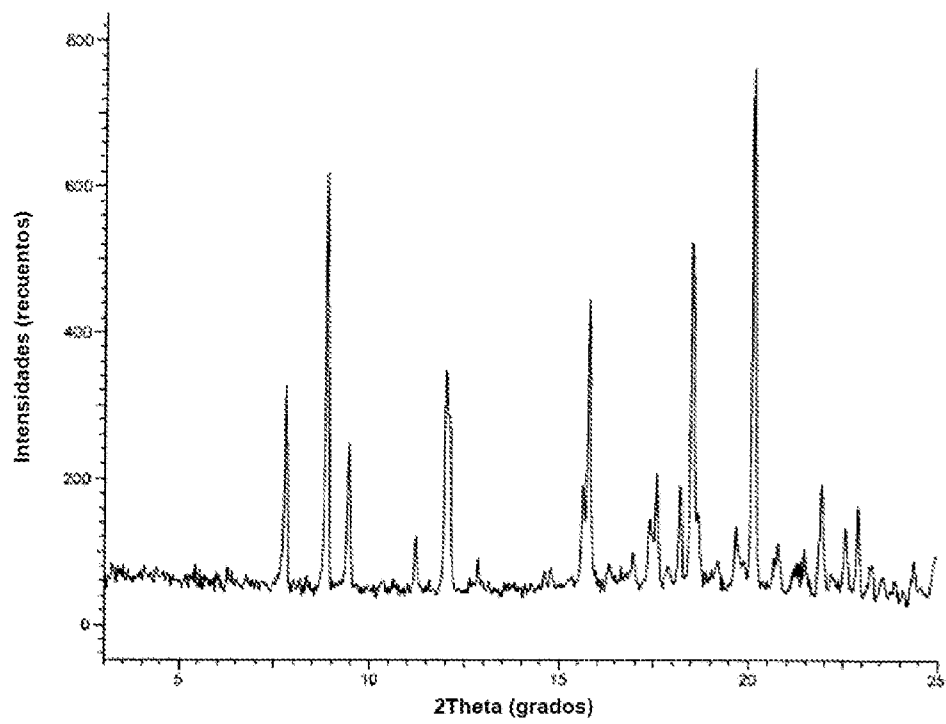


Fig. 9

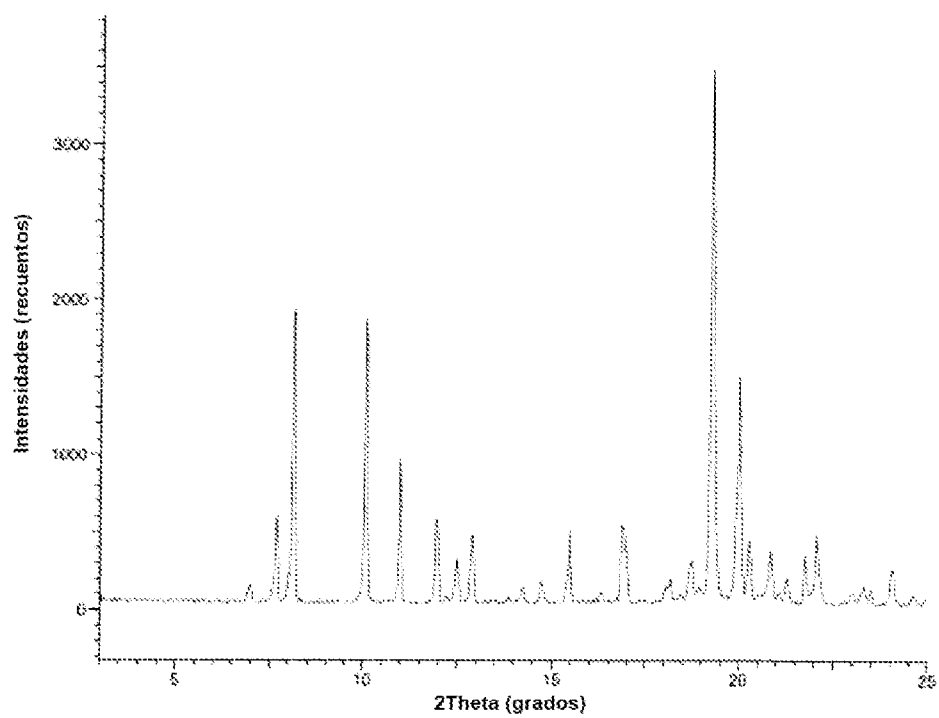


Fig. 10

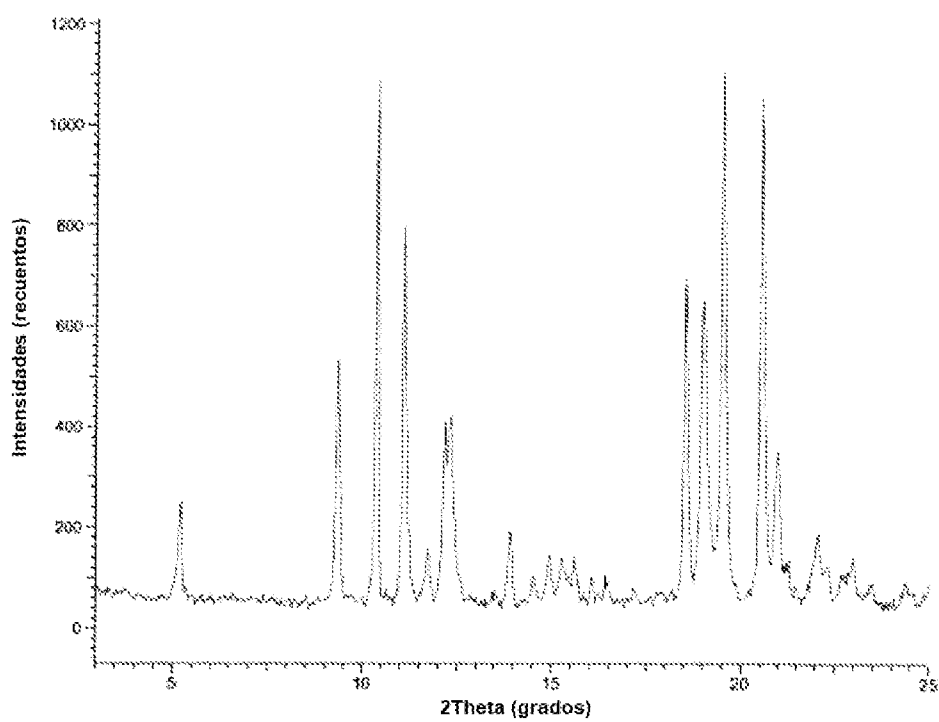


Fig. 11

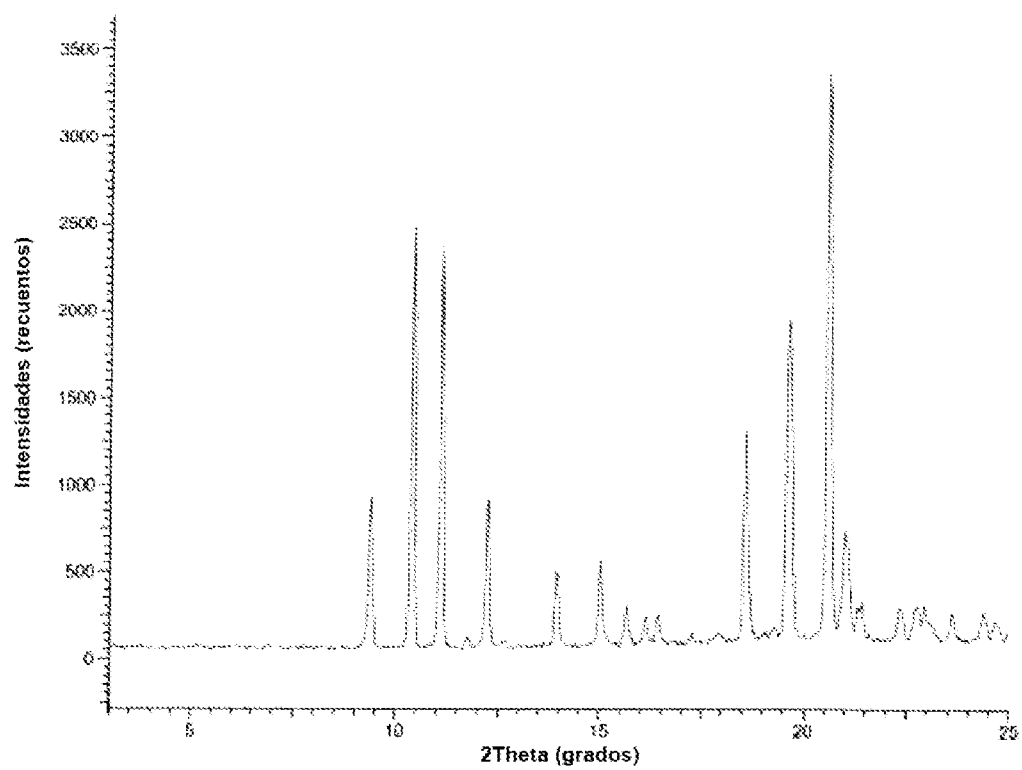


Fig. 12

