

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2012.10.19	(73) Titular(es): SIENA BIOTECH S.P.A.	
(30) Prioridade(s): 2011.10.20 EP 11185959	VIA BANCHI DI SOTTO, 34 53100 SIENA	IT
(43) Data de publicação do pedido: 2014.08.27	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2016.05.04 152/2016	ENRICA DIODATO	IT
	KATIA MARCUCCI	IT
	RUSSELL THOMAS	IT
	PAUL WIEDENAU	IT
	MARTIN RETTIG	DE
	(74) Mandatário:	
	MARIA MANUEL RAMOS LUCAS	
	AVENIDA LUÍSA TODI Nº. 33 - 1º B 2900-460 SETÚBAL	PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CLORIDRATO DE 6-CLORO- 2,3,4,9-TETRA-HIDRO-1H-CARBAZOLE-1-CARBOXAMIDA E SEUS INTERMEDIÁRIOS**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A UM NOVO PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CLORIDRATO DE RAC-6-CLORO-2,3,4,9-TETRA-HIDRO-1HCARBAZOL- 1-CARBOXAMIDA (I) ATRAVÉS DA CONVERSÃO DE UMA 3- BROMO-2-OXO- ALQUILO ÉSTER DO ÁCIDO CICLO-HEXANO CARBOXÍLICO (I'-A) EM 2,3,4,9-TETRA-HIDRO-1H-CARBAZOL-1- CARBOXÍLICO 6-CLORO-ÉSTER ALQUÍLIO DE ÁCIDO (I'-B), QUE POR SUA VEZ É PROCESSADO PARA SE OBTER O PRODUTO FINAL (I).

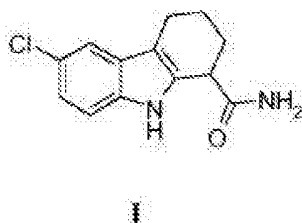
Resumo

A invenção refere-se a um novo processo para a preparação de cloridrato de rac-6-Cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-1-carboxamida (I) através da conversão de uma 3-bromo-2-oxo- alquilo éster do ácido ciclo-hexano carboxílico (I'-a) em 2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-1-carboxílico 6-cloro-éster alquílio de ácido (I'-b), que por sua vez é processado para se obter o produto final (I).

Descrição

Processo para a preparação de cloridrato de 6-Cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazole-1-carboxamida e seus intermediários.

A presente invenção refere-se a um novo processo para a preparação de cloridrato de rac-6-Cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazole-1-carboxamida (I) na forma polimórfica farmaceuticamente aceitável e de seus intermediários.



ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O composto 6-Cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-1-carboxamida (I) é conhecido a partir da WO2005026112 por possuir actividade anti Sirt1, e, como tal, útil na preparação de medicamentos para quaisquer condição que possa beneficiar da inibição de Sirt1. Estes não limitando incluem cancro, doenças metabólicas, tais como a síndrome metabólico, diabetes do tipo I ou diabetes do tipo II, obesidade, dislipidaemia, hiperlipemia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, condições neuro degenerativas que são causadas, pelo menos em parte, através da agregação de poli glutamina, tais como a doença de Huntington's, spinalbulbar atrofia muscular (doença de SBMA ou Kennedy) atrofia dentatorubro palidoluisiana (DRPLA), ataxia espinocerebelar 1 (SCA1), ataxia espinocerebelar 2 (SCA2), doença de

Machado-Joseph (DMJ;SCA3), ataxia espinocerebelar 6 (SCA6), ataxia espinocerebelar 7 (SCA7) e ataxia espinocerebelar 12 (SCA12).

O Composto (I) pode ser isolado, de acordo com o método de preparação, sob a forma cristalina A, B ou na forma amorfa.

A forma A é um solvente livre (Fig. 1), não higroscópica (2 Fig.) forma que pode ser obtida por cristalização a partir de isopropanol ou por concentração à temperatura ambiente a partir de diversos solventes próticos polares, tais como metanol, etanol, isopropanol ou água, assim como a partir de acetato de etilo. A forma A é caracterizada por:

- Um padrão de difração de raios X mostrado na Fig. 3 com picos proeminentes como definidos na tabela 1 abaixo:

Tabela 1

$^{\circ}2\theta$	d espaço (Å)	Intensidade (%)
11.37+-0.20	7.783+-0.139	69
13.26+-0.20	6.677+-0.102	31
16.50+-0.20	5.373+-0.065	27
17.76+-0.20	4.994+-0.056	19
22.02+-0.20	4.037+-0.037	29
22.7+-0.20	3.905+-0.034	100
24.18+-0.20	3.681+-0.030	29
24.54+-0.20	3.628+-0.029	71

- Um espectro de absorção IR apresentado na Fig. 4 com picos característicos expressos em cm^{-1} a cerca de 3448, 3307, 3277, 1649, 1306 e 772

- Um espectro de Raman mostrado na Fig. 5 com picos característicos expressos em cm^{-1} a cerca de 3450, 3050, 1649, 1616, 1476, 1307, 1194, 901, 831, 323 e 197.

(O termo aproximadamente significa, neste contexto, que os valores podem variar, por exemplo por até $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$)

- Um ponto de cerca de 183°C de fusão

Forma B (curvas TGA e DSC na Fig. 6) é uma forma não higroscópica (Fig. 7) que pode ser obtida por evaporação à temperatura ambiente a partir de acetona ou MEK (metil etil cetona), ou uma mistura de solventes que contem acetona ou MEK.

Forma B é caracterizada por:

Um padrão de difração de raios X mostrado na Fig. 8 tendo picos proeminentes, tal como estabelecidos na tabela 2 abaixo.

Tabela 2

2θ	d espaço (Å)	Intensidade (%)
10.86 ± 0.20	8.147 ± 0.152	90
14.73 ± 0.20	6.014 ± 0.082	18
15.42 ± 0.20	5.746 ± 0.075	35
17.19 ± 0.20	5.159 ± 0.060	67
17.91 ± 0.20	4.953 ± 0.055	51
21.27 ± 0.20	4.177 ± 0.039	28
21.69 ± 0.20	4.097 ± 0.038	25
22.50 ± 0.20	3.952 ± 0.035	18
24.18 ± 0.20	3.681 ± 0.030	15
25.50 ± 0.20	3.493 ± 0.027	100

- Um espectro de absorção infravermelho apresentado na Fig. 9 com picos característicos expressos em cm^{-1} a cerca de 3389, 1683, 1405 e 1313

- Um espectro de Raman mostrados na Fig. 10 tendo picos

característicos expressos em cm^{-1} a cerca de 1712, 1623, 1485, 1313, 1163, 843, 339 e 212.

(O termo aproximadamente significa, neste contexto, que os valores podem variar, por exemplo por até $\pm 4\text{cm}^{-1}$)

- Um ponto de fusão de cerca de 165°C

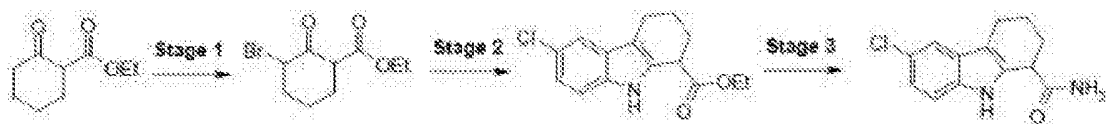
A forma amorfa de (I) é caracterizada pela falta de picos de difração de raios-X acentuada no seu padrão de XRPD (Fig. 11) e pode ser obtida por cryogrinding.

A forma amorfa pode ser facilmente convertida para a forma A ou na forma B. Isto pode ser conseguido por formação de suspensão espessa em etanol ou acetona, para formas A e B, respetivamente. Por sua vez, a forma B pode ser facilmente convertida na forma A. Isto pode ser conseguido por formação de suspensão espessa da forma B em água a várias temperaturas.

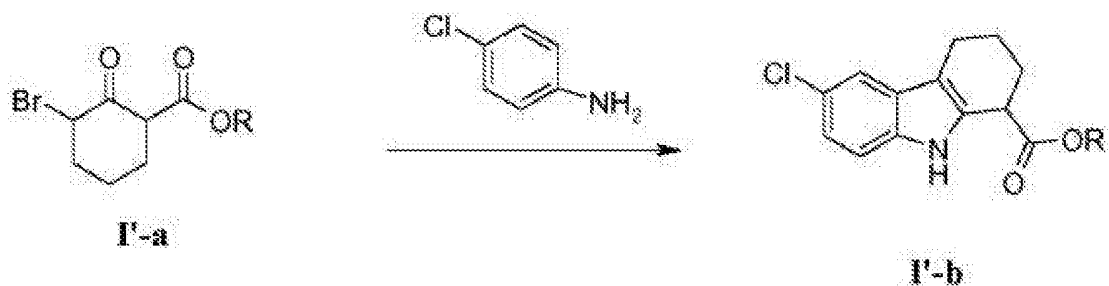
A forma A é não higroscópica (Fig. 2), estável ao longo do tempo e é adequada para utilização em composições farmacêuticas.

A forma A pode ser adequadamente formulada em várias preparações farmacêuticamente aceitáveis, que são de preferência para administração oral.

Um método de três passos para a preparação de (I) é descrito no documento WO 2005/072408 A e em J. Med. Chem., (2005), vol. 48, p. 8045-8054.



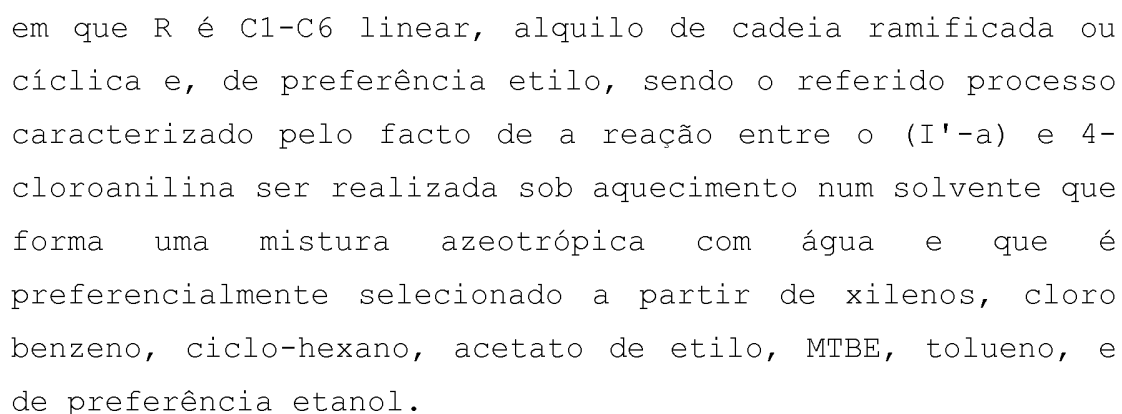
Este método, contudo, não é passível de produção em grande escala. Uma desvantagem do método conhecido é a necessidade de purificação cromatográfica de intermediários. Outra desvantagem é a utilização de éter de etilo como solvente na primeira etapa, que é perigoso em escala técnica. Outro importante fator de limitação é a presença de um segundo passo altamente exotérmico, o que é incompatível com os requisitos de segurança da produção em larga escala. Particularmente, a fase 2 do processo revelado na Napper et al, em que um composto de fórmula I'-a em que R é um acetato convertido num composto da fórmula geral I-b' usando reagentes não solventes, que envolve um exotérmico incontrolável que torna o processo inseguro numa escala técnica.



DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um processo para a obtenção do composto (I), que evita as desvantagens da técnica anterior e que é aplicável convenientemente a uma escala técnica.

Assim, numa primeira forma de realização da invenção proporciona um processo para a preparação do intermediário (I'-b) de acordo com o seguinte esquema:



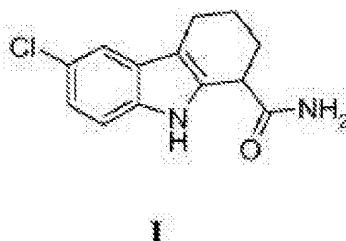
6/18

alcançados através da realização de, pelo menos, duas destilações azeotrópicas da mistura da reação.

Assim, numa forma de realização preferida, o processo para a preparação do composto (I'-b), como acima definido compreende ainda a remoção da água a partir da mistura da reação por destilação azeotrópica.

Também se determinou que a purificação cromatográfica de (I'-b) pode ser evitada se o produto em bruto for cristalizado a partir de um solvente a apoiar tal como ciclo-hexano. Por conseguinte, numa outra forma de realização preferida, a mistura em bruto contendo o composto (I'-b), obtido pelo processo do invento é cristalizado a partir de um solvente apolar, preferido a partir de ciclo-hexano (ver exemplos 3 e 4).

Numa outra forma de realização da invenção, o intermediário (I'-b) é convertido no composto (I):



por reação com amónia num solvente adequado. O químico especializado pode facilmente substituir este passo por um processo de dois passos envolvendo a reação entre (I'-b) e o derivado de amina adequadamente protegido, seguido por desproteção desta amina a fim de se obter (I).

A escolha do solvente em que a execução do passo de conversão (I'-b) → (I) influencia o rendimento da reação.

Determinámos que este passo não deve ser realizado utilizando água como solvente, porque parte do éster (I'-b), converte-se no seu equivalente de ácido livre. Solventes adequados nos quais a realização da reação em particular são o etanol e o metanol, sendo este último preferido pelo facto de, a reação estar concluída em tempos mais curtos. Quando se utiliza metanol, a amónia pode ser adicionada pura ou como uma solução metanólica, sendo o primeiro os preferidos (Exemplos 5 e 6).

Composto (I) pode ser ainda processado por:

- a) removendo qualquer amoníaco que não reagiu a partir da mistura reacional
- b) precipitação do composto a partir da mistura reacional
- c) re-cristalizar o precipitado a partir de um solvente adequado de modo a obter o composto da fórmula (I) na forma cristalina A.

O passo a) pode ser realizado por meio de evaporação sob pressão e/ou de aquecimento reduzido e/ou purgando-se a mistura da reação com um gás inerte.

O passo b) pode ser realizado por adição de água à mistura da reação.

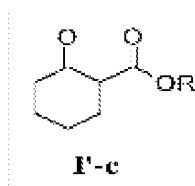
Os solventes adequados na etapa c) são acetato de etilo, água, metanol, etanol e isopropanol, com o isopropanol a ser preferido.

Deve-se desejar obter o formulário GMP grau A, ele pode ser preferível para executar duas ou mais cristalizações subsequentes. Foi determinado que o material de GMP-grau

pode ser obtido depois de apenas duas recristalizações se o precipitado em bruto resultante do passo b) for cristalizado a partir de MEK/ciclo-hexano antes de realizar o passo c) (exemplo 7).

Assim, o processo da invenção não requer a purificação cromatográfica do produto final e permite obter (I) na forma cristalina A.

O composto de partida (I'-a) pode ser obtido por reação de quantidades equimolares de bromo e um composto de fórmula I'-c, a 0-5°C em DCM:



Alternativamente, o composto (I-a') é obtido por adição lenta, sob agitação, de bromo gasoso para um solvente-livre de quantidade equimolar do composto (I'-c), a 0-10°C.

De qualquer forma, o uso do solvente de éter etílico, o que é perigoso numa escala técnica, é evitado, e o impacto ambiental é reduzido pela eliminação da quantidade de resíduos de solventes clorados.

A invenção será ainda mais ilustrada pelos seguintes exemplos e figuras anexas.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

FIG. 1: DSC (superior) e TGA (inferior) curvas de forma A

FIG. 2: Espectro de absorção-dessorção de forma A
FIG. 3: Espectro de XPRD da forma A
FIG. 4: Espectro de IR da forma A
FIG. 5: Espectro de Raman da forma A
Fig.6: DSC (superior) e TGA (inferior) curvas de forma B isoladas a partir de acetona.
FIG. 7: Espectro de absorção-dessorção de forma B
FIG. 8: espectro de XPRD da Forma B
FIG. 9: Espectro de IR da forma B
FIG. 10: Espectro de Raman da forma B
FIG. 11: Espectro de XPRD da forma amorfa

EXEMPLOS

Exemplo 1: Fase 1 procedimento ((I'-c) $\rightarrow$ (I'-a)) envolvendo DCM como solvente

Etilo-2-ciclohexanona-carboxilato de etilo (2kg, 11,75 mol) e DCM (6L) foram carregados para um reator encamisado de 20 L e arrefeceu-se a 0-5°C. O bromo (1877.8g, 11.75 mol, 1 equiv) foi bombeado em mais de 2,5 horas, mantendo a temperatura da reação a 0-5°C. A solução da reação foi então mantida a 0-5°C durante mais 2 horas antes da amostragem. (GC área%:1.7% de etil1-2-ciclo-hexanona-carboxilato, 76,4% 3-bromo-2-oxo-ciclo-hexanocarboxílico éster etílico do ácido).

A reação foi extinta com água (5L), permitindo que a exotermia tome a temperatura de 20-25°C. A camada orgânica (fundo, nebuloso amarelo, 10,78kg) foi separada da forma da camada aquosa transparente e incolor (5,97kg). A camada orgânica foi lavada com solução sat. solução de bicarbonato de sódio (4 kg) e, em seguida, foram separados (orgânicos (10,43 kg) e aquosa (4,2 kg)). A camada orgânica foi

evaporada num óleo sob pressão reduzida e etanol (2L) carregada. O etanol foi então removido por destilação a pressão reduzida para dar um óleo cor de laranja (2950,9 g).

Rendimento do produto bruto = 100,8%

Pureza (GC área%) = ceto éster 2,4%, 6,6% unkn (9.6min), 89,6% de éster etílico do ácido 3-bromo-2-oxo-ciclohexanocarboxílico.

Exemplo 2: Estágio procedimento 1 sem solvente

Etil-2-ciclohexanona-carboxilato de etilo (497kg), é arrefecida até 0°C e o bromo é adicionado ao longo de 9h com agitação, mantendo a temperatura a 0°±10°C. Após a adição completa, a mistura é agitada a 0°C durante 4h (teor de material de partida 2,8% por GC), em seguida, é aquecida até 20°C e nitrogénio de azoto borbulha através da mistura reacional para eliminar o gás HBr. Em seguida, a mistura reacional é agitada por mais 25h a 5°C (teor de HBr 0,8% por titulação). Éster etílico do ácido 3-bromo-2-oxociclohexanocarboxílico é martelado fora e armazenado a 0 °C antes de ser utilizado como tal no passo subsequente.

Rendimento de produto em bruto: 730.4 kg (100%)

Pureza (determinado por ¹H-RMN, com 3,4-dimetoxibenzeno como padrão standard interno). 87% w/w.

Exemplo 3: estágio 2 procedimento ((I'-a) → (I'-b)) sem destilação azeotrópica intermediária

4-cloroanilina (2.473,5 g, 19,39 mol, 2,1 equiv) e etanol (13.8L) foram carregados para um reator revestido de 20L e aqueceu-se ao refluxo (80°C). O éster etílico do ácido 3-bromo-2-oxo-ciclo-hexanocarboxílico (2300 g, 9.23 mol, 1.0 equiv) foi adicionado ao longo de ~3 hrs mantendo o refluxo (foi retirada uma amostra: 338.3 g, 2.2% de rendimento). A reação foi mantida ao refluxo e foi considerada completa após 56 horas (HPLC área%: 2.9% intermediários, 88.7% de 6-cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazole-1-carboxílico de ácido etil éster).

O solvente foi removido por destilação mantendo a temperatura abaixo de 50°C. O ciclo-hexano (10.58L) e a água (4.6L) foram adicionados ao resíduo e a mistura foi aquecida até 50-55°C. A camada aquosa roxo escura foi separada da camada orgânica castanha escuro. A camada orgânica foi lavada com 2M HCl (3x4.6L) a 50-55°C e amostras da camada orgânica para determinar o teor da anilina (não detectado por LCMS, o espectro de <1% wrt 6-cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-1-carboxílico de éster de ácido etílico). A camada orgânica foi lavada com solução sat. solução de cloreto de sódio (1x4.6L) seguido de solução sat. solução de bicarbonato de sódio (1x4.6L) e finalmente água (1x4.6L) a 50-55°C. A solução castanha escura foi em seguida seca por remoção azeotrópica de água (KF = 0.02% especificação <0,5%). A solução foi então arrefecida a 15°C e em seguida isolada por filtração. O bolo do filtro foi lavado com ciclo hexano frio (15°C) e o produto verde húmido foi seco a 50°C durante 16 horas. O acetato de 6-cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-1-carboxílico éster sólido foi isolado como um sólido cristalino verde (1636 g).

Wt = 1636 g, rendimento = 63,8% Pureza LCMS (210nm) = 99,4%, HPLC (215 nm) = 97,6%.

Exemplo 4: Estágio 2 procedimento com duas destilações azeotrópicas intermediárias

Uma solução de 4-cloroanilina (266 kg) em EtOH (1425 l) foi aquecida até ao refluxo (76°C) e 3-bromo-2-oxo-ciclohexanocarboxílico éster de ácido de etilo (240 kg) foi adicionado ao longo de 1h 40min, enquanto se agita à temperatura de refluxo (76 a 80°C). O refluxo (80°C) foi mantido durante 5h, em seguida EtOH (200 l) foi adicionado, e o solvente (200 l) foi removido por destilação. Em seguida EtOH (140 l) foi adicionado seguido por remoção por destilação do solvente (140 l). A mistura da reação foi então aquecida a refluxo durante mais 17h, após o que o solvente (1,400 l) é removido por destilação à pressão reduzida de 60±65°C.

Em seguida, o ciclo-hexano (1,122 l) é adicionado com agitação a 45-59°C. à solução de ciclo-hexano, agitou-se a 52-59°C e, depois água (482 l) foi adicionado. A fase foi separada, e a fase aquosa é descartada. A fase orgânica (mantida a 54-58°C) é então lavada cinco vezes com uma mistura de água (184 l) e o cone do ácido clorídrico HCl (48 l), é seguido por lavagem com água (240 l), bicarbonato de sódio (25 kg) em água (250 l) em solução, finalmente, água (480 l).

Em seguida, mais ciclo-hexano (453 l) é adicionado para uma solução quente (55-57°C), seguida de evaporação do solvente (453 l) para remover azeotropicamente a água. Em seguida, a mistura reacional é arrefecida gradualmente a 40°C ao longo de 2h, a 10°C ao longo de 2h e mantida a 5 - 10°C durante

1.5h para cristalizar 6-cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol éster etílico-1-carboxílico. Após centrifugação, o sólido é re-cristalizado uma vez mais a partir do ciclohexano (731 l), centrifugou-se num tambor sem secagem adicional para utilização no passo subsequente. Rendimento: 183 kg. LOD (determinado pela amostra de laboratório): 10%, rendimento = 70,8%, Pureza (HPLC): 99,4%.

Exemplo 5: Fase 3 procedimento ((I'-b) → (I)), utilizando amónia em solução metanólica

6-cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-1-carboxílico éster etílico do ácido e do amoníaco em metanol (7N) foram introduzidos na autoclave 3 litros e aqueceu-se a 60-65°C (uma pressão de 2,3 bar foi atingida). A mistura de reação foi então mantida a esta temperatura durante 48 horas e depois arrefecida a 20-25°C e amostrada para conclusão. A reação foi considerada completa (LCMS (210 nm, área%): metílico do ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-1-carboxílico éster 1,4%, 6-cloro-2,3, amida do ácido 96,7%: HPLC (215 nm, área%): 0,6%, ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-1-carboxílico éster etílico do ácido 0,3%, 6-cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-1-amida de ácido carboxílico de 97,8%). A solução reacional foi transferida para um reator de flange de 3L e azoto foi borbulhado através da solução através de um tubo de pulverização, durante 3 horas. Durante este processo, o produto precipitou-se para fora da solução. A mistura foi então aquecida a refluxo e o metanol (505 ml) foi removido por destilação à pressão atmosférica (destilação começou a 42°C cabeça T/46°C pote T e foi terminada a 60°C cabeça T/63°C pote t). Água (270 ml) foi então adicionada lentamente ao longo de 15 minutos, mantendo a temperatura da reação a refluxo (o produto precipitou durante a adição). A mistura

foi arrefecida até 0-5°C e mantida a esta temperatura durante 1 hora. O produto foi isolado por filtração e o bolo de filtração húmido foi lavado a frio (5°C) de metanol /água 1:1 (120 ml). O crude 6-cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-1-carboxílico em bruto foi isolado como um sólido cristalino cinzento húmido (305,59 g).

PM = 305,59 g, Str = 75,6% (tendo em conta LOD), Rendimento = 231,02 g (86%).

O produto em bruto 6-cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-1-carboxílico húmido (305,59 g. 231,02 g 100%) foi aquecida ao refluxo (82°C, o produto dissolve-se a ~ 74 °C) em 2-propanol (1975.2 g). 2-propanol (200 ml) foi removido por destilação à pressão atmosférica e a solução foi arrefecida até ~ 60°C. A solução foi então semeada e o produto cristalizado. A mistura foi então mantida a 60°C durante 1 hora e depois lentamente arrefecida a 0-5°C. A mistura foi mantida a esta temperatura durante 1 hora. O produto foi isolado por filtração e o bolo de filtração húmido foi lavado com frio (5°C) IPA (250 ml). O sólido húmido foi então seco durante 16 horas a 60°C para dar um sólido cristalino esbranquiçado (189,95 g).

PM = 189.95 g (82.2% por cristalização, 70.7% de amida de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-1-carboxílico em geral).

Pureza

LCMS (210nm) = 100%

HPLC (215nm) = 100%

Teor de humidade (por KF) = 0.05%

LOD = 0.5%

Exemplo 6: estágio 3 procedimento usando amônio puro

Uma solução de 6-cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-1-carboxílico de éster de ácido etílico (183 kg) em MeOH (850 l) num reator de pressão foi arrefecido a $5\pm 5^{\circ}\text{C}$, e amônia (328 kg) foi adicionada ao longo de 4 h enquanto se agitava a $5\pm 5^{\circ}\text{C}$. Em seguida, a temperatura foi aumentada para $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ (4 bar de pressão interna) e mantida a esta temperatura durante 47 horas (verificação por HPLC: não s.m. esquerda).

A solução foi arrefecida a $0 - 10^{\circ}\text{C}$, filtrada para um reator de não-pressão e aquecida a $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ ao longo de 4 horas e mantida a esta temperatura durante mais de 12 h para gás de saída do excesso de amônia. Após tratamento com carvão (8 kg) a 60°C , a filtração, após lavagem com MeOH (150 l) e a evaporação do solvente (300 l), água (200 l) é adicionado e a mistura é arrefecida para $3\pm 3^{\circ}\text{C}$ para precipitar 6-cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-1-carboxílico do produto de ácido de amida. O sólido foi centrifugado e martelado para fora para a recristalização subsequente. Rendimento: 142 kg. Com um LOD = 16% o que corresponde a 119 kg de material seco (81,3% da teoria).

Este material, dissolvido em metil etil cetona em (407 kg) é aquecido a refluxo, e ciclo-hexano é adicionado a $68-77^{\circ}\text{C}$ ao longo de 15 min. A mistura é agitada a 68°C durante 1,5 h, em seguida, é arrefecida até 0°C ao longo de 2 h. O sólido é isolado por centrifugação (146 kg, molhado).

O sólido é suspenso em 2-propanol aqueceu-se ao refluxo 2 h 20 min (a dissolução completa), em seguida, foi arrefecida até $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ ao longo de 2,5 h e manteve-se a $0\pm 5^{\circ}\text{C}$. durante 1 h. O sólido é centrifugado e em seguida secou-se num

secador de vácuo (a 20-49°C, 28-86 mbar) para dar ao produto final (88,3 kg).

Exemplo 7: cristalização a partir de ciclo-hexano / MEK, seguido por recristalização a partir de isopropanol proporcionando uma maior pureza do que o material 2 de cristalizações subsequentes de isopropanol

As alíquotas do mesmo lote que se seguiu a partir do passo b) (reivindicação 8) foram cristalizadas duas vezes, tal como estabelecido na tabela abaixo:

Método	Material em bruto resultante do passo e)	Material recuperado após segunda cristalização	Rendimento de recuperação	Pureza (HPLC 230 nm)	4-cloro anilina (HPLC 221nm) residual
Ciclohexano/MEK depois isopropanol	60g	41.7g	81.8%	99.97%	<5ppm
Duas vezes isopropanol	20g	12.4g	99.91%	99.91%	26ppm

Lisboa, 26 de Julho de 2016

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo Titular tem como único objectivo ajudar o leitor e não forma parte do documento de patente europeia. Ainda que na sua elaboração se tenha tido o máximo cuidado, não se podem excluir erros ou omissões e a EPO não assume qualquer responsabilidade a este respeito.

Documentos de Patente citados na descrição

WO 2005026112 A

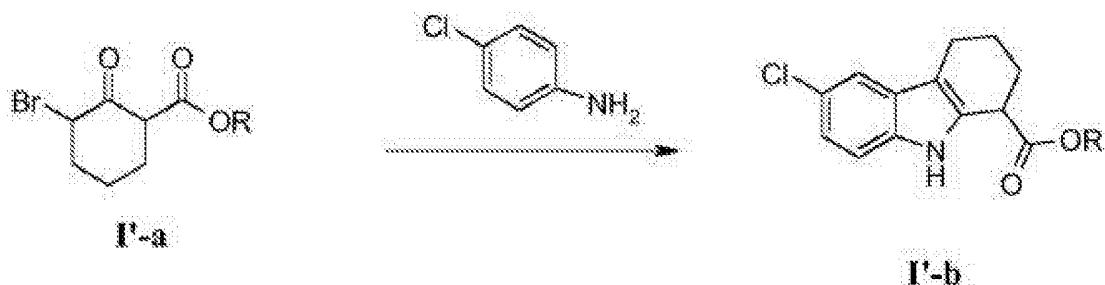
WO 2005072408 A

Literatura que não é patente citada na descrição

J. Med. Chem., 2005, vol. 48, 8045-8054

Reivindicações

1. Um processo para a preparação do composto (I'-b) de acordo com o seguinte esquema:



em que R é C₁-C₆ linear, alquilo de cadeia ramificada ou cíclica e, de preferência etilo, sendo o referido processo caracterizado pelo facto de a reação entre o (I'-a) e 4-cloroanilina ser realizada sob aquecimento num solvente que forma uma mistura azeotrópica com água.

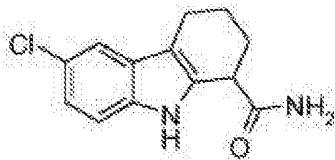
2. Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que o referido solvente é selecionado a partir de xilenos, cloro benzeno, ciclo-hexano, acetato de etilo, MTBE, tolueno, e de preferência etanol.

3. Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que a água que se seguiu a partir da referida reação é removida por destilação azeotrópica.

4. Um processo de acordo com as reivindicações 1-3, compreendendo ainda a cristalização do composto (I'-b) a partir de um solvente apolar.

5. Um processo de acordo com a reivindicação 4, em que o referido solvente apolar é ciclo-hexano.

6. Um processo para a preparação do composto (I)



I

que compreende a conversão do composto (I'-a) no composto (I'-b), tal como definido nas reivindicações 1-5, seguido por reação de (I 'b) com amoníaco.

7. Um processo de acordo com a reivindicação 6, em que a referida reação é realizada num solvente selecionado a partir de etanol e metanol.

8. Um processo de acordo com as reivindicações 6-7, em que o composto (I) é ainda processado por:

a) removendo qualquer amoníaco que não reagiu a partir da mistura de reação;

b) precipitar o composto (I) a partir da mistura de reação;

c) re-cristalizar o precipitado a partir de um solvente selecionado a partir de acetato de etilo, água, metanol, etanol e isopropanol, de modo a obter o composto (I) em forma cristalina A;

em que a referida forma cristalina A é caracterizada por:

- Um teste padrão de raios X de difração tendo picos proeminentes como estabelecidos na tabela abaixo:

espaço	2 θ	d	°	(Å)	Intensidade	(%)
11,37	6	0,20	7,783	6	0,139	69
13,26	6	0,20	6,677	6	0,102	31
16,50	6	0,20	5,373	6	0,065	27
17,76	6	0,20	4,994	6	0,056	19
22,02	6	0,20	4,037	6	0,037	29
22,77	6	0,20	3,905	6	0,034	100
24,18	6	0,20	3,681	6	0,030	29
24,54	6	0,20	3,628	6	0,029	71

- Um espectro de absorção de infravermelho com picos característicos expressos em cm^{-1} a 3448, 3307, 3277, 1649, 1306 e $772 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$;

- Um espectro de Raman com picos característicos expressos em cm^{-1} a 3450, 3050, 1649, 1616, 1476, 1307, 1194, 901, 831, 323 e $197 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$;

- Um ponto de cerca de 183°C de fusão.

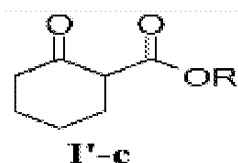
9. Um processo de acordo com a reivindicação 8, em que o passo a) é realizado por meio de evaporação sob pressão e/ou de aquecimento reduzido e/ou purgando-se a mistura de reação com um gás inerte.

10. Um processo de acordo com a reivindicação 8, em que o passo b) é realizado por adição de água à mistura da reação.

11. Um processo de acordo com a reivindicação 8, em que o solvente utilizado no passo c) é o isopropanol.

12. Um processo de acordo com a reivindicação 8 e 11, compreendendo ainda a cristalização do precipitado em bruto resultante do passo b) a partir de uma mistura solvente MEK /ciclo-hexano antes de realizar o passo c).

13. Um processo de acordo com as reivindicações 1 ou 6, em que o composto (I'-a) é obtido por reação de quantidades equimolares de bromo e um composto de fórmula (I'-c), a 0-5 °C em DCM:



14. Um processo de acordo com as reivindicações 1 ou 6, em que o composto (I-A ') é obtido por adição lenta, sob agitação de bromo gasoso a uma quantidade equimolar-solvente livre do composto (I'-c), tal como definido na reivindicação 13, a 0-10°C.

Lisboa, 26 de Julho de 2016

FIGURA 1

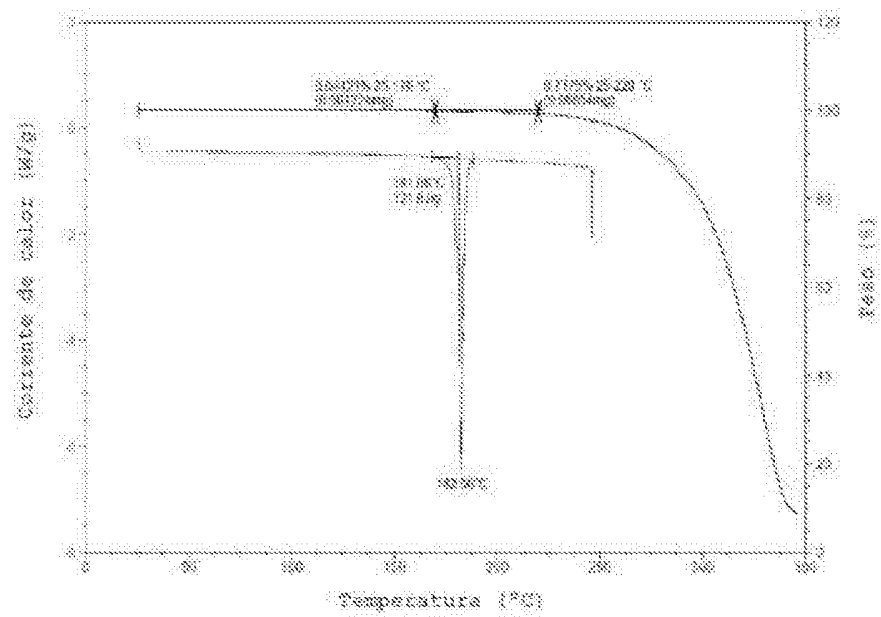


FIGURA 2

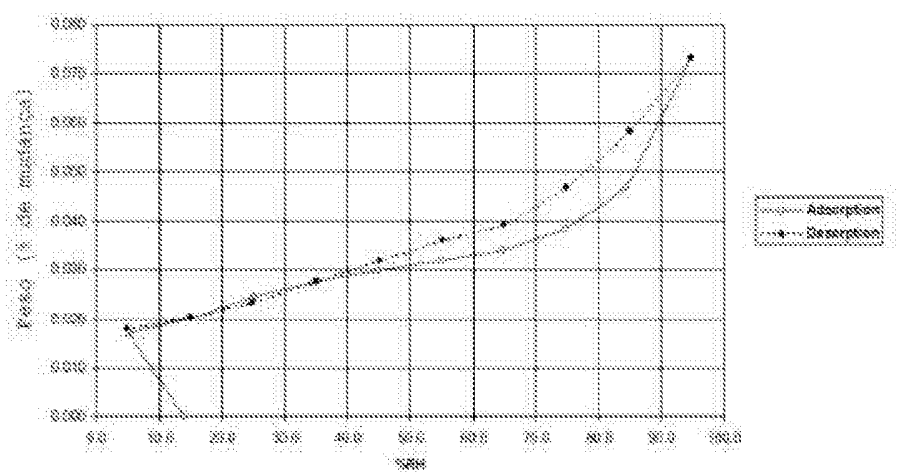


FIGURA 3

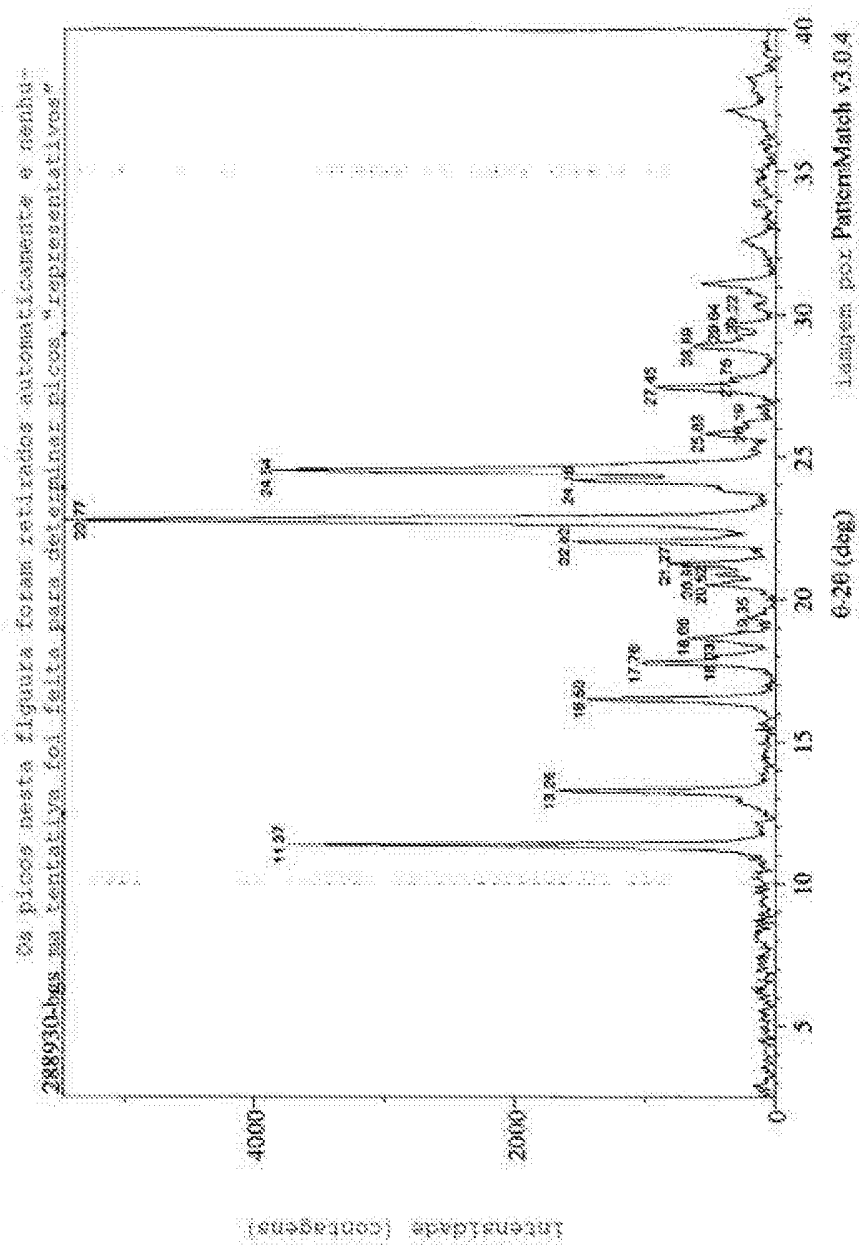


Figura 4

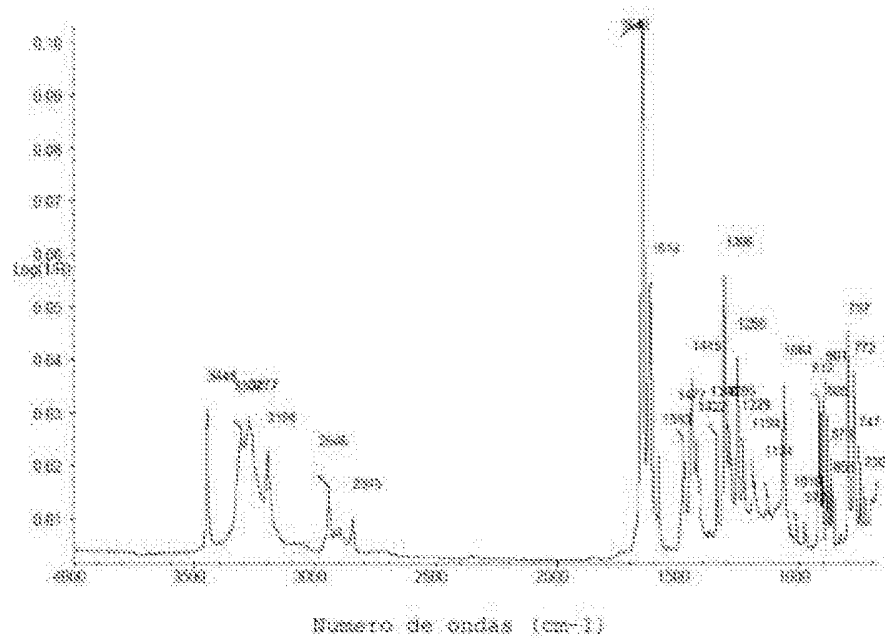


Figura 5

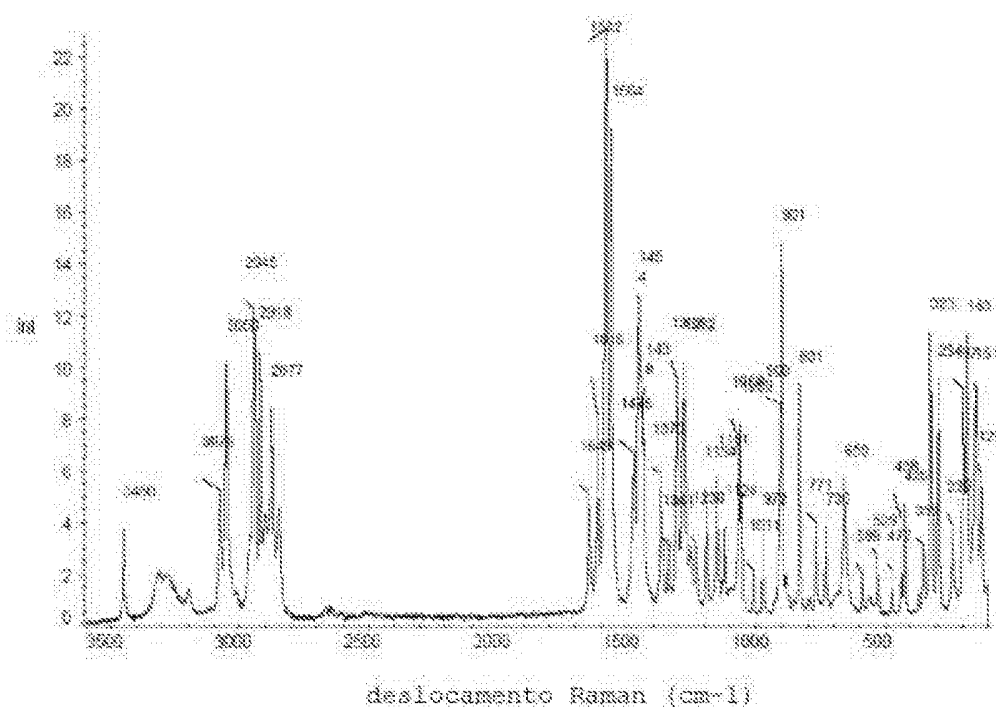


Figura 6

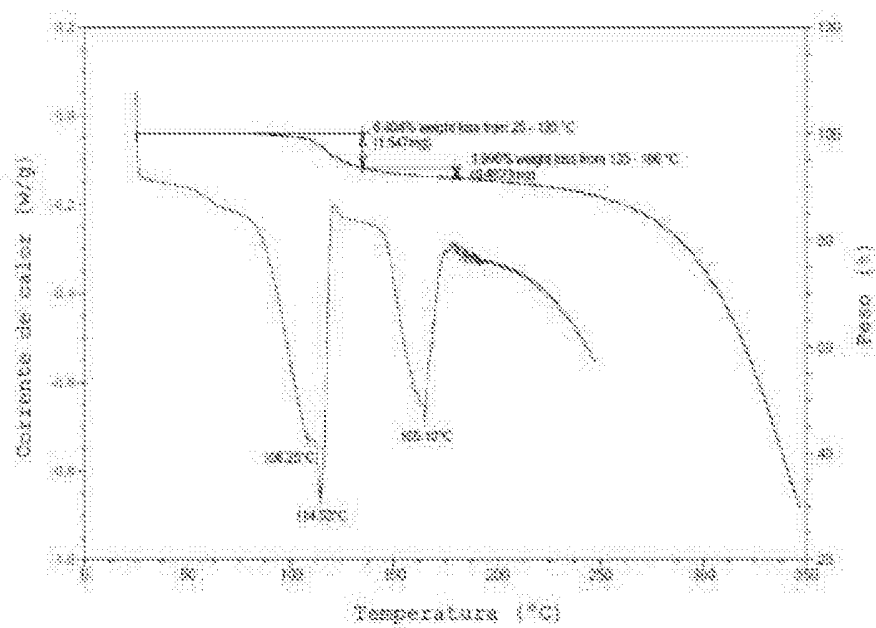


Figura 7

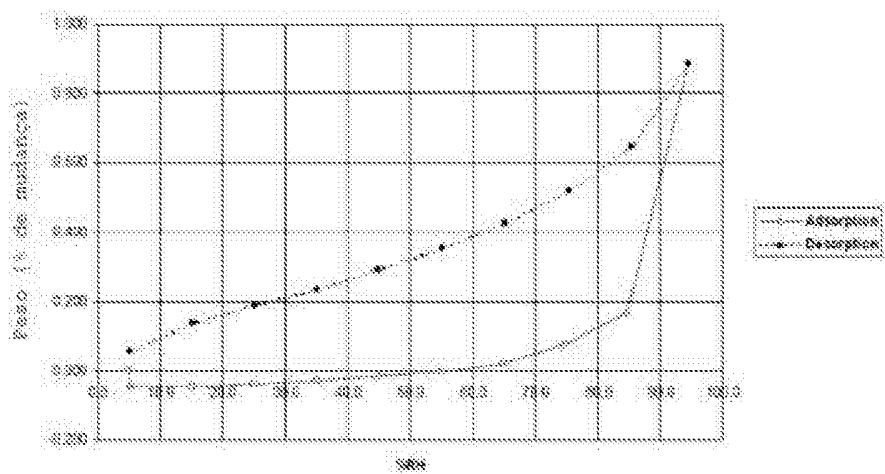


FIGURA 8

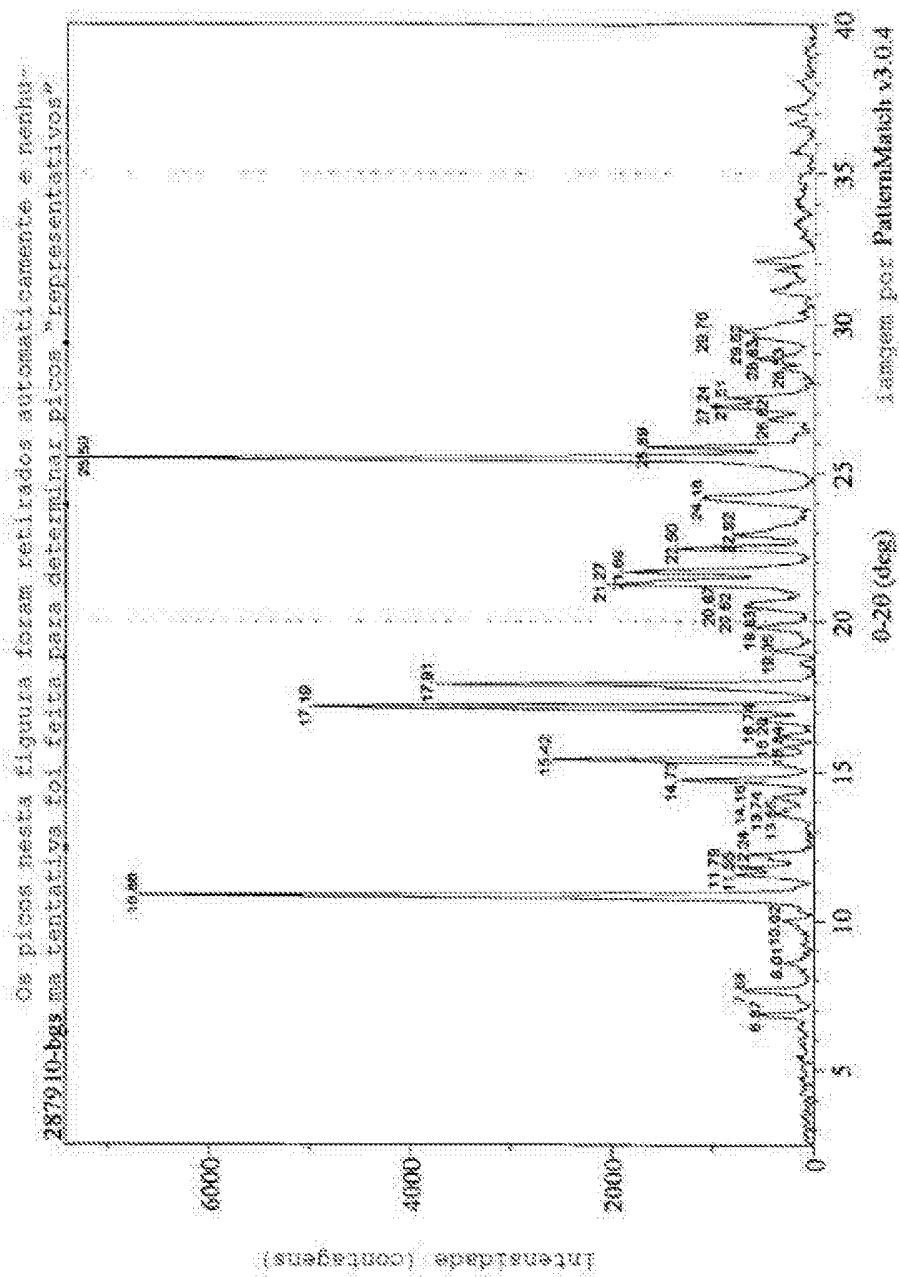


Figura 9

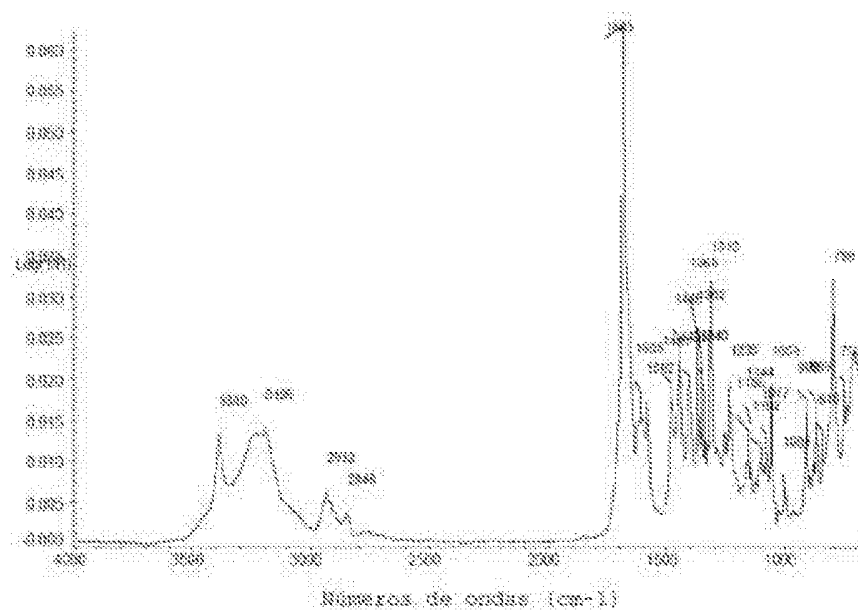


Figura 10

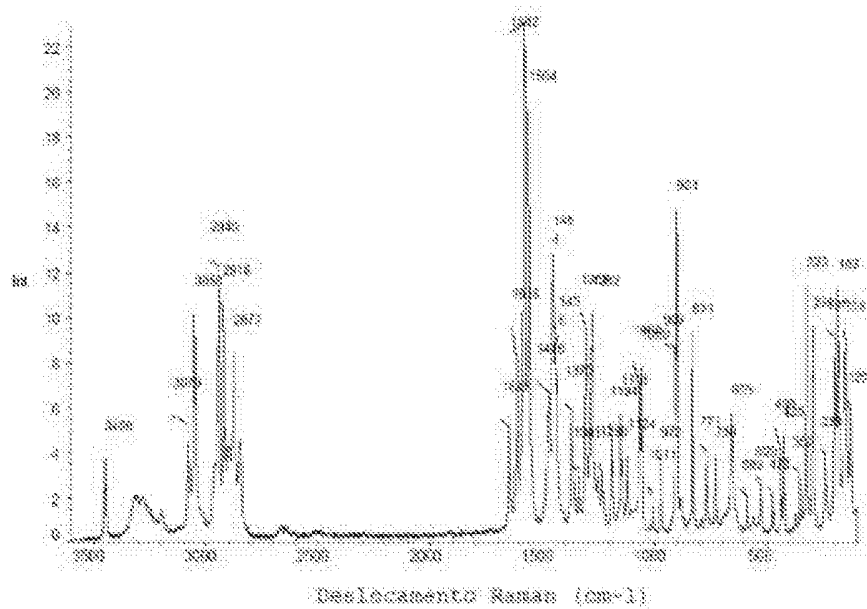


Figura 11

