



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 350**

51 Int. Cl.:
C07D 231/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04253115 .2**

96 Fecha de presentación : **27.05.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1484321**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2004**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácido 1-metilindazol-3-carboxílico.**

30 Prioridad: **03.06.2003 US 453427**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.08.2011

73 Titular/es: **CHEMAGIS Ltd.**
29 Lehi Street, P.O. Box 1073
Bnei Brak, IL

72 Inventor/es: **Naddaka, Vladimir;**
Saeed, Shadi;
Montviliski, Dionne;
Arad, Oded y
Kaspi, Joseph

74 Agente: **Sugrañes Moliné, Pedro**

ES 2 364 350 T3

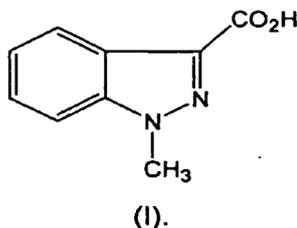
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

DESCRIPCION

Procedimiento para la preparación de ácido 1-metilindazol-3-carboxílico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para preparar ácido 1-metilindazol-3-carboxílico (1-MICA) de fórmula (I):

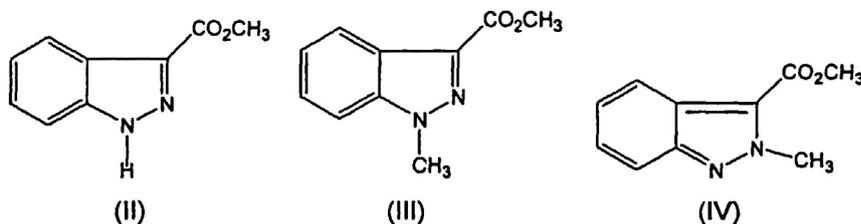


10 Asimismo, la presente invención se refiere a la preparación del fármaco antiemético Granisetron (*endo*-1-metil-N-(9-metil9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida) y su sal hidrocloreto, el cual se da a conocer en la patente EP nº 200.444 (Beecham Group), utilizando el procedimiento de la presente invención para preparar 1-MICA.

15 **Descripción de la técnica relacionada**

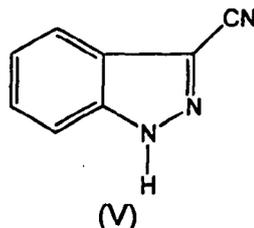
La síntesis de 1-MICA ha sido descrita por K.V. Auwers y R. Dereser: Chem. Ber. 52:1340-1351, 1919. Este método implica la metilación del compuesto de fórmula (II) con yodometano en metanol en presencia de metóxido sódico obtenido *in situ* mediante reacción del sodio con metanol. 1-MICA es un intermediario conocido, que resulta útil para la producción del fármaco antiemético Granisetron (*endo*-1-metil-N-(9-metil9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida) y su sal hidrocloreto (ver, por ejemplo, la patente EP nº 0200444).

20 En el procedimiento se obtiene una mezcla de 1-isómeros y 2-isómeros (compuestos III y IV) con un dominio de 1-isómero (III).



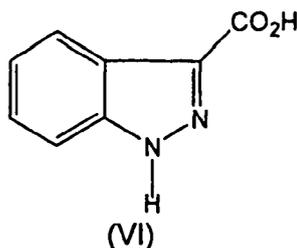
25 La cristalización de la mezcla a partir de éter de petróleo proporciona un 1-isómero puro. 1-MICA se obtiene mediante hidrólisis del metil-éster III. Ésta es una ruta no deseable, debido a que implica la utilización de metal sodio para la generación de metóxido sódico. La utilización de metal sodio a escala industrial resulta desventajosa por motivos de seguridad. Además, la selectividad para 1-MICA en este procedimiento es sólo de aproximadamente 2:1 (respecto al 2-MICA) y las etapas de purificación e hidrólisis resultan en rendimientos bajos (aproximadamente del 30%).

30 Un procedimiento alternativo que implica la metilación del compuesto de fórmula (V) ha sido descrito por V. Rousseau y H.G. Lindwall, JACS 72:3047, 1950.



35 Este procedimiento también resulta en una mezcla de isómeros e implica etapas de purificación e hidrólisis.

Un procedimiento altamente selectivo en una etapa para producir 1-MICA ha sido descrito en la patente EP nº 323.105 (Beecham Group). El procedimiento comprende la reacción de un agente metilante con ácido indazol-3-carboxílico (ICA) de fórmula (VI) en un solvente polar en el que se disuelve un alcóxido de metal alcalino.



Los solventes preferentes son los alcoholes inferiores anhidros. El alcóxido de metal alcalino habitualmente se forma *in situ* mediante reacción de un metal alcalino con el solvente alcohol inferior. Se obtiene 1-MICA con un rendimiento elevado. Sin embargo, se produce hidrógeno en la preparación *in situ* del alcóxido de metal alcalino, provocando que el procedimiento de preparación de 1-MICA resulte peligroso a escala industrial. Además, durante el curso de la reacción, se forman metil-ésteres de 1-MICA y 2-MICA (aproximadamente 10%). La mezcla de reacción obtenida utilizando este procedimiento contiene al final de la reacción aproximadamente 7% de 2-MICA.

10 DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para preparar 1-MICA con un alto rendimiento mediante una reacción de ICA con un agente metilante en un solvente adecuado en presencia de un óxido o alcóxido de un metal del grupo de los alcalino-térreos. El solvente no es necesario que sea anhidro.

Según la presente invención, puede obtenerse 1-MICA mediante dicha reacción con pureza más elevada y sin productos secundarios (éster de 1-MICA, éster de 2-MICA y éster de ICA).

Según la presente invención, puede obtenerse 1-MICA mediante dicha reacción sin la preparación *in situ* del alcóxido, y de esta manera el procedimiento de la presente invención resulta sustancialmente menos peligroso. Los óxidos de metal alcalino-térreo se encuentran fácilmente disponibles, son económicos y son seguros.

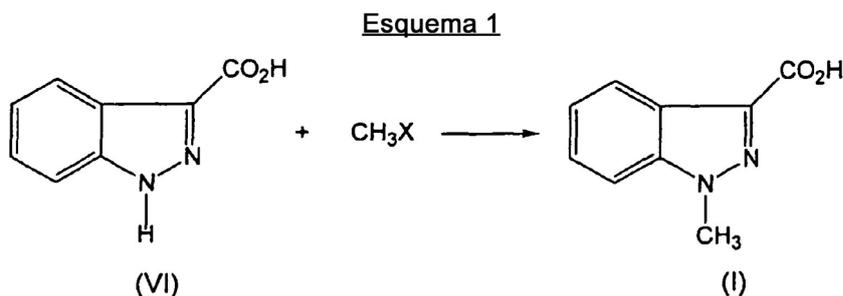
La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación del fármaco Granisetron (*endo*-1-metil-N-(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida o N-(*endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1-metilindazol-3-carboxamida) o una sal de los mismos utilizando el procedimiento de la presente invención para preparar 1-MICA.

Otros objetivos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción siguiente.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Tal como se utiliza en la presente memoria, se utilizan las abreviaturas siguientes: ácido 1-metilindazol-3-carboxílico (1-MICA), ácido 2-metilindazol-3-carboxílico (2-MICA), ácido indazol-3-carboxílico (ICA), metil-éster de ácido 1-metilindazol-3-carboxílico (éster de 1-MICA), metil-éster de ácido 2-metilindazol-3-carboxílico (éster de 2-MICA), metil-éster de ácido indazol-3-carboxílico (éster de ICA).

Más específicamente, la presente invención proporciona el procedimiento mejorado para preparar 1-MICA de fórmula (I), que comprende la reacción de un agente metilante con ICA de fórmula (VI) en un solvente apropiado en presencia de un óxido o alcóxido de metal alcalino-térreo. La transformación de materia prima a producto implica una N-metilación altamente selectiva en posición 1, tal como se ilustra en el Esquema 1.



Los óxidos y alcóxidos de los metales del grupo alcalino-térreo se encuentran disponibles comercialmente en forma de bases de bajo coste. Estos compuestos son desecantes efectivos y se utilizan extensivamente para secar solventes orgánicos (A.J. Gordon y R.A. Ford, *The Chemist's Companion: a handbook of practical data, techniques, and references*, Copyright de John Wiley & Sons, 1972, páginas 432 a 435).

Aunque los solicitantes no desean restringirse a ninguna teoría en particular, se cree que la reacción se produce mediante la formación inicial del dianión N- y COO- de ICA con el óxido o alcóxido del metal alcalino-térreo. A continuación, el dianión se convierte en 1-MICA con el agente metilante.

Resulta necesario un equivalente molar del óxido o alcóxido del metal alcalino-térreo para preparar el dianión de ICA.

Preferentemente, se utiliza más de un equivalente molar del óxido o alcóxido respecto a ICA durante el procedimiento.

Más preferentemente, se utilizan dos equivalentes molares del óxido o alcóxido respecto al ICA durante el procedimiento. Pueden utilizarse óxidos y alcóxidos de magnesio, calcio, estroncio y bario en el procedimiento, y preferentemente el óxido del metal alcalino-térreo se selecciona de entre el grupo que consiste de óxido de calcio, óxido de bario y óxido de magnesio.

5 Entre los ejemplos adecuados del agente metilante se incluyen yodometano, bromometano, sulfato de dimetilo y fosfato de trimetilo u otro compuesto de fórmula CH_3X en la que X es un grupo saliente, tal como mesilato o tosilato. Un exceso del agente metilante resulta beneficioso para la reacción. Preferentemente se utilizan habitualmente aproximadamente dos equivalentes molares del agente metilante respecto al ICA, y preferentemente el agente metilante se selecciona de entre el grupo que consiste de sulfato de dimetilo, fosfato de trimetilo y yodometano.

10 En realizaciones preferentes de la presente invención, dicho solvente se selecciona de entre el grupo que consiste de alcoholes C_1 a C_4 ramificados y lineales.

Entre los ejemplos adecuados del solvente se incluyen alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, 2-propanol, 1-propanol y terc-butanol, o dimetil-sulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidiona.

15 Preferentemente, el solvente polar es metanol al utilizar óxido (o metóxido) de calcio como base y 1-propanol al utilizar alcóxido de magnesio u óxido de bario como base.

La cantidad del solvente de reacción preferentemente es superior a 7 ml, y más preferentemente, de entre 10 y 15 ml por gramo de ICA.

La reacción normalmente se lleva a cabo bajo reflujo.

20 La presencia de humedad en la mezcla de reacción durante la reacción de alquilación puede causar una reducción de la regioselectividad. Sin embargo, en el procedimiento descrito en la presente invención, el solvente utilizado no es necesario que sea anhidro debido a que el óxido o alcóxido de metal alcalino-térreo realiza el secado del solvente, siendo simultáneamente la base en la reacción. Debido a la sensibilidad a la humedad de la mezcla de reacción, óptimamente debe llevarse a cabo la reacción en una atmósfera inerte, habitualmente bajo nitrógeno.

25 Debido a que el desarrollo de la reacción puede seguirse mediante la utilización de cromatografía líquida de alto rendimiento, la reacción puede detenerse tras la desaparición de las materias primas.

Durante este procedimiento, se obtienen éster de 1-MICA, éster de 2-MICA y éster de ICA en cantidades inferiores al 0,1%.

Durante una etapa inicial del procedimiento, se calienta una mezcla de óxido o alcóxido y solvente no anhidro bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno para secar el solvente. Preferentemente el periodo de reflujo es dos horas.

30 En una etapa posterior, se añade el ICA a la mezcla del óxido o alcóxido y el solvente, y la mezcla de reacción se calienta bajo reflujo para obtener el dianión del ICA. Preferentemente el periodo de reflujo es de dos horas (la mezcla de reacción es una suspensión).

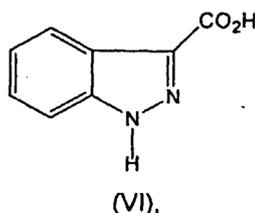
En la etapa final, se añade gota a gota un agente metilante al dianión del ICA bajo reflujo durante dos horas y se continúa con el reflujo. El tiempo de reacción posterior con el agente metilante depende de su reactividad. Preferentemente, el tiempo de reacción es de entre 3 y 4 horas al utilizar sulfato de dimetilo.

35 Al final de la reacción, se añade agua y base (solución acuosa de hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares) para producir un pH de aproximadamente 14 y para hidrolizar el exceso de agente metilante. A continuación, se añade un ácido (ácido hidrocórico, ácido sulfúrico y similares) para producir un pH de aproximadamente 4 y para descomponer la sal de metal alcalino-térreo del 1-MICA. En el caso de que se utilicen óxidos (o alcóxidos) de calcio y de bario, se recoge sulfato de calcio (o de bario) mediante filtración y se elimina el solvente bajo presión reducida del filtrado. Seguidamente, se agita vigorosamente la mezcla residual con un pH de control de aproximadamente 4 durante seis horas con el fin de llevar a cabo una precipitación óptima del 1-MICA crudo. El 1-MICA crudo se trata mediante su adición a una mezcla de alcohol-agua en suspensión bajo calentamiento bajo reflujo. El precipitado sólido se recoge mediante filtración, proporcionando 1-MICA puro.

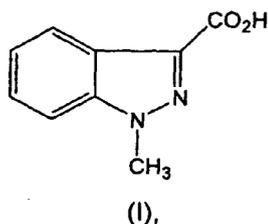
45 Según la presente invención, puede obtenerse ácido 1-metilindazol-3-carboxílico (I) con alto rendimiento a partir de ICA mediante la utilización de óxido o alcóxido del metal alcalino-térreo como base mediante un procedimiento simple.

El procedimiento de la presente invención puede utilizarse para producir Granisetron o una sal del mismo. En una realización preferente, la presente invención proporciona un procedimiento para producir Granisetron, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un ácido indazol-3-carboxílico de fórmula (VI):

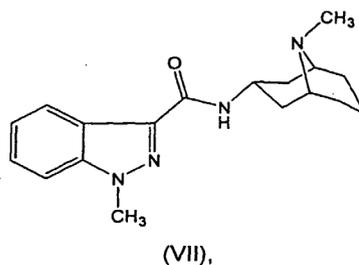
50



con un agente metilante en presencia de un óxido o alcóxido de metal alcalino-térreo en un solvente apropiado, produciendo un ácido 1-metilindazol-3-carboxílico de fórmula (I):



y convertir el compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (VII):

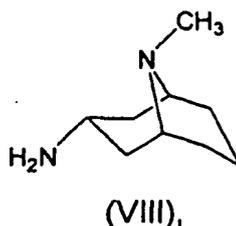


5

para producir Granisetron y, opcionalmente, formar una sal de Granisetron.

La conversión de fórmula (I) en Granisetron puede llevarse a cabo utilizando cualquier procedimiento sintético adecuado, incluyendo, por ejemplo, acoplado un compuesto de fórmula (I) con una amina adecuada, para producir Granisetron.

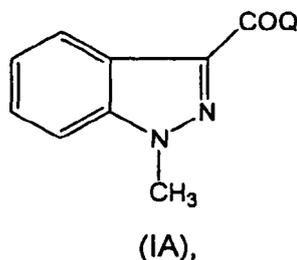
10 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) acoplado a *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-amina de fórmula (VIII):



15 o un derivado o precursor adecuado del mismo, para producir Granisetron. En una realización preferente, el método de la presente invención incluye el acoplamiento del compuesto de fórmula (I) con la amina de fórmula (VIII), para producir Granisetron, y, opcionalmente, formar una sal de Granisetron, que preferentemente es hidrocloreto de Granisetron.

El acoplamiento del compuesto de fórmula (I) con una amina adecuada puede llevarse a cabo utilizando reacciones sintéticas conocidas, que se utilizan en la formación de enlaces amina. En una realización, el acoplamiento incluye convertir un compuesto de fórmula (I) en un intermediario de fórmula (IA):

20



en la que Q es un sustituyente desplazable por un nucleófilo, y hacer reaccionar el intermediario de fórmula (IA) con una amina adecuada, por ejemplo *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-amina, para producir Granisetron.

25 Entre los intermediarios adecuados de fórmula (IA) pueden incluirse, por ejemplo haluros de ácido (en la que Q es un halógeno, por ejemplo cloro), anhídridos mixtos que estimulan la formación de enlaces amida (por ejemplo en los que Q es un alcóxicarboxilato, por ejemplo isobutoxicarbonilo), ésteres activados que estimulan la formación de enlaces amida (por ejemplo en los que Q es benzotriazoliloxi), intermediarios de amina terciaria catalítica que estimulan la formación de enlace amida (por ejemplo en los que Q es 4-dimetilaminopiridinio), y similares.

30 Se describen métodos de acoplamiento ejemplares en, por ejemplo, el documento EP nº 0200444 A1 y en la patente EP nº 0200444 B1.

Según la presente invención, puede producirse Granisetron en forma de una sal o de la base libre. Se apreciará que los sustratos, reactivos y condiciones de reacción pueden seleccionarse de manera que se produzca Granisetron en forma de una sal o de una base libre. Por ejemplo, haciendo reaccionar el intermediario de fórmula (IA), en la que Q es cloro, con *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-amina en ausencia de una base puede producir Granisetron en forma de una sal hidrocioruro. La reacción del intermediario de fórmula (IA), en la que Q es cloro, con *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-amina en presencia de una base adecuada, o aislar el producto bajo condiciones básicas, puede producir Granisetron en forma de una base libre.

También se apreciará que los métodos para convertir el Granisetron de una base libre en una sal, por ejemplo una sal de adición de ácido, son bien conocidos de la técnica. Por ejemplo, puede convertirse Granisetron de una base libre en la sal hidrocioruro haciendo reaccionar la base libre de Granisetron con HCl. Los métodos para convertir el Granisetron de una sal en la base libre también son bien conocidos de la técnica. Por ejemplo, puede convertirse el Granisetron de la sal hidrocioruro en la base libre haciendo reaccionar hidrocioruro de Granisetron con una base adecuada, por ejemplo NaHCO₃.

La presente invención se ilustra específicamente mediante Ejemplos, que muestran el método de preparación del compuesto de fórmula (I).

Aunque la invención se describe a continuación en relación a determinadas realizaciones preferentes en todas las alternativas, modificaciones y equivalentes en los ejemplos siguientes de manera que aspectos de la misma se entiendan y aprecien más completamente, no se pretende que la invención se encuentre limitada a dichas realizaciones particulares. Por el contrario, se pretende que cubra lo comprendido dentro del alcance de la invención según se define en las reivindicaciones adjuntas. De esta manera, aunque los ejemplos siguientes, que incluyen realizaciones preferentes, sirven para ilustrar la práctica de la presente invención, se entiende que los particulares se muestran a título de ejemplo y con fines de comentario ilustrativo de realizaciones preferentes de la presente invención únicamente, y que se proporcionan con el fin de proporcionar lo que se considera la descripción más útil y fácil de entender de procedimientos de formulación, así como de los principios y aspectos conceptuales de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de 1-MICA mediante reacción de ICA con sulfato de dimetilo en metanol en presencia de óxido de calcio

Se añadió óxido de calcio (7,0 g, 0,124 moles, 2,0 equivalentes molares) al metanol técnico (150 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió ácido indazol-3-carboxílico (10 g, 0,062 moles) y se continuó el reflujo durante 2 horas. Se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (15,6 g, 11,8 ml, 0,124 moles, 2,0 equivalentes molares) bajo reflujo durante 2 horas y se continuó el reflujo durante 2 horas adicionales (la composición de la mezcla de reacción según HPLC era: 96,49% de 1-MICA, 0,75% de 2-MICA y 2,76% de ICA). Se añadieron agua (100 ml) y solución acuosa al 46% de hidróxido sódico para producir un pH de aproximadamente 14. A continuación, se añadió ácido hidrociorico concentrado a la mezcla de reacción para producir un pH de aproximadamente 4. Se recogió el sulfato de calcio mediante filtración y se lavó sobre el filtro con metanol caliente (3 x 30 ml). Se eliminó el metanol bajo presión reducida del filtrado. Se agitó vigorosamente la mezcla residual durante 6 horas con un pH de control de aproximadamente 4. El producto sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó en un horno a 50°C durante la noche, proporcionando 1-MICA crudo (10,4 g, rendimiento de 95,8%, pureza según HPLC: 99,0%). Se trató el 1-MICA crudo (10,4 g) mediante suspensión en mezcla de metanol-agua (3:7) bajo calentamiento bajo reflujo durante 4 horas. Se enfrió la suspensión hasta la temperatura ambiente y se recogió el producto sólido mediante filtración, se lavó con mezcla de metanol-agua (3:7) (3 x 10 ml) y se secó en un horno a 50°C durante la noche, proporcionando 1-MICA puro (9,3 g, rendimiento de 85,6%, pureza según HPLC: 99,70%).

Ejemplo 2

Preparación de 1-MICA mediante reacción de ICA con yodometano en metanol en presencia de óxido de calcio

Se añadió óxido de calcio (7,0g, 0,124 moles, 2 equivalentes molares) a metanol técnico (150 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, se añadió ácido indazol-3-carboxílico (10 g, 0,062 moles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Seguidamente, se añadió yodometano (26,3 g, 11,55 ml, 0,185 moles, 3 equivalentes) en metanol (20 ml) gota a gota bajo reflujo durante 2 horas y se continuó el reflujo durante 24 horas adicionales (la composición de la mezcla de reacción según la HPLC era: 95,07% de 1-MICA, 0,46% de 2-MICA y 4,47% de ICA). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche (la composición de la mezcla de reacción según la HPLC era: 98,87% de 1-MICA, 0,50% de 2-MICA y 0,63% de ICA). Se añadieron agua (100 ml) y ácido hidrociorico concentrado a la mezcla, produciendo un pH de aproximadamente 4. La mezcla se filtró y el metanol se eliminó bajo presión reducida del filtrado. La suspensión residual se agitó vigorosamente durante 6 horas con un control del pH a aproximadamente 4. Se recogió el producto sólido mediante filtración, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó en un horno a 50°C durante la noche, obteniendo 1-MICA crudo (10,8 g, rendimiento de 99%, pureza según HPLC: 99,82%). El 1-MICA crudo se trató mediante suspensión en agua (50 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se recogió el producto sólido mediante filtración, se lavó con agua (3 x 30 ml), y se secó en un horno a 50°C durante la noche, proporcionando 1-MICA puro (9,1 g, rendimiento de 83,8%, pureza según HPLC: 99,91%).

Ejemplo 3**Preparación de 1-MICA mediante reacción de ICA con sulfato de dimetilo en 1-propanol en presencia de óxido de bario**

Se añadió óxido de bario (19 g, 0,124 moles, 2 equivalentes molares) a 1-propanol técnico (150 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, se añadió ácido indazol-3-carboxílico (10 g, 0,062 moles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se añadió sulfato de dimetilo (15,6 g, 11,8 ml, 0,124 moles, 2 equivalentes molares) gota a gota bajo reflujo durante 2 horas (la composición de la mezcla de reacción según HPLC era: 99,14% de 1-MICA, 0,16% de 2-MICA y 0,71% de ICA). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche (la composición de la mezcla de reacción según la HPLC era: 99,28% de 1-MICA, 0,15% de 2-MICA y 0,56% de ICA). Se añadieron agua (100 ml) y solución acuosa al 46% de hidróxido sódico a la mezcla para producir un pH de aproximadamente 14. A continuación, se añadió ácido sulfúrico acuoso al 20% para producir un pH de aproximadamente 4, se recogió el sulfato de bario mediante filtración y se lavó sobre el filtro con 1-propanol caliente (3 x 30 ml). Se eliminó el 1-propanol bajo presión reducida del filtrado y se agitó vigorosamente la mezcla residual durante 6 horas controlando el pH a aproximadamente 4. Se recogió el producto sólido mediante filtración, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó en un horno a 50°C durante la noche, rindiendo 1-MICA crudo (8,7 g, rendimiento de 80,1%, pureza según HPLC: 99,50%). Se trató el 1-MICA crudo mediante suspensión en mezcla de metanol-agua (3:7) (30 ml) bajo calentamiento bajo reflujo durante 4 horas. Se recogió el precipitado mediante filtración tras enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se lavó con mezcla de metanol-agua (3:7) (3 x 10 ml) y se secó en un horno a 50°C durante la noche, proporcionando 1-MICA puro (7,1 g, rendimiento de 65,4%, pureza según HPLC: 99,88%).

Ejemplo 4**Preparación de 1-MICA mediante reacción de ICA con sulfato de dimetilo en metanol en presencia de metóxido de calcio**

Se añadió metóxido de calcio (13,0 g, 0,124 moles, 2 equivalentes molares) a metanol técnico (150 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, se añadió ácido indazol-3-carboxílico (10 g, 0,062 moles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se añadió sulfato de dimetilo (15,6 g, 11,8 ml, 0,124 moles, 2 equivalentes molares) gota a gota bajo reflujo durante 2 horas y se continuó el reflujo durante 1 hora adicional (la composición de la mezcla de reacción según HPLC era: 98,88% de 1-MICA, 0,54% de 2-MICA y 0,57% de ICA). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche (la composición de la mezcla de reacción según HPLC era: 98,92% de 1-MICA, 0,58% de 2-MICA y 0,4% de ICA). Se añadieron agua (100 ml) y solución acuosa al 46% de hidróxido sódico a la mezcla de reacción para producir un pH de aproximadamente 14. A continuación, se añadió ácido hidroclicórico concentrado a la mezcla de reacción para producir un pH de aproximadamente 4. Se recogió el sulfato de calcio mediante filtración y se lavó sobre el filtro con metanol caliente (3 x 30 ml). Se eliminó el metanol bajo presión reducida del filtrado. Se añadió ácido hidroclicórico concentrado para producir un pH de aproximadamente 1 y la mezcla se agitó vigorosamente durante 2 horas. Se recogió el producto sólido mediante filtración, se lavó con ácido hidroclicórico al 5% (3 x 30 ml) y se secó en un horno a 50°C durante la noche, proporcionando hidroclicoruro de 1-MICA (11,5 g, rendimiento de 87,7%, pureza según HPLC: 99,19%).

Ejemplo 5**Preparación de 1-MICA mediante reacción de ICA con sulfato de dimetilo en 1-propanol en presencia de etóxido de magnesio**

Se añadió etóxido de magnesio (14,10 g, 0,124 moles, 2 equivalentes molares) a 1-propanol técnico (100 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, se añadió ácido indazol-3-carboxílico (10 g, 0,0617 moles) y se continuó el reflujo durante 2 horas adicionales. Se añadió sulfato de dimetilo (13,3 g, 10 ml, 0,105 moles, 1,7 equivalentes molares) gota a gota bajo reflujo durante 2 horas a la suspensión y se continuó el reflujo durante 2 horas adicionales (la composición de la mezcla de reacción según HPLC era: 96,03% de 1-MICA, 1,50% de 2-MICA y 2,50% de ICA). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche (la composición de la mezcla de reacción según HPLC era: 97,52% de 1-MICA, 1,44% de 2-MICA y 1,04% de ICA). Se añadieron agua (100 ml) y solución acuosa al 46% de hidróxido sódico a la mezcla para producir un pH de aproximadamente 14. A continuación, se añadió ácido hidroclicórico concentrado a la suspensión para producir un pH de aproximadamente 4 y para obtener una solución. Se eliminó de la solución el 1-propanol bajo presión reducida. La mezcla residual se agitó vigorosamente durante 6 horas, controlando el pH a aproximadamente 4. Se recogió el producto sólido mediante filtración, se lavó con agua (3 x 15 ml) y se secó en un horno durante la noche a 50°C, rindiendo 1-MICA crudo (10,8 g, rendimiento de 99,4%, pureza según HPLC: 99,3%). El 1-MICA crudo (10,8 g) se trató mediante suspensión en mezcla de metanol-agua (3:7) (33 ml) bajo calentamiento bajo reflujo durante 4 horas. Se recogió el producto sólido mediante filtración tras enfriar la mezcla a la temperatura ambiente, se lavó con mezcla de metanol-agua (3:7) (3 x 10 ml) y se secó en un horno durante la noche a 50°C, proporcionando 1-MICA puro (8,6 g, rendimiento de 79,2%, pureza según HPLC: 99,87%).

Ejemplo 6**Preparación de 1-MICA mediante reacción de ICA con fosfato de trimetilo en 1-propanol en presencia de etóxido de magnesio**

Se añadió etóxido de magnesio (14,10 g, 0,124 moles, 2 equivalentes molares) a 1-propanol técnico (100 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, se añadió ácido indazol-3-carboxílico (10 g, 0,0617 moles) y se continuó el reflujo durante 2 horas. Se añadió fosfato de trimetilo (14,7 g, 12,3 ml,

0,105 moles, 1,7 equivalentes molares) gota a gota bajo reflujo durante 2 horas a la suspensión y se continuó el reflujo durante 5 horas adicionales (la composición de la mezcla de reacción según HPLC era: 95,61% de 1-MICA, 1,89% de 2-MICA y 2,50% de ICA). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche (la composición de la mezcla de reacción según HPLC era: 97,24% de 1-MICA, 2,17% de 2-MICA y 0,58% de ICA). Se añadieron agua (100 ml) y solución acuosa al 46% de hidróxido sódico a la mezcla para producir un pH de aproximadamente 14. A continuación, se añadió ácido hidroclicórico concentrado a la suspensión para producir un pH de aproximadamente 4 y para obtener una solución. Se eliminó de la solución el propanol bajo presión reducida. La mezcla residual se agitó vigorosamente durante 6 horas, controlando el pH a aproximadamente 4. Se recogió el producto sólido mediante filtración, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó en un horno durante la noche a 50°C, proporcionando 1-MICA crudo (10,1 g, rendimiento de 93,0%, pureza según HPLC: 99,24%). El 1-MICA crudo (10,1 g) se trató mediante suspensión en mezcla de metanol-agua (3:7) (31 ml) bajo calentamiento bajo reflujo durante 4 horas. Se recogió el producto sólido mediante filtración tras enfriar la mezcla a la temperatura ambiente, se lavó con mezcla de metanol-agua (3:7) (3 x 10 ml) y se secó en un horno a 50°C, obteniendo 1-MICA puro (8,5 g, rendimiento de 78,3%, pureza según HPLC: 99,78%).

15 **Ejemplo 7**

Preparación de 1-MICA mediante reacción de ICA con sulfato de dimetilo en 1-propanol en presencia de peróxido de magnesio obtenido *in situ* a partir de metal magnesio

Se añadió magnesio (3 g, 0,123 moles, 2 equivalentes molares) a 1-propanol técnico (100 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, se añadió yodo (0,2 g) y se continuó el reflujo durante 4 horas, obteniendo propóxido de magnesio. A continuación, se añadió ácido indazol-3-carboxílico (10 g, 0,0617 moles) y se continuó el reflujo durante 2 horas. Se añadió sulfato de dimetilo (13,3 g, 10 ml, 0,105 moles, 1,7 equivalentes molares) gota a gota bajo reflujo durante 2 horas y se continuó el reflujo durante 3 horas adicionales (la composición de la mezcla de reacción según HPLC era: 97,09% de 1-MICA, 0,37% de 2-MICA y 2,54% de ICA). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche (la composición de la mezcla de reacción según HPLC era: 97,61% de 1-MICA, 0,19% de 2-MICA y 2,21% de ICA). Se añadieron agua (100 ml) y solución acuosa al 46% de hidróxido sódico a la mezcla para producir un pH de aproximadamente 14. A continuación, se añadió ácido hidroclicórico concentrado a la suspensión para producir un pH de aproximadamente 4 y para obtener una solución. Se eliminó de la solución el propanol bajo presión reducida. La mezcla residual se agitó durante 6 horas, controlando el pH a aproximadamente 4. Se recogió el producto sólido mediante filtración, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó en un horno durante la noche a 50°C, proporcionando 1-MICA crudo (10,2 g, rendimiento de 93,9%, pureza según HPLC: 98,73%). El compuesto crudo (10,2 g) se trató mediante suspensión bajo calentamiento bajo reflujo en mezcla de metanol-agua (3:7) (31 ml) durante 4 horas. Se recogió el precipitado mediante filtración tras enfriar la mezcla a la temperatura ambiente, se lavó con mezcla de metanol-agua (3:7) (3 x 10 ml) y se secó en un horno a 50°C, obteniendo 1-MICA puro (9,1 g, rendimiento de 83,8%, pureza según HPLC: 99,71%).

35 **Ejemplo 8**

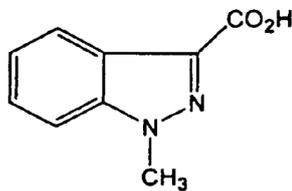
Preparación de hidroclicoruro de Granisetron - Ejemplo de referencia

Seguendo el ejemplo descrito en la patente EP nº 200444, páginas 4 y 5, se convirtió 1-MICA en su cloruro de ácido correspondiente con cloruro de tionilo mediante métodos convencionales.

Se trató una solución bajo agitación de cloruro de ácido 1-metilindazol-3-carboxílico en diclorometanol con una solución de *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-amina y trietilamina en diclorometano. Tras 2 horas, la reacción se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se secó. El producto remanente tras la evaporación se purificó mediante cromatografía de columna (TLC-alúmina, cloroformo) y se trató con cloruro de hidrógeno, proporcionando el compuesto del título.

REIVINDICACIONES

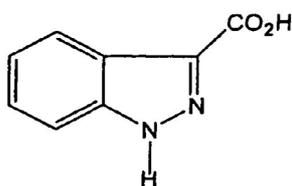
1. Procedimiento para preparar ácido 1-metilindazol-3-carboxílico de fórmula (I):



(I)

5

que comprende la reacción de un agente metilante con ácido indazol-3-carboxílico de fórmula (VI):



(VI)

10

en presencia de un óxido o alcóxido de metal alcalino-térreo en un solvente, formando un compuesto de fórmula (I).

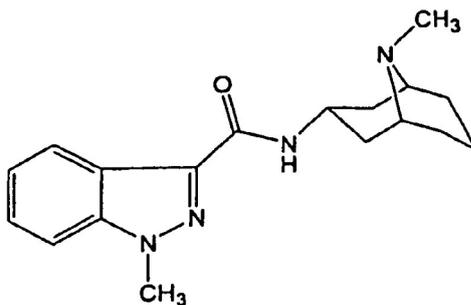
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el óxido del metal alcalino-térreo se selecciona de entre el grupo que consiste de óxido de calcio, óxido de bario y óxido de magnesio.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente metilante se selecciona de entre el grupo que consiste de sulfato de dimetilo, fosfato de trimetilo y yodometano.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho solvente se selecciona de entre el grupo que consiste de alcoholes C₁ a C₄ ramificados y lineales.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el alcóxido de metal alcalino-térreo se forma *in situ* mediante reacción de un metal alcalino-térreo con el solvente alcohol inferior.

6. Procedimiento según la reivindicación 1 para producir Granisetron, que comprende además: convertir el compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (VII):

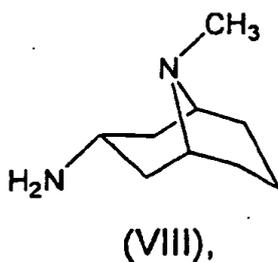


25 para producir Granisetron y, opcionalmente, formar una sal de Granisetron.

7. Método según la reivindicación 6, que comprende acoplar el compuesto de fórmula (I) con una amina, con el fin de producir Granisetron.

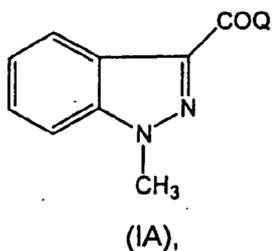
8. Método según la reivindicación 7, en el que la amina es *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-amina de fórmula (VIII):

30



o un derivado o un precursor de la misma.

5 9. Método según la reivindicación 7, que comprende convertir el compuesto de fórmula (I) en un intermediario de fórmula (IA):



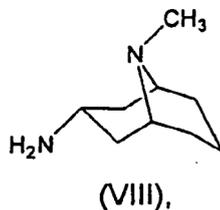
10 en la que Q es un sustituyente desplazable por un nucleófilo, y hacer reaccionar el intermediario de fórmula (IA) con una amina, con el fin de producir Granisetron.

10. Método según la reivindicación 9, en el que Q es un halógeno.

11. Método según la reivindicación 9, en el que Q es cloro.

12. Método según la reivindicación 9, en el que la amina es *endo*-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-amina de fórmula (VIII):

15



o un derivado o un precursor de la misma.

20 13. Método según la reivindicación 6, que comprende formar una sal de Granisetron.

14. Método según la reivindicación 13, en el que la sal es hidrocloruro de Granisetron.