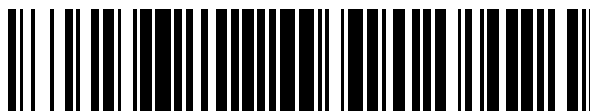


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 971**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 471/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08789169 .3**  
96 Fecha de presentación: **28.06.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2170880**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2010**

54 Título: **Proceso para la preparación de productos intermedios de compuestos tetracíclicos**

30 Prioridad:  
**29.06.2007 IN DE14022007**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.11.2012**

73 Titular/es:  
**RANBAXY LABORATORIES LIMITED (100.0%)**  
**12th Floor, Devika Tower06, Nehru Place**  
**New Delhi 110019 Delhi , IN**

72 Inventor/es:  
**PATIL, DATTATRAY B.,;**  
**PATEL, KILLLOL;**  
**PRASAD, ASHOK y**  
**PRASAD, MOHAN**

74 Agente/Representante:  
**DURÁN MOYA, Luis Alfonso**

ES 2 389 971 T3

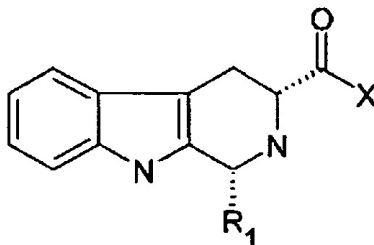
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Proceso para la preparación de productos intermedios de compuestos tetracíclicos

5 Sector de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de productos intermedios cis de fórmula II,

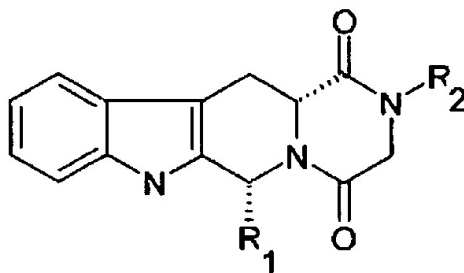


10

fórmula II

en los que R<sub>1</sub> representa arilo y X representa un grupo alcoxi, que son útiles para la preparación de compuestos tetracíclicos de fórmula I,

15



fórmula I

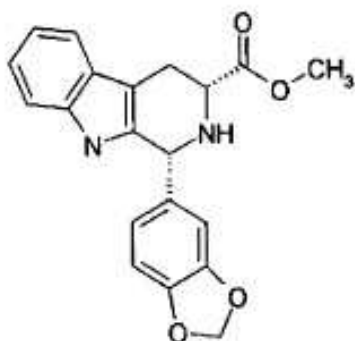
20 en los que R<sub>1</sub> es tal como se ha definido anteriormente y R<sub>2</sub> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Antecedentes de la invención

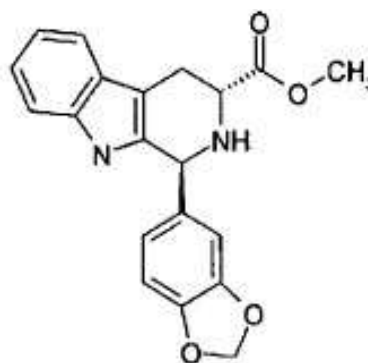
25 La (6R,12aR)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metilpirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (un compuesto de fórmula I en el que R<sub>1</sub> es 1,3-benzodioxol-5-ilo y R<sub>2</sub> es metilo) conocida también como tadalafil, es un inhibidor potente, selectivo y reversible de la enzima fosfodiesterasa tipo 5 específica de guanosina-3',5'-monofosfato cíclica (PDE5 específica de GMPc).

30 Los efectos bioquímicos, fisiológicos y clínicos de los inhibidores de la fosfodiesterasa específica de guanosina-3'-5'-monofosfato cíclica (PDE5 específica de GMPc) sugieren su utilidad en una diversidad de estados de enfermedad en los cuales se desea la modulación de la función de la musculatura lisa, renal, hemostática, inflamatoria y/o endocrina. La fosfodiesterasa tipo 5 específica de GMPc (PDE5) es la enzima hidrolizante principal de GMPc en la musculatura lisa vascular y se ha informado de su expresión en el cuerpo cavernoso del pene (Taher y otros, J. Urol., 285A:149 (1993)). La PDE5 es una diana atractiva en el tratamiento de la disfunción sexual (Murray, Drug News and Perspectives, 6(3): 150-156 (1993)).

40 La patente de Estados Unidos No. 5.859.006 (en lo sucesivo la patente '006) da a conocer una clase de compuestos de β-carbolina, que son útiles en el tratamiento de enfermedades en las cuales se desea la inhibición de PDE5. La patente '006 da a conocer dos caminos de síntesis para la preparación de tadalafil. El camino (I) implica la reacción de Pictet-Spengler del éster metílico de D-triptófano con piperonal que conduce a la formación de una mezcla de productos intermedios cis- y trans-tetrahydro-β-carbolina de fórmula A y B (en lo sucesivo el producto intermedio cis de fórmula IIA y el producto intermedio trans de fórmula IIB, respectivamente) en una proporción 3:2.



fórmula IIA



fórmula IIB

5 A continuación, el producto intermedio cis de fórmula IIA se convierte en tadalafil en dos pasos. Sin embargo, el proceso de la patente '006 implica tiempos de reacción más largos y el rendimiento del producto intermedio cis de fórmula IIA (el isómero deseado) es bajo y, adicionalmente, tiene que separarse del producto intermedio trans de fórmula IIB. Además, la reacción de Pictet-Spengler en el camino (I) descrito anteriormente, se lleva a cabo en presencia de ácido trifluoroacético que es un reactivo muy corrosivo y peligroso. El camino (II) comienza con la  
10 reacción del éster metílico de D-triptófano con cloruro de piperonilo e implica cuatro pasos para preparar el producto intermedio cis de fórmula A. Aunque éste es un proceso de mejor rendimiento, es sin embargo engorroso, dado que implica muchos pasos de síntesis.

15 El documento WO 2004/11463 da a conocer un proceso para la preparación del producto intermedio cis de fórmula IIA en el que se hace reaccionar clorhidrato de éster metílico de D-triptófano con piperonal en isopropanol. La utilización de isopropanol en la reacción anterior requiere el control de la temperatura de reacción debido a su bajo punto de ebullición y bajo punto de inflamación. El isopropanol puede estar también contaminado con peróxidos que pueden causar reacciones secundarias no deseadas. Como resultado, es deseable emplear disolventes que sean más fáciles de manipular.

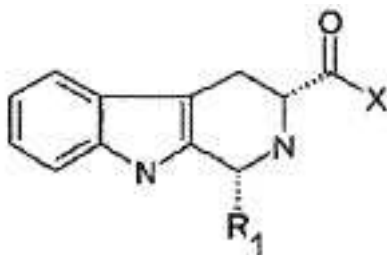
20 El documento WO 2005/068464 da a conocer un proceso para la preparación del producto intermedio cis de fórmula IIA en el que la reacción del clorhidrato de éster metílico de D-triptófano con piperonal se lleva a cabo en presencia de tamices moleculares.

25 La solicitud de patente de Estados Unidos No. 2006/0276652 da a conocer un proceso para la preparación del producto intermedio cis de fórmula IIA en el que se hace reaccionar clorhidrato de éster metílico de D-triptófano con piperonal en acetato de etilo en presencia de ácido trifluoroacético.

30 La solicitud de patente de Estados Unidos No. 2006/0258865 da a conocer un proceso para la preparación del producto intermedio cis de fórmula IIA en el que se hace reaccionar clorhidrato de éster metílico de D-triptófano con piperonal en dimetilacetamida con o sin La utilización de un agente deshidratante. El proceso de acabado implica un tratamiento adicional ácido-base que puede suprimirse.

#### Características de la invención

35 Los autores de la presente invención observaron que por una selección cuidadosa del disolvente de reacción y la temperatura de reacción, el producto intermedio cis de fórmula II,



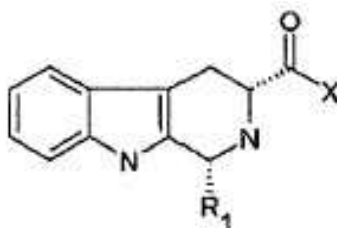
Fórmula II

40 en la que R<sub>1</sub> representa arilo, y X representa un grupo alcoxi, puede aislarse directamente en la masa de reacción, mientras que el isómero trans correspondiente (en lo sucesivo el isómero trans) no deseado, permanece en solución. Adicionalmente, los autores de la presente invención observaron que a una temperatura de reacción  
45

elevada, el isómero trans no deseado se convierte en el producto intermedio cis de fórmula II. El presente proceso es diastereoselectivo, da a conocer rendimiento y pureza satisfactorios del producto intermedio cis de fórmula II y hace posible al mismo tiempo la eliminación del isómero trans. El presente proceso es industrialmente útil dado que es susceptible de aumento de escala y no requiere La utilización de un agente deshidratante o producto químico peligroso como el ácido trifluoroacético.

#### Descripción detallada de la invención

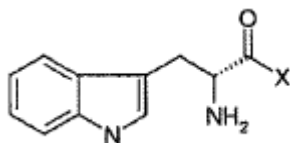
Un primer aspecto de la presente invención da a conocer un proceso para la preparación del producto intermedio cis de fórmula II



**Fórmula II**

en la que R<sub>1</sub> representa arilo y X representa un grupo alcoxi y en el que el proceso comprende,

- a) hacer reaccionar un derivado de D-triptófano de fórmula III o una sal del mismo,



**Fórmula III**

en el que X representa un grupo alcoxi, con un compuesto de fórmula IV,



**Fórmula IV**

en los que R<sub>1</sub> es tal como se ha definido anteriormente, en presencia de sulfolano,

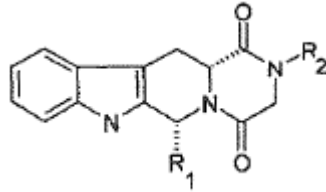
- b) aislar el producto intermedio cis de fórmula II de la masa de reacción del mismo.

El derivado de D-triptófano de fórmula III y el compuesto de fórmula IV se suspenden en sulfolano a 20-40°C aproximadamente. La mezcla de reacción se calienta hasta aproximadamente 50-100°C (por ejemplo, aproximadamente 70-90°C), se agita durante 10-18 horas y, a continuación, se enfría hasta aproximadamente 20-40°C con lo cual el producto intermedio cis de fórmula II comienza a separarse de la masa de reacción como un sólido que puede filtrarse y secarse. Para facilitar el aislamiento del producto intermedio cis de fórmula II, puede añadirse opcionalmente un segundo disolvente.

El derivado de D-triptófano de la fórmula III anterior se puede preparar a partir de D-triptófano por métodos conocidos en la técnica o como se ilustra en la presente invención. El aldehído de fórmula IV (por ejemplo, en la cual R<sub>1</sub> es 1,3-benzodioxo-5-ilo) está disponible comercialmente de Sigma Aldrich. Grupos salientes adecuados pueden seleccionarse de halógenos, alcoxi, aciloxi, sulfoniloxi y análogos. Segundos disolventes adecuados pueden seleccionarse del grupo que comprende hidrocarburos halogenados, hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos aromáticos o mezclas de los mismos. Los hidrocarburos halogenados pueden seleccionarse del grupo que comprende diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y análogos o mezclas de los mismos. En una realización preferente de la presente invención, el segundo disolvente es diclorometano. Los hidrocarburos alifáticos pueden seleccionarse del grupo que comprende n-pentano, n-hexano, ciclohexano y análogos o mezclas de los mismos. Los hidrocarburos aromáticos pueden seleccionarse del grupo que comprende benceno, tolueno y análogos o mezclas de los mismos.

Adicionalmente, a no ser que se especifique otra cosa, cualesquiera modificaciones en las condiciones de reacción de la presente invención tales como temperatura de calentamiento, temperatura de enfriamiento, tiempo o cantidad de disolvente están contemplados dentro del alcance de la presente invención.

- 5 Un segundo aspecto de la presente invención da a conocer un proceso para la preparación de un compuesto tetracíclico de fórmula 1,



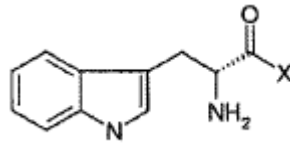
10

**Fórmula I**

en los que  $R_1$  representa arilo y  $R_2$  representa alquilo  $C_1-C_6$  y en los que el proceso comprende,

15

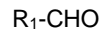
- a) hacer reaccionar el derivado de D-triptófano de fórmula III o una sal del mismo,



**Fórmula III**

20

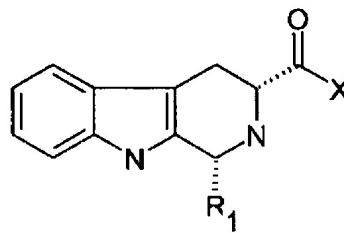
en los que X representa un grupo alcoxi, con un compuesto de fórmula IV,



**Fórmula IV**

25

en los que  $R_1$  es tal como se ha definido anteriormente, en presencia de sulfolano, para obtener el producto intermedio cis de fórmula II,



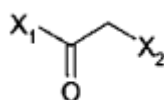
30

**Fórmula II**

en los que  $R_1$  y X son como se ha definido anteriormente,

35

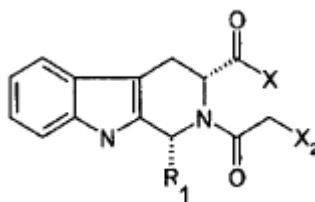
- b) aislar opcionalmente el producto intermedio cis de fórmula II,  
c) hacer reaccionar el producto intermedio cis de fórmula II con un compuesto de fórmula V,



40

**Fórmula V**

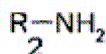
en los que  $X_1$  y  $X_2$  pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un grupo saliente, en presencia de una base, para obtener un compuesto de fórmula VI,



Fórmula VI

5 en los que R<sub>1</sub>, X y X<sub>2</sub> son como se ha definido anteriormente,

d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula VII,



10

Fórmula VII

15

en los que R<sub>2</sub> representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

e) aislar el compuesto tetracíclico de fórmula I de la masa de reacción del mismo.

25

El producto intermedio cis de fórmula II se puede preparar por el método descrito en el primer aspecto de la presente invención. El producto intermedio cis de fórmula II puede aislarse opcionalmente por adición de un segundo disolvente y conversión subsiguiente en el compuesto tetracíclico de fórmula I por métodos conocidos en la técnica (véase la patente de Estados Unidos No. 5.859.006, documento WO 2004/11463). Por ejemplo, el producto intermedio cis de fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula VI. El compuesto de fórmula VI se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VII para obtener el compuesto tetracíclico de fórmula I.

30

Segundos disolventes adecuados y grupos salientes adecuados han sido ya definidos en el primer aspecto de la presente invención. Bases adecuadas pueden seleccionarse del grupo que comprende hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de metal alcalino y alcalinotérreo, y análogos o mezclas de los mismos. Por ejemplo, la base puede seleccionarse del grupo que comprende carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y análogos o mezclas de los mismos.

En una realización de la presente invención, X es alcoxi (por ejemplo, metoxi).

35

En otra realización de la presente invención, R<sub>1</sub> es arilo (por ejemplo, 1,3-benzodioxol-5-ilo).

En otra realización de la presente invención, R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo (por ejemplo, metilo).

40

En otra realización de la presente invención, el producto intermedio cis de fórmula I es el éster metílico del ácido (1R,3R)-1-benzo[1,3]-dioxol-5-il-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina-3-carboxílico.

En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula 1 es (6R,12aR)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metilpirazino [1',2':1,6] pirido[3,4-b]indol-1,4-diona.

## EJEMPLO

45

### Paso 1: Preparación de clorhidrato del éster metílico de D-triptófano

50

Se suspendió D-triptófano (100 g) en metanol (500 ml) y se añadió la suspensión a una solución de tionilo (82,14 g) en metanol (500 ml) a 25-30°C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a reflujo durante 3 a 4 horas y la mezcla de reacción se concentró a un volumen residual de 150 ml. A la mezcla concentrada se añadió diclorometano (700 ml) y la solución resultante se enfrió a 0-5°C con agitación continua durante 0,5 horas. El sólido obtenido de este modo se filtró, se lavó con diclorometano (200 ml) y se secó al aire a 40-45°C para proporcionar el clorhidrato del éster metílico de D-triptófano.

55

### Paso 2: Preparación de clorhidrato del éster metílico del ácido cis-1-benzo[1,3]-dioxol-5-il-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina-3-carboxílico

5 Se suspendieron clorhidrato del éster metílico de D-triptófano (100 g) y piperonal (65 g) en sulfolano (500 ml) a 25-30°C. La mezcla de reacción se calentó a 80-85°C, se agitó durante 14 horas y se enfrió luego a 25-30°C. Se añadió diclorometano (500 ml) a la mezcla enfriada y la mezcla resultante se agitó continuamente durante 1 hora. El sólido obtenido se filtró, se lavó con diclorometano (500 ml) y se secó al aire a 40-45°C para proporcionar el

Rendimiento: 135 g (89%)

Pureza: > 98% (por HPLC)

10

Contenido de isómero trans: < 0,5% (por HPLC).

**Paso 3: Preparación del éster metílico del ácido cis-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(2-cloro-acetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina-3-carboxílico**

15

Se disolvió clorhidrato del éster metílico del ácido cis 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina-3-carboxílico (50 g) en diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso al 5% (500 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua desionizada (500 ml). La capa orgánica se añadió a agua desionizada (50 ml) y se trató con bicarbonato de sodio (15 g) a 25-30°C. Se añadió a la mezcla resultante cloruro de cloroacetilo (25 g) en diclorometano (50 ml) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de la mezcla de reacción entre 0 y 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron diclorometano (500 ml) y agua desionizada (1 l). La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua seguido por solución acuosa de bicarbonato de sodio hasta un pH 6,5-7,0, y finalmente con agua. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener un sólido. El sólido se disolvió en acetona (750 ml) y la solución resultante se concentró a un volumen residual de aproximadamente 75 ml. Se añadió lentamente a la solución concentrada agua desionizada a 20-25°C y la mezcla resultante se enfrió a 0-5°C con agitación continua durante 0,5 horas. El sólido obtenido de este modo se filtró y se secó para proporcionar el éster metílico del ácido cis 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(2-cloro-acetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina-3-carboxílico.

20

Rendimiento: 48,5 g (88%).

**Paso 4: Preparación de (6R,12aR)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metilpirazino [1',2':1,6] pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (tadalafil)**

25

Se tomó éster metílico del ácido cis-1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(2-cloro-acetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina-3-carboxílico (30 g) en metanol (450 ml). La mezcla resultante se calentó a 35-40°C y se añadió metilamina acuosa (27 ml; 40%). La mezcla de reacción se agitó a 50-55°C durante 5 horas y se enfrió luego a 10-15°C con agitación continua durante 0,5 horas. El sólido obtenido de este modo se filtró y se secó para proporcionar (6R,12aR)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metilpirazino [1',2':1,6] pirido[3,4-b]indol-1,4-diona

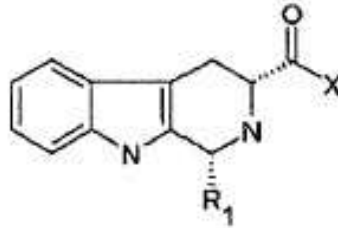
30

Rendimiento: 24,6 g (90%)

Pureza: 99,9% (por HPLC).

**REIVINDICACIONES**

1. Proceso para la preparación del producto intermedio cis de fórmula II,



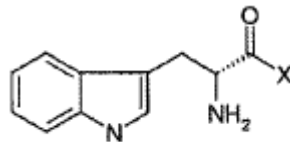
5

**Fórmula II**

en la que R<sub>1</sub> representa arilo y X representa un grupo alcoxi y en los que el proceso comprende,

10

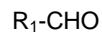
a) hacer reaccionar un derivado de D-triptófano de fórmula III o una sal del mismo,



15

**Fórmula III**

en los que X representa un grupo alcoxi, con un compuesto de fórmula IV,



20

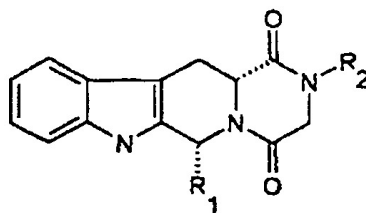
**Fórmula IV**

en los que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, en presencia de sulfolano,

25

b) aislar el producto intermedio cis de fórmula II de la masa de reacción del mismo.

2. Proceso para la preparación de un compuesto tetracíclico de fórmula I,



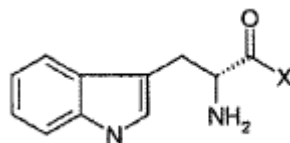
30

**Fórmula I**

en los que R<sub>1</sub> representa arilo y R<sub>2</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y en los que el proceso comprende,

35

a) hacer reaccionar el derivado de D-triptófano de fórmula III o una sal del mismo,



40

**Fórmula III**

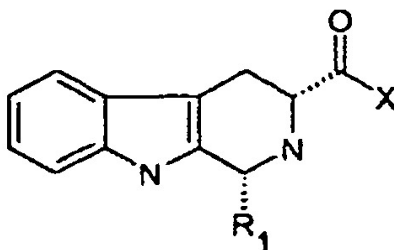
en los que X representa un grupo alcoxi, con un compuesto de fórmula IV,



R<sub>1</sub>-CHO

**Fórmula IV**

5 en los que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente, en presencia de sulfolano, para obtener el producto intermedio cis de fórmula II,

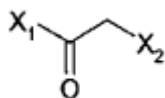


10 **Fórmula II**

en los que R<sub>1</sub> y X son como se ha definido anteriormente,

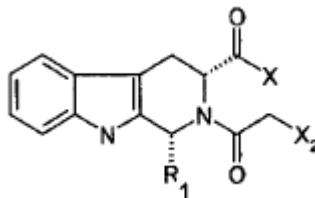
15 b) aislar opcionalmente el producto intermedio cis de fórmula II,

c) hacer reaccionar el producto intermedio cis de fórmula II con un compuesto de fórmula V,



20 **Fórmula V**

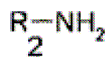
en los que X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un grupo saliente, en presencia de una base, para obtener un compuesto de fórmula VI,



25 **Fórmula VI**

30 en los que R<sub>1</sub>, X y X<sub>2</sub> son como se ha definido anteriormente,

d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula VII,



35 **Fórmula VII**

en los que R<sub>2</sub> es como se ha definido anteriormente,

40 e) aislar el compuesto tetracíclico de fórmula I de la masa de reacción del mismo.

3. El proceso, según la reivindicación 1 ó 2, en el cual alcoxi es metoxi.

4. El proceso, según la reivindicación 1 ó 2, en el cual R<sub>1</sub> es 1,3-benzodioxol-5-ilo.

45 5. El proceso, según la reivindicación 1 ó 2, en el cual el paso a) se lleva a cabo a una temperatura de 50-100°C.

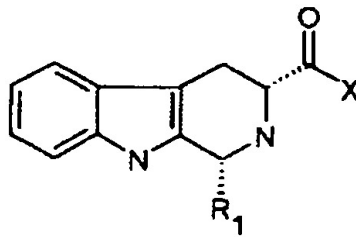
6. El proceso, según la reivindicación 1 ó 2, en el cual en el paso b), el producto intermedio cis de fórmula II se aísla por adición de un segundo disolvente seleccionado de hidrocarburos halogenados, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos o mezclas de los mismos.

5 7. El proceso, según la reivindicación 6, en el cual el hidrocarburo halogenado se selecciona de diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono o mezclas de los mismos.

8. El proceso, según la reivindicación 1 ó 2, en el cual el producto intermedio cis de fórmula II es el éster metílico del ácido (1R,3R)-1-benzo[1,3]-dioxol-5-il-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina-3-carboxílico.

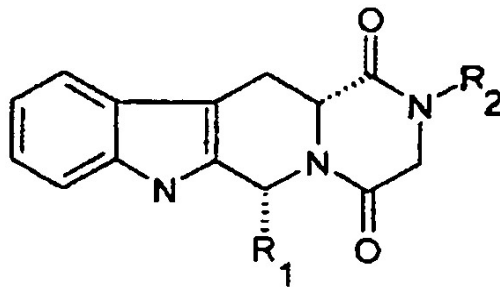
10 9. El proceso, según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente convertir el producto intermedio cis de fórmula II en (6R,12aR)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metilpirazino [1',2':1,6] pirido[3,4-b]indol-1,4-diona.

15 10. Utilización del producto intermedio cis de fórmula II,



Fórmula II

20 preparado por el proceso de la reivindicación 1, en la fabricación de un compuesto de fórmula I,



Fórmula I

25 en los que X representa un grupo alcoxi, R<sub>1</sub> representa arilo y R<sub>2</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo