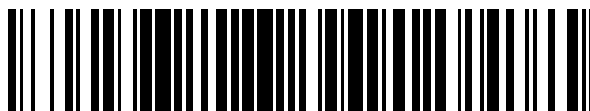


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 501**

51 Int. Cl.:
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09728114 .1**
96 Fecha de presentación: **31.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2274303**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2011**

54 Título: **Procedimientos para preparar sunitinib y sales del mismo**

30 Prioridad:
17.09.2008 US 97592 P
10.11.2008 US 113044 P
22.07.2008 US 82681 P
21.07.2008 US 82405 P
04.09.2008 US 94341 P
14.08.2008 US 88998 P
31.03.2008 US 41103 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.11.2012

73 Titular/es:
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
(100.0%)
5 Basel Street P.O. Box 3190
49131 Petah Tiqva, IL

72 Inventor/es:
BIGATTI, ETTORE;
CANAVESI, AUGUSTO;
MACDONALD, PETER LINDSAY y
SCARPITTA, FRANCESCA

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 391 501 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

Procedimientos para prepara sunitinib y sales del mismo

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

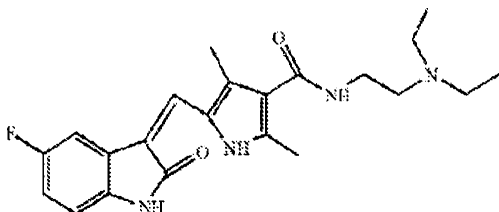
5 La presente solicitud reivindica beneficio de las Solicitudes Provisionales de Patente de Estados Unidos N°. Ser. 61/113.044, presentada el 10 de noviembre de 2008; 61/097.592, presentada el 17 de septiembre de 2008; 61/094.341, presentada el 4 de septiembre 2008; 61/088.998, presentada el 14 de agosto de 2008; 61/082.681, presentada el 22 de julio de 2008; 61/082.405, presentada el 21 de julio de 2008; y 61/041.103, presentada el 31 de marzo de 2008.

Campo de la invención

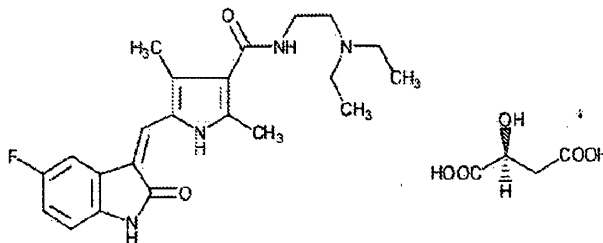
10 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de Sunitinib y sales del mismo.

Antecedentes de la invención

La base Sunitinib ("Sunitinib") de la siguiente fórmula:



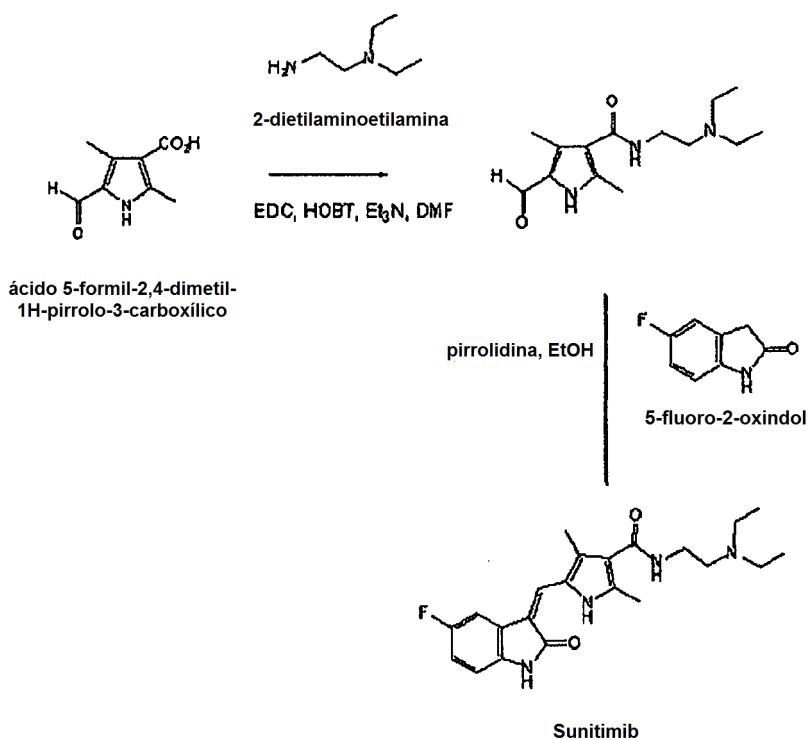
es un intermedio para sales de Sunitinib, tales como malato de Sunitinib de la siguiente fórmula:



15 El malato de Sunitinib se comercializa con el nombre comercial Sutent® por Pfizer. Es un inhibidor oral de tirosina quinasa multi-dirigido, usado para el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

Se desvelan Sunitinib y sales del mismo, procedimientos de preparación del mismo y el uso de estas sales en la Patente de Estados Unidos 6.573.293 B2 ("US '293").

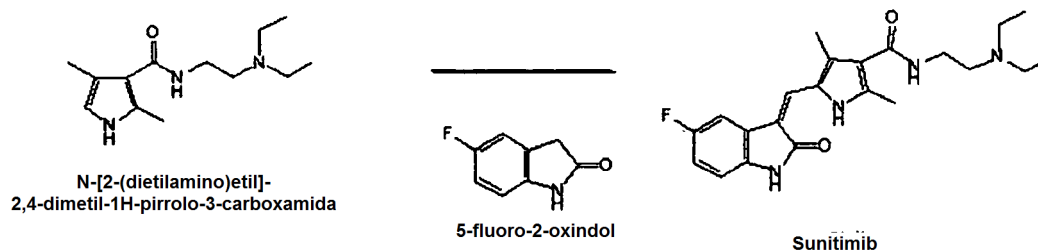
20 La preparación de Sunitinib desvelada en US '293 se realiza por amidación de ácido 5-formil-2,4-1*H*-pirrol-3-carboxílico para obtener (2-dietilamioetil)amida del ácido 5-formil-2,4-1*H*-pirrol-3-carboxílico con un rendimiento del 43%. Después, la amida obtenida se condensa con 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona en EtOH en presencia de pirrolidina, obteniendo Sunitinib. El procedimiento puede ilustrarse en el siguiente esquema:



Esquema 1

5 La reacción de amidación en la US '293 se realiza en un derivado de ácido carboxílico activado. Este enfoque sintético también se emplea en J. Med. Chem., 2003, 46,116- 1119. De acuerdo con Journal of Organic Chemistry, 2003, 68, 6447, esta reacción también conduce a la formación de subproductos. Además, los reactivos de acoplamiento de amida, que se usan en la US '293 son reactivos tóxicos, peligrosos y caros.

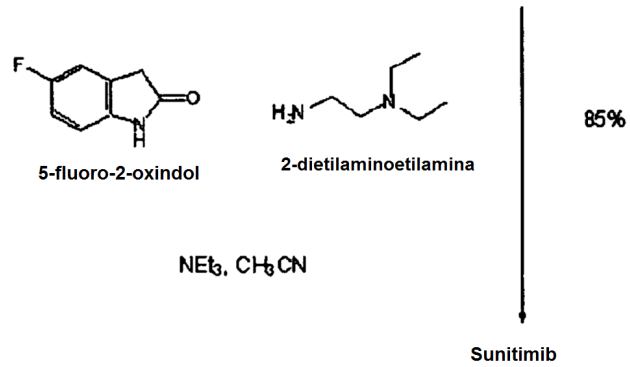
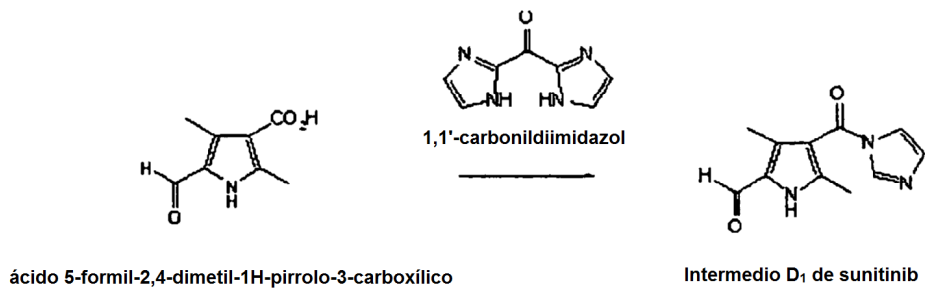
El documento US 2006/0009510 (US'510) y Journal of Organic Chemistry, 2003, 68, 6447 desvelan una síntesis alternativa para la preparación de Sunitinib haciendo reaccionar N-[2-(diethylamino)etil]-2,4-dimetil-1H-pirrólo-3-carboxamida con 5-fluoro-2-oxindol, con un rendimiento del 74%, en presencia de acetonitrilo y reactivo de Vilsmeier, como se describe en el siguiente esquema:



Esquema 2

10

La Patente de Estados Unidos N° 7.119.209 también desvela un procedimiento alternativo para la preparación de Sunitinib, mediante la activación en primer lugar del resto pirrol como un derivado de imidazol, que después se usa en la segunda etapa para la preparación *in situ* de la amida, como se describe en el siguiente esquema:

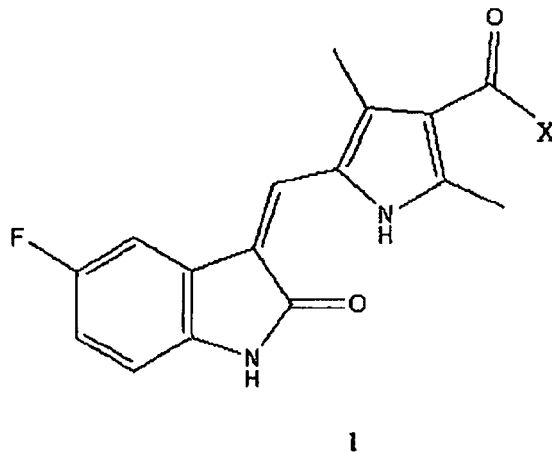


Esquema 2

Existe una necesidad en la técnica para un procedimiento mejorado para la preparación de Sunitinib y sales del mismo que también sea adecuado para escala industrial.

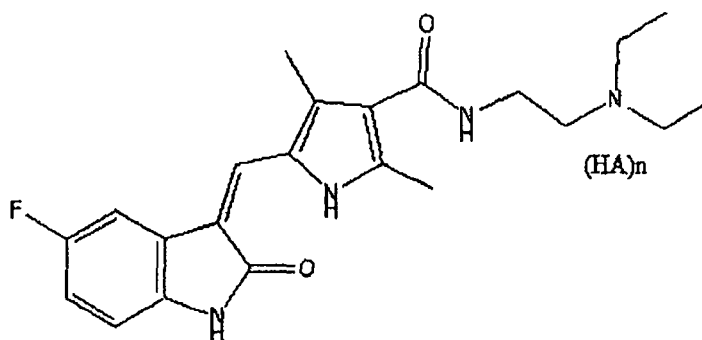
Sumario de la invención

- 5 En una realización, la presente invención abarca un sustituto de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrolo-3- carbonilo de la siguiente fórmula 1;



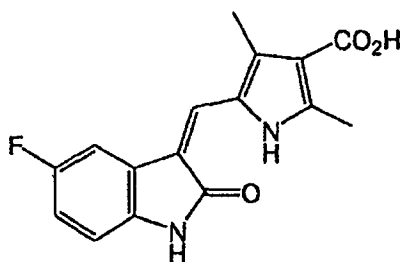
en la que X es Cl.

En otra realización, la presente invención abarca la preparación de sunitinib y sales del mismo de la siguiente fórmula:



a partir del compuesto de fórmula 1, en la que n es 0 ó 1. HA es un diácido, preferentemente, ácido málico.

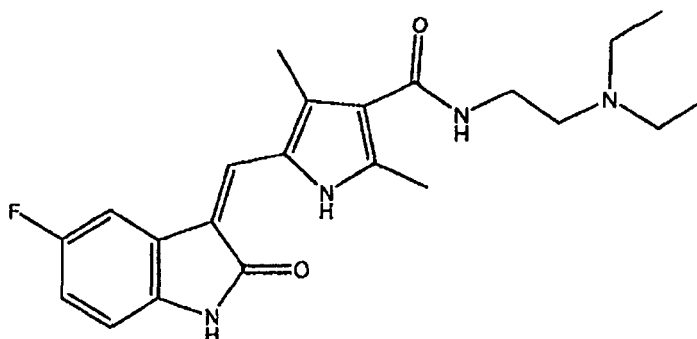
5 En otra realización, la presente invención abarca un procedimiento para preparar un sustituto de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z- ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil de fórmula 1 que comprende hacer reaccionar ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil -1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 de la siguiente estructura:



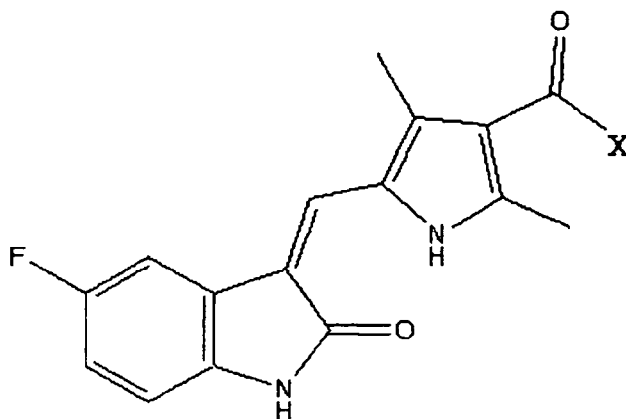
4

10 En otra realización, la presente invención abarca un procedimiento para preparar sunitinib y sales del mismo que comprende preparar un sustituto de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonilo de fórmula 1 de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, y convertirlo en sunitinib y sales del mismo. Preferentemente, la sal de sunitinib es malato de sunitinib.

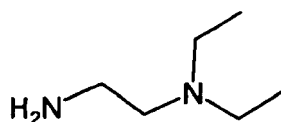
En otra realización, la presente invención abarca un procedimiento para preparar sunitinib que tiene la siguiente estructura:



15 que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1:



con 2-dietilaminoetilamina de fórmula 3 de la siguiente estructura



3

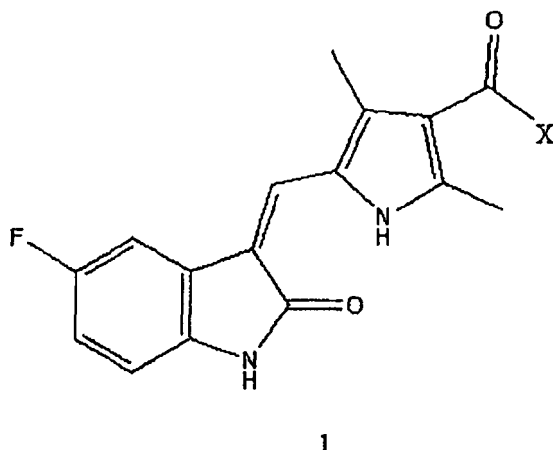
- 5 En otra realización más, la presente invención abarca un procedimiento para preparar sales de sunitinib que comprende, preparar sunitinib de acuerdo con el procedimiento de la presente invención y convertirlo en sal de sunitinib. Preferentemente, la sal de sunitinib es malato de sunitinib.

Breve descripción de las figuras

- La Figura 1 shows un patrón de XRD en polvo de la Forma 1 cristalina de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4.
- 10 La Figura 2 muestra un espectro FTIR de la Forma 1 cristalina de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H- pirrol-3-carboxílico de fórmula 4.
- La Figura 3 muestra un patrón de XRD en polvo de la Forma 2 cristalina de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4- dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4.
- 15 La Figura 4 muestra un espectro FTIR de la Forma 2 cristalina de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H- pirrol-3-carboxílico de fórmula 4.
- La Figura 5 shows un patrón de XRD en polvo de la Forma 3 cristalina de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4- dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4.
- La Figura 6 muestra un espectro FTIR de la Forma 3 cristalina de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H- pirrol-3-carboxílico de fórmula 4.
- 20 La Figura 7 muestra un patrón de XRD en polvo de la Forma cristalina 4 de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4- dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4.
- La Figura 8 muestra un espectro FTIR de la Forma cristalina 4 de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol- 3-carboxílico de fórmula 4.
- 25 La Figura 9 muestra un patrón PXRD de sal pirrolidinio del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carboxílico.

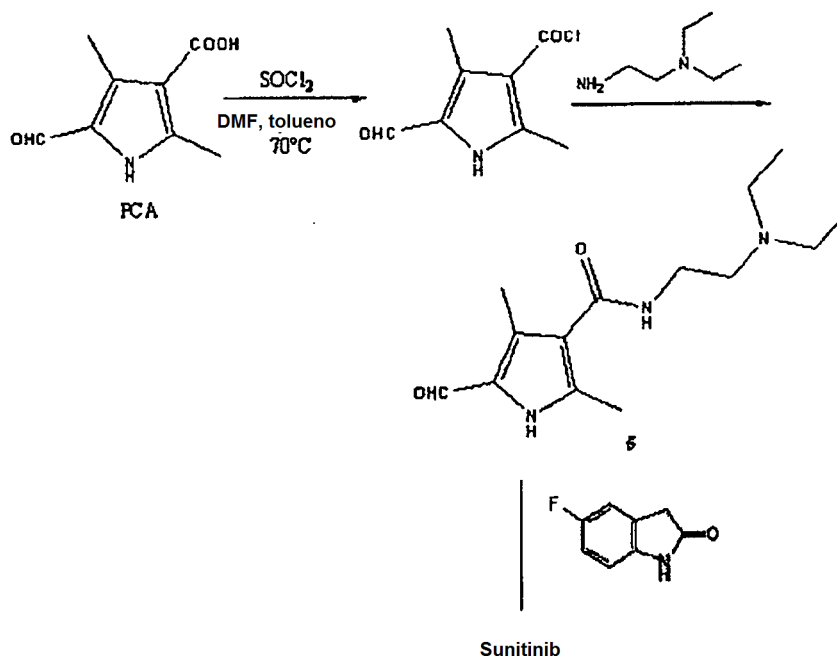
Descripción detallada de la invención

La presente invención ofrece procedimientos para la preparación de sunitinib y sales del mismo. Las realizaciones preferidas de la invención son capaces de conseguir altos rendimientos en comparación con procedimientos conocidos, tales como mediante un nuevo intermedio de la siguiente estructura:



en la que X es Cl. La preparación del compuesto de fórmula 1, se realiza en primer lugar conduciendo una reacción de condensación para proporcionar el ácido carboxílico de fórmula 4, y después clorándolo para obtener un sustituto de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H- pirrol-3- carbonilo de la siguiente fórmula 1. Después, la fórmula 1 obtenida se hace reaccionar con 2-dietilaminoetilamina de fórmula 3. Preferentemente, se produce Sunitinib con un rendimiento de aproximadamente 80% o superior, preferentemente al menos 82%, y/o una pureza de al menos el 99,5% cuando X es Cl. Preferentemente, se produce Sunitinib con un rendimiento de aproximadamente el 90% o superior, preferentemente al menos 93% y/o pureza de al menos 98% cuando X es imidazol.

Sin embargo, cuando la cloración se realiza antes de la reacción de condensación, como se describe en el siguiente esquema:



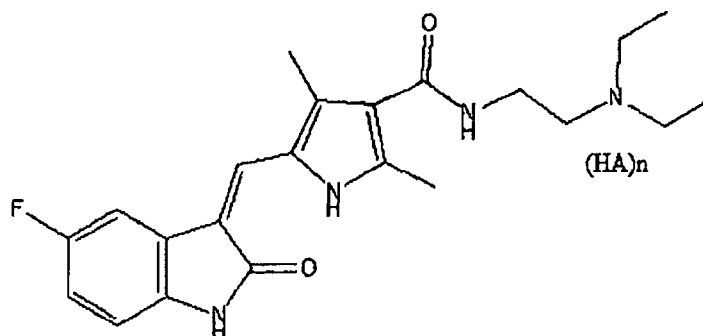
aproximadamente el 48% del PCA de partida permanece sin reaccionar. Véase ejemplo 12. Además, cuando el procedimiento se continúa adicionalmente, realizando la reacción de amidación en la mezcla que contiene PCA y sus derivados clorados, el compuesto de fórmula 5 se forma con un rendimiento muy bajo (3%). Véase ejemplo 12.

15 Cuando X es Cl, el compuesto de fórmula 1 se refiere a cloruro de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carbonilo, designado fórmula 1a. Puede caracterizarse cloruro de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carbonilo por datos seleccionados entre un grupo que consiste en RMN de ^1H (DMSO-d₆,400 MHz, 298 K): δ 13,84 (s, 1H), δ 1,03 (s, 1H), 7,78 (dd, J 9,4,2,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,90 (ddd, J 9,4,8,5,2,5, 1H), 6,83 (dd, J 8,5,4,6, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); RMN de ^{13}C (DMSO-d₆,100,6 MHz, 298 K): δ 170,0,166,6, 158,7, 141,3, 135,2, 133,8, 127,4,126,5, 125,1, 116,1, 114,7, 113,1; FTIR: 3168, 3043, 1739, 1676, 1570, 1480,1421,1329, 1195, 1151, 1037, 821, 800; EM: m/z 301,

20

que corresponden a (M+H)⁺ y combinaciones de los mismos.

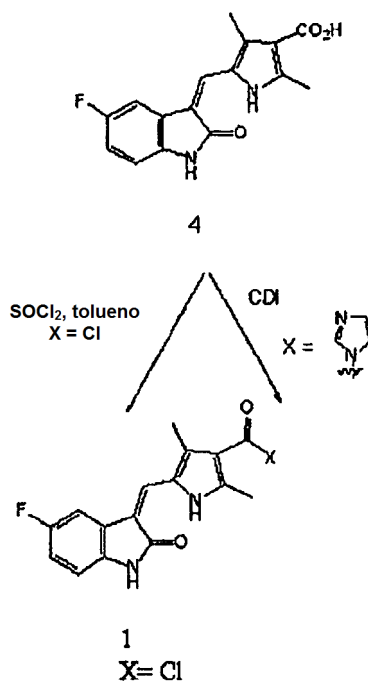
El compuesto de fórmula 1 puede usarse para preparar sunitinib y sales del mismo que tiene la siguiente estructura:



en la que, n es 0 ó 1, HA es un diácido, preferentemente, ácido málico.

- 5 Cuando n es 0, la fórmula anterior corresponde a una base de sunitinib ("Sunitinib"). Cuando n es 1, la fórmula anterior corresponde a una sal de sunitinib, preferentemente, malato de sunitinib.

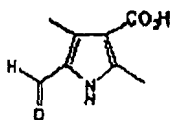
Inicialmente, el procedimiento comprende la preparación de fórmula 1. El procedimiento puede ilustrarse mediante el siguiente esquema:



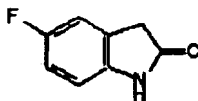
Esquema 5

- 10 en el que, el resto carboxílico reacciona con un agente de cloración. El procedimiento comprende hacer reaccionar ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carboxílico de fórmula con un agente de cloración. Preferentemente, el agente de cloración es cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, más preferentemente, cloruro de tionilo.

- 15 En una realización, se prepara ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 por un procedimiento que comprende hacer reaccionar ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (PCA) de la fórmula:



y 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (FDI) de la fórmula:



5 y pirrolidona, y ajustar el pH a pH ácido, a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 70 °C para obtener a suspensión.

Preferentemente, la reacción comprende combinar ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (PCA), 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (FDI) y el disolvente para obtener una mezcla. Preferentemente, esta mezcla se combina con pirrolidina y una segunda cantidad de disolvente para obtener a suspensión.

10 Preferentemente, el disolvente se selecciona entre un grupo que consiste en etanol, metanol y una mezcla de los mismos.

Preferentemente, la suspensión se agita durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 20 minutos, más preferentemente, durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 15 minutos para obtener una solución.

15 Además, la solución puede después calentarse para facilitar la reacción. Preferentemente, el calentamiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C más preferentemente, de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 55 °C, lo más preferido, a aproximadamente 50 °C.

20 Preferentemente, el calentamiento se realiza durante un periodo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 16 horas, más preferentemente, durante un periodo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 6 horas; preferentemente la sal de pirrolidino del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico se forma y se precipita.

Opcionalmente, la sal de pirrolidino precipitada del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico puede recuperarse.

25 La recuperación de la sal pirrolidino del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico puede realizarse enfriando y filtrando la suspensión, lavando el precipitado y secando. Preferentemente, el enfriamiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 15 °C, más preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 20 °C, lo más preferido, a una temperatura de aproximadamente 25 °C. Preferentemente, el lavado se realiza con metanol.

30 La sal de pirrolidino recuperada del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico puede ser cristalina. Preferentemente, se caracteriza por un patrón de PXRD que tiene picos en aproximadamente 5,1, 10,2, 11,5, 13,7, 15,4, 19,5, 21,7, 22,1, 25,5 y 28,0 grad. 2theta ± 0,2 grad. y un patrón de PXRD como se representa en la figura 9.

35 La sal pirrolidino del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico recuperada puede después convertirse en ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 ajustando el pH a pH ácido, a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 70 °C, preferentemente, de 40 °C a aproximadamente 60°C para obtener una suspensión.

40 Un procedimiento preferido comprende suspender la sal pirrolidino del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico en un disolvente, preferentemente agua y calentar la suspensión a la temperatura anterior antes del ajuste del pH.

Más preferentemente, el ajuste del pH se realiza a una temperatura de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 50 °C. Más preferentemente, el ajuste del pH se realiza a una temperatura de aproximadamente 50 °C.

45 Típicamente, el ajuste del pH se proporciona mediante la adición de un ácido mineral. Preferentemente, el ácido mineral es HCl. El ajuste del pH proporciona un pH ácido, preferentemente, el pH es de aproximadamente 0 a aproximadamente 5,0, más preferentemente, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0.

Preferentemente, el ajuste del pH a la temperatura anterior proporciona una suspensión a partir de la que se recupera fácilmente el ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carboxílico de fórmula 4 debido a su filtrabilidad mejorada.

5 El ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4 -dimetil-1H-pirrol-3- carboxílico de fórmula 4 puede lavarse y secarse. El lavado se realiza con un disolvente y agua. Preferentemente, el lavado en la etapa de recuperación se realiza en primer lugar con el disolvente y después con agua. Preferentemente, el disolvente en la etapa de recuperación es etanol o metanol. Preferentemente, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C. Preferentemente, el secado se realiza durante un periodo de aproximadamente 16 horas.

10 En una realización preferida, el ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico obtenido de fórmula 4 es cristalino. En el presente documento se describen cuatro formas cristalinas de ácido 5-(5-fluoro-2- oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4.

15 La primero forma cristalina del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 se caracteriza por datos seleccionados entre un grupo que consiste en un patrón de PXRD que tiene picos en torno a 5,0, 7,0, 7,6, 10,0, 10,7, 13,7, 15,0, 19,6, 22,7, 24,1, 25,5, 27,1 y 30,2 grad. 2theta \pm 0,2 grad, siendo 2theta y el patrón PXRD como se representa en la Figura 1.

20 La primero forma cristalina del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 puede caracterizarse adicionalmente por espectro FTIR como se representa en la Figura 2.

25 La segunda forma cristalina del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol- (3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 se caracteriza por datos seleccionados entre un grupo que consiste en un patrón de PXRD que tiene picos entorno a 5,0, 6,9, 7,5, 8,1, 9,9, 13,6, 14,9, 19,5 y 27,1 grad. 2theta \pm 0,2 grad. siendo 2theta y el patrón PXRD como se representan en la Figura 3.

La segunda forma cristalina de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 puede caracterizarse adicionalmente mediante espectro de FTIR como se representa en la Figura 4.

30 La tercera forma cristalina del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 se caracteriza por datos seleccionados entre un grupo que consiste en un patrón de PXRD que tiene picos en torno a 4,8, 6,9, 7,4, 9,8, 10,6, 13,6, 14,8 y 27,1 grad. 2theta \pm 0,2 grad., siendo 2theta y el patrón de PXRD como se representan en la Figura 5.

35 La tercera forma cristalina del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol -(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 puede caracterizarse adicionalmente mediante espectro FTIR como se representan en la Figura 6.

La cuarta forma cristalina del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 se caracteriza por datos seleccionados entre un grupo que consiste en un patrón de PXRD que tiene picos entorno a 5,0, 7,0, 7,6, 8,1, 9,9, 13,0, 13,7, 14,9, 20,0, 24,1, 25,5, 27,1 y 30,2 grad. 2theta \pm 0,2 grad. siendo 2theta y el patrón PXRD como se representan en la Figura 7.

40 La cuarta forma cristalina del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 puede caracterizarse adicionalmente mediante espectro de FTIR como se representan en la Figura 8.

45 Las formas cristalinas descritas anteriormente del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carboxílico de fórmula 4, pueden usarse para preparar el sustituto de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonilo de fórmula 1.

Como se ha descrito anteriormente, el procedimiento comprende hacer reaccionar ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4- dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 con un agente de cloración.

50 Cuando X es Cl, el compuesto de fórmula 1 se refiere a cloruro de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carbonilo, designado fórmula Ia.

Cuando X es imidazol, el compuesto de fórmula 1 se refiere a 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- (carbonil-1-imidazol), designado fórmula Ib.

Cuando se prepara cloruro de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carbonilo,

designado fórmula la, un procedimiento preferido comprende hacer reaccionar ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 con cloruro de tionilo en presencia o ausencia de un catalizador. Preferentemente, el catalizador es DMF.

5 Preferentemente, la proporción molar entre ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 y cloruro de tionilo es de aproximadamente 1:1,3 a aproximadamente 1:1,8 respectivamente, más preferentemente, de aproximadamente 1:1,4.

10 Preferentemente, la proporción molar entre ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 y DMF es de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:0,3, más preferentemente, de aproximadamente 1:0,2.

Típicamente, la reacción se realiza en presencia de un disolvente. Preferentemente, la reacción con cloruro de tionilo se realiza en presencia de un disolvente seleccionado entre un grupo que consiste en: un hidrocarburo aromático, un éter cíclico y mezclas de los mismos.

15 Preferentemente, el hidrocarburo aromático es hidrocarburo aromático C₆-C₉, más preferentemente, se selecciona entre el grupo que consiste en clorobenceno y tolueno, lo más preferido, tolueno. Preferentemente, el éter cíclico es éster cíclico G₄-C₅, más preferentemente, es tetrahydrofurano o metil-tetrahydrofurano.

20 Típicamente, la reacción anterior se mantiene durante un tiempo suficiente a una temperatura dada para permitir la formación del compuesto de fórmula 1. Preferentemente, la reacción se mantiene con agitación. Preferentemente, la reacción se mantiene a una temperatura de aproximadamente ambiente a aproximadamente reflujo. Preferentemente, la reacción con cloruro de tionilo se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C, más preferentemente; a una temperatura de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 75 °C, lo más preferido, de aproximadamente 70 °C.

25 La reacción anterior se mantiene preferentemente durante un periodo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente durante una noche. Preferentemente, la reacción con cloruro de tionilo se mantiene durante un periodo de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 5 horas, más preferentemente, durante un periodo de aproximadamente 4 horas.

Las reaccionar anteriores dan como resultando una suspensión que comprende un sustituto de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonilo de fórmula 1.

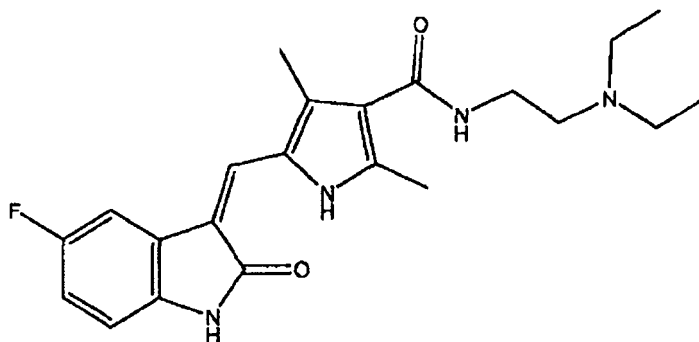
30 Después, el sustituto de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonilo precipitado de fórmula 1 puede recuperarse. La recuperación puede realizarse, por ejemplo, enfriando la suspensión caliente, filtrándola, lavándola y secándola al vacío. Preferentemente, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente, durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente 18 horas.

35 Preferentemente, en la reacción con cloruro de tionilo, el procedimiento de recuperación incluye enfriar a aproximadamente temperatura ambiente. Preferentemente, el enfriamiento se realiza durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, más preferentemente durante un periodo de aproximadamente 2 horas.

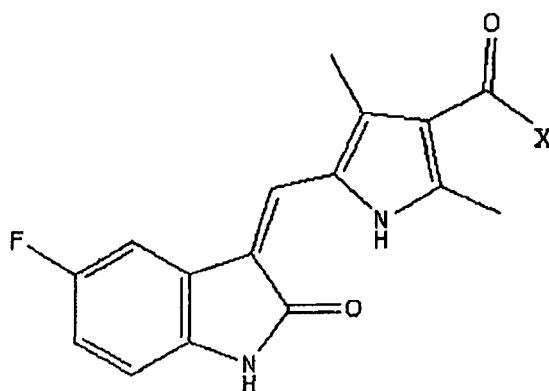
40 El sustituto de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonilo obtenido de fórmula 1 se recupera preferentemente con un alto rendimiento. Por ejemplo, cuando X es Cl, el cloruro de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonilo obtenido de fórmula la se recupera preferentemente con un rendimiento de al menos el 97,8%.

El sustituto de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonilo de fórmula 1 puede convertirse en sunitinib y sales del mismo, como se muestra a continuación.

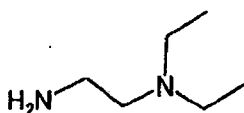
En una realización, la conversión en sunitinib que tiene la siguiente estructura



comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1 que tiene la siguiente fórmula:



con 2-dietilaminoetilamina de fórmula 3 que tiene la siguiente estructura:



3

5

en las que X es Cl. Típicamente, esta reacción sucede en presencia de un disolvente.

10

Cuando X es Cl, la reacción se realiza preferentemente en presencia de un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tolueno, 2-metil tetrahidrofurano, tetrahidrofurano, dimetilformamida y 1-metil-2-pirrolidona. Más preferentemente, en presencia de 2-metil tetrahidrofurano como disolvente.

Típicamente, el exceso de cloruro de tionilo puede eliminarse por destilación, antes de la reacción con dietilendiamina de fórmula 3.

Preferentemente, la destilación se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, más preferentemente a aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la destilación se realiza al vacío.

15

Típicamente, la reacción se mantiene, preferentemente en agitación para permitir la formación de sunitinib. Preferentemente, la reacción se mantiene durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas. Preferentemente, las reacciones se mantienen a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 70 °C.

20

Preferentemente, cuando X es Cl, la reacción se realiza durante un periodo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 horas. Más preferentemente, durante un periodo de aproximadamente 1 hora. Preferentemente, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 80 °C, más preferentemente a aproximadamente 40 °C.

Después, el sunitinib obtenido puede recuperarse. El procedimiento de recuperación de sunitinib puede comprender

añadir agua a la mezcla de reacción para precipitar Sunitinib, retirando por filtración el sunitinib precipitado, lavando y secando.

Preferentemente, cuando X es Cl, la recuperación comprende adicionalmente concentrar la suspensión obtenida, antes de la filtración, proporcionando una nueva suspensión.

- 5 Preferentemente, la concentración se realiza evaporando algo del disolvente a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60°C, más preferentemente 50 °C. Preferentemente, la evaporación se realiza al vacío.

Para aumentar el rendimiento, la nueva suspensión obtenida se agita, preferentemente, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, más preferentemente durante aproximadamente 2 horas.

- 10 Preferentemente, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80°C, más preferentemente de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C. Preferentemente, el secado se realiza durante un periodo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente una noche, más preferentemente, durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente 16 horas.

- 15 Preferentemente, cuando X es Cl, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 80°C, más preferentemente a aproximadamente 80 °C. Preferentemente, el secado se realiza durante un periodo de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 16 horas.

- 20 Típicamente, el sunitinib recuperado puede después convertirse en sal de sunitinib, preferentemente, en malato de sunitinib. La conversión puede realizarse haciendo reaccionar una base de sunitinib con un ácido, preferentemente, ácido málico. Cuando el ácido es ácido málico, la conversión puede realizarse, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento descrito en la publicación de Estados Unidos N° 2003/0069298, incorporada en el presente documento por referencia.

Opcionalmente, puede purificarse sunitinib antes de la conversión en sal de sunitinib. Preferentemente, la purificación comprende acidificar sunitinib para obtener una sal de sunitinib, y después convertirla de nuevo en sunitinib haciendo reaccionar la sal con una base.

- 25 El procedimiento comprende disolver Sunitinib en una mezcla de agua con un ácido para obtener una sal de sunitinib. Preferentemente, el ácido es un ácido inorgánico, más preferentemente, ácido clorhídrico. Después, dicha solución se extrae con cetona, preferentemente, metil-isobutil cetona o con 2-Metil THF, proporcionando un sistema de dos fases. Típicamente, las fases se separan y se añade una base a la fase acuosa, proporcionando sunitinib. Preferentemente, cuando la reacción se realiza en 2-Metil THF, la extracción se realiza con 2-Metil THF.

- 30 Preferentemente, la base es amoniaco acuoso. Preferentemente, la fase acuosa se basicifica a un pH de aproximadamente 8 a aproximadamente 9, más preferentemente, a un pH de aproximadamente 8,5, para obtener una suspensión que comprende una precipitación de sunitinib en forma de cristales.

- 35 Después, el sunitinib cristalino puede recuperarse. El procedimiento de recuperación puede comprender retirar por filtración el sunitinib precipitado, lavado y secado. Preferentemente, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 80 °C. Preferentemente, el secado se realiza durante un periodo de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 16 horas.

Ejemplos

PXRD

- 40 La difracción XRD se realizó en un difractómetro de polvo de Rayos X: PanAlytical X'pert Pro powder diffractometer, radiación de CuK α , $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$. Longitud activa del detector X'Celerator (2 theta) = 2,122 mm, temperatura de laboratorio 22- 25 °C, portamuestras de fondo cero. Antes del análisis, las muestras se molieron suavemente por medio de un mortero y una maza para obtener un polvo fino. La muestra molida se ajustó en una cavidad del soporte de muestras y la superficie de la muestra se suavizó por medio de un portaobjetos de cubierto con vidrio.

FTIR

- 45 Los espectros de FTIR se recogieron por medio de un espectrómetro Nicolet Nexus. Se usó la técnica de ATR para la medición con los siguientes ajustes:

Intervalo:	4000 - 550 cm^{-1}
Número de exploraciones de muestra:	64
Resolución:	4,000
Apodización:	Happ-Genzel
50 Ganancia de muestra:	8,0
Formato final:	Absorbancia

El cristal de ATR vacío se midió como control de fondo en las mismas condiciones en las que estaban la muestras.

Después, el registro resultante se sustrajo automáticamente del espectro de las muestras.

Ejemplo 1: Preparación de sunitinib mediante cloruro de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonilo

5 Se calentaron a reflujo 31,2 g de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, obtenido como se describe en el documento US 7125905, con agitación durante 4 horas en un matraz de un litro con 310 g de tolueno, 15 g de cloruro de tionilo y 1 g de dimetilformamida.

La suspensión agitada se enfrió a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró; la torta se lavó con 50 g de tolueno y se secó a 50 ° al vacío durante una noche.

10 El rendimiento fue 32,4 g (97,8%) de un compuesto que se correspondía según RMN y EM a la estructura esperada.

Se disolvieron 20 g de dietilendiamina en un matraz de un litro con 300 g de tetrahidrofurano; se retiraron por destilación aproximadamente 200 g de a 50 ° al vacío.

15 Se añadieron 20 g de cloruro de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonilo, preparado de la manera anterior, con agitación y la solución obtenida se dejó reaccionar durante una hora sin más calentamiento. Se añadieron 300 g de agua y la suspensión se evaporó a 50 ° al vacío para eliminar la mayoría del disolvente orgánico. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la suspensión se filtró, se lavó con 100 g de agua y se secó a 50 ° al vacío durante una noche, obteniendo 23,5 g de Sunitinib en bruto.

Purificación

20 El material en bruto se disolvió con 560 g de agua y 190 g de ácido clorhídrico 1 M, se extrajo con 200 g de metil-isobutil cetona.

La fase acuosa aclarada se basificó con agitación con amoniaco acuoso concentrado a pH 8,5 y después de 2 horas, la suspensión se filtró y los cristales se lavaron con 100 g de agua.

El producto se secó a 50° al vacío durante una noche, obteniendo 20,5 (rendimiento del 82%, pureza del 99,6% según HPLC) de sunitinib.

25 Ejemplo 2: Preparación de Sunitinib mediante 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-(carbonil-1-imidazol)

30 Se agitaron 4,6 g de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, obtenido como se describe en el documento US 7125905, durante 4 horas en un matraz de 0,1 litros con 46 g de 1-metil-2-pirrolidona y 3 g de 1'-carbonildiimidazol (CDI), después de este periodo, se añadieron 0,7 g de CDI y la reacción se dejó en agitación durante una noche.

Se añadieron 46 g de agua en agitación y después de 1 hora, la suspensión se filtró y la torta se lavó con agua.

El producto se secó a 60 ° al vacío, obteniendo 5,1 g (rendimiento del 95%); los análisis RMN y EM confirmaron la estructura esperada.

35 Se añadió 1 g de 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3Z-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-(carbonil-1-imidazol), preparado de la manera anterior, a 10 g de 1-metil-2-pirrolidona y 0,5 g de dietilendiamina en agitación y la mezcla se dejó reaccionar durante un día a 70 °.

Se añadieron 10 g de agua y después de 2 horas a temperatura ambiente la suspensión se filtró, la torta se lavó con agua y se secó a 60 ° al vacío durante 4 horas a peso constante.

Se obtuvieron 1,06 g de producto en bruto (rendimiento del 93%, pureza del 98% según HPLC).

40 Ejemplo 3: Conversión de Sunitinib en Malato de Sunitinib (de acuerdo con el Ejemplo 1, Preparación A de la Publicación de Estados Unidos N° 2003/0069298)

Preparación de la Forma Cristalina Anhidra I de la sal de ácido L-Málico de N-[2-(Dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

Preparación A:

45 Se añadió N-[2-(Dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (130 mg, 0,326 mMol) a 20 ml de metanol y la mezcla se agitó. Se añadió ácido L-málico (47,2 mg, 0,352 mMol), dando como resultado una disolución rápida de todos los sólidos. El metanol se retiró a presión reducida para producir un sólido de color naranja poco cristalino. Se añadió acetonitrilo (5 ml) y la suspensión se agitó y se calentó durante aproximadamente 10 minutos. La agitación se continuó mientras se

dejaba enfriar la suspensión a temperatura ambiente. Los cristales se filtraron y se secaron, dando como resultando 149 mg de sólidos (rendimiento del 86%).

Ejemplo 4- Preparación de la forma cristalina 1 del ácido

5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carboxílico de fórmula 4

5 En un reactor, en una atmósfera de nitrógeno, se cargaron 450 g de PCA (1,0 equiv.), 447,6 g de FDI (1,1 equiv.) y 9 l de etanol absoluto y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después, se añadieron 229,95 g de pirrolidina (1,2 equiv.) con 447 ml de etanol y la suspensión se agitó durante 10-15 minutos para su disolución.

10 Después, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 8 horas (la precipitación del producto sucede durante el calentamiento). Después, la mezcla se neutralizó con 1860 g de ácido clorhídrico 2 mol.L⁻¹ y la suspensión se mantuvo a 50 °C durante 2 horas.

15 Después de esta etapa, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante 2 horas y después el sólido se filtró en un Gooch P3 y se lavó con 2,7 l de etanol. El producto filtrado se lavó con 13,5 l de agua. Se secó a 80 °C durante una noche al vacío, produciendo 777 g de un derivado del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico con un rendimiento total del 96,1%.

Ejemplo 5- Preparación de la forma cristalina 2 de ácido

5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carboxílico de fórmula 4

20 En un reactor en atmósfera de nitrógeno, se cargaron 277 g de PCA (1,0 equiv.), 275,5 g de FDI (1,1 equiv.) y 5,54 l de etanol absoluto y se agitaron vigorosamente a temperatura ambiente. Después, se añadieron 141,54 g de pirrolidina (1,2 equiv.) con 275 ml de etanol y la suspensión se agitó durante 10-15 minutos para su disolución.

Después, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 8 horas (la precipitación del producto sucedió durante el calentamiento).

La mezcla se neutralizó con 1144 g de ácido clorhídrico 2 mol.L⁻¹ y la suspensión se mantuvo a 50 °C durante 2 horas.

25 Después de esta etapa, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante 2 horas y después el sólido se filtró sobre Gooch P3 y se lavó con 1,66 l de etanol. El producto filtrado se lavó con 8,3 l de agua. Se secó a 80 °C durante una noche al vacío, produciendo 448 g de un derivado de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carboxílico con un rendimiento total del 90,0%.

Ejemplo 6- Preparación de la forma cristalina 3 del ácido

30 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carboxílico de fórmula 4

En un reactor en una atmósfera de nitrógeno, se cargaron 23 g de PCA (1,0 equiv.), 26,3 g de FDI (1,265 equiv.) y 633 ml de etanol absoluto y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después, se añadieron 26 g de pirrolidina (3 equiv.) y la suspensión se agitó durante 10-15 minutos para su disolución.

35 Después, la mezcla se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 6 horas (la precipitación del producto sucedió durante el calentamiento).

40 Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró en un Gooch P3 y se lavó con 100 ml de etanol. El producto obtenido se cargó de nuevo en el reactor y se suspendió en 200 ml de una mezcla acetona/agua 40/60 y se añadieron 17,3 g de HCl al 37%. La suspensión se agitó durante 2 horas a 25 °C y después se filtró en un Gooch P3, lavando el sólido con 200 ml de agua. Se secó a 60 °C durante una noche al vacío, produciendo 32,6 g de derivado del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

Ejemplo 7- Preparación de la forma cristalina 4 del ácido
5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3 -carboxílico de fórmula 4

45 En un reactor en una atmósfera de nitrógeno, se cargaron 20 g de PCA (1,0 equiv.), 19,9 g de FDI (1,1 equiv.) y 400 ml de etanol absoluto y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después, se añadieron 11,9 ml de pirrolidina (1,2 equiv.) y la suspensión se agitó durante 10-15 minutos para su disolución.

Después, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 6 horas (la precipitación del producto sucedió durante el calentamiento).

50 Después, la temperatura se mantuvo a 50 °C y se añadieron lentamente 68 ml de HCl 2 mol.L⁻¹ hasta un pH de 1,5 - 3,0. La suspensión se agitó durante 2 horas a 50 °C y después se filtró en un Gooch P3, lavando el sólido con 2 x 50 ml de etanol. Se secó a 60 °C durante una noche al vacío, se cargó de nuevo en el filtro y se lavó con 3 x 150 ml de agua.

El sólido de color naranja se secó en un horno al vacío a 60 °C durante 16 horas, produciendo 27 g de derivado del

ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

Ejemplo 8- Preparación de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 en metanol

5 En un reactor en una atmósfera de nitrógeno, se cargaron 5 g de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (PCA) (1,0 equiv.), 4,97 g de 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (FDI) (1,1 equiv.) y 75 ml de metanol y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después, se añadieron 2,97 ml de pirrolidina (1,2 equiv.) y la suspensión se agitó durante 10-15 minutos para su disolución.

Después, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 2-3 horas (la precipitación del producto sucedió durante el calentamiento).

10 Después, manteniendo la temperatura a 50 °C, se añadieron 20 ml de HCl 2 M hasta un pH de 1,5-3,0. La suspensión se agitó durante 1 hora a 50 °C y después se filtró en un Gooch P3, lavando el sólido con 2 x 12,5 ml de metanol y con 3 x 50 ml de agua.

El producto obtenido se secó a 60 °C durante una noche al vacío, produciendo 8,4 g de derivado de ácido carboxílico de Sunitinib.

15 Ejemplo 9- Preparación de Sunitinib mediante derivado de ácido carboxílico de Sunitinib

En un reactor de 500 ml, se suspendieron 15,0 g de derivado de ácido carboxílico de Sunitinib (Compuesto 4) en 300 ml de tolueno (proporción material de partida 20/1,0 v/p.) en agitación vigorosa a temperatura ambiente. Se añadieron 0,755 g de dimetilformamida (proporción 0,2/1,0 p/p) a la mezcla.

20 La temperatura se ajustó a 70 °C y a esta temperatura, se añadieron gota a gota 5,1 g de cloruro de tionilo (proporción 1,4/1,0 p/p) en un intervalo de sesenta minutos. La reacción se mantuvo a 70 °C durante 7 horas con agitación.

Después, se destilaron 140 ml de para retirar el exceso de cloruro de tionilo de la suspensión y la reacción se filtró sobre Gooch P3, lavando con 3 v/p de tolueno. Después, el sólido húmedo (derivado de cloruro de acilo de sunitinib) se enfrió de nuevo en el reactor, se cargaron 300 ml Metil-tetrahidrofurano y se agitó. Después, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se añadieron 6,35 g de 2-dietilamino-etilamina (proporción material de partida 1,1/1,0 p/p) durante cinco minutos a 70 °C. Después de una hora, la reacción se completó y se añadieron 150 ml de agua y HCl 2 N hasta pH 2 a la suspensión.

La mezcla se filtró usando un lecho de decalite para obtener una fase aclarada. Las dos fases se separaron a 50 °C y la fase orgánica se descartó. La fase acuosa se lavó una vez más con 300 ml de Metil-tetrahidrofurano a 50 °C con agitación. Las dos fases se separaron de nuevo y la fase orgánica se descartó. Después, la fase acuosa se basificó a pH 8,5 con una solución al 5% de amoníaco a 50 °C. Después de una hora agitando, la suspensión se filtró sobre Gooch P3 y el sólido húmedo se secó a 60 °C al vacío durante una noche.

Se obtuvieron 15,9 g de base de sunitinib con una pureza de NLT del 99,5% según HPLC.

Ejemplo 10- Preparación de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

35 En un reactor en una atmósfera de nitrógeno se cargaron 10 g de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (PCA) (1,0 equiv.), 9,94 g de 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (FDI) (1,1 equiv.) y 150 ml de metanol y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después, se añadieron 5,94 ml de pirrolidina (1,2equiv.) y la suspensión se agitó durante 10-15 minutos para su disolución. Después, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 2-3 horas (la precipitación del producto sucedió durante el calentamiento).

40 La sal pirrolidinio del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol- (3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico obtenida de esta forma se enfrió a 25 °C, se filtró sobre Gooch P3 y se lavó con 50 ml de metanol. Después, el sólido húmedo (24 g) se cargó de nuevo en el reactor y se suspendió en 150 ml de agua y la mezcla se calentó a 50 °C.

Después, manteniendo la temperatura a 50 °C, se añadieron lentamente 23 ml de HCl 2 M hasta pH 1,5-3,0. La suspensión se agitó durante 1 hora a 50 °C y después se filtró en un Gooch P3, lavando el sólido con 2 x 50 ml de agua.

45 El producto obtenido se secó at 75 °C durante una noche al vacío, produciendo 15,5 g de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro- indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carboxílico.

Ejemplo 11- Preparación de Sunitinib mediante un derivado de ácido carboxílico de Sunitinib

50 En un reactor de 500 ml, se suspendieron 15,0 g de derivado de ácido carboxílico de Sunitinib (Compuesto 4) en 300 ml de tolueno (proporción 20/1,0 v/p. material de partida) en agitación vigorosa a temperatura ambiente. Se añadieron 0,755 g de dimetilformamida (proporción 0,2/1,0 mol de MP) a la mezcla.

La temperatura se ajustó a 70 °C y a esta temperatura, se añadieron gota a gota 5,1 g de cloruro de tionilo (proporción 1,4/1,0 mol de MP) en un intervalo de sesenta minutos. La reacción se mantuvo a 70 °C durante 7 horas con agitación.

5 Después, se destilaron 140 ml de disolvente para retirar el exceso de cloruro de tionilo de la suspensión y la reacción se filtró sobre Gooch P3, se lavó con 3 v/p de tolueno. El sólido húmedo (derivado de cloruro de acilo de sunitinib) se cargó de nuevo en el reactor y se cargaron 225 ml de Metil-tetrahidrofurano con agitación. Después, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C y añadieron gota a gota 6,35 g de 2-dietilamino-etilamina (proporción 1,1/1,0 p/p material de partida) en cinco minutos a 40 °C. Después de una hora la reacción se completó y se añadieron 225 ml de agua y HCl 2 N hasta pH 2 a la suspensión.

10 La mezcla se filtró usando un lecho de decalite para obtener una fase aclarada. Las dos fases se separaron a 40 °C y la fase orgánica se descartó. La fase acuosa se lavó una vez más con 225 ml de Metil-tetrahidrofurano a 40 °C con agitación. Las dos fases se separaron de nuevo y la fase orgánica se descartó.

Después, la fase acuosa se basificó a pH 8,5 con una solución al 5% de amoniaco a 40 °C. Después de una hora de agitación, la suspensión se filtró sobre Gooch P3 y el sólido húmedo se secó a 80 °C al vacío durante una noche.

Se obtuvieron 16,5 g de base de sumitinib (rendimiento del 83%) con una pureza de NLT del 99,5% según HPLC.

15 Ejemplo Comparativo 12- cloración fracasada de ácido pirrol carboxílico con cloruro de tionilo

En un reactor de 100 ml, se suspendieron 5,0 g de PCA en 75 ml de tolueno con agitación vigorosa a temperatura ambiente. De esta manera, se destilaron 15 ml de tolueno a 50 °C al vacío alcanzando un volumen final de 50 ml (10 volúmenes en peso de MP).

20 A 50 °C, se añadieron 0,44 g de dimetilformamida (proporción 0,2/1,0 mol de MP) y 5 g de cloruro de tionilo (proporción 1,4/1,0 mol de MP) a la mezcla.

La reacción se mantuvo a 50 °C durante 3 horas con agitación. El control de HPLC reveló aun el 48% de pirrol sin reaccionar ningún cambio con respecto al control hecho después de 2 horas. La reacción tenía un aspecto muy oscuro con presencia mucho alquitrán.

25 Después, se destilaron 15 ml de disolvente para retirar el exceso de cloruro de tionilo de la suspensión y después se añadieron 15 ml más para alcanzar los 75 ml de partida de tolueno.

Manteniendo a 50 °C, se añadieron gota a gota 3,83 g de N,N'-dietilaminoetilamina (proporción 1,1/1,0 p/p material de partida) en cinco minutos. Después de una hora, la reacción se completó y se añadieron 50 ml de agua y HCl 2 N hasta pH 2 a la suspensión.

30 El precipitado se filtró y las dos fases se separaron, la fase acuosa se basificó con NaOH 2 M a pH 9,0 y se extrajo con 70 ml de diclorometano. Se observó una separación difícil, la extracción se realizó con un volumen de 200 ml de agua y 500 ml de diclorometano.

La fase acuosa se extrajo una vez más con 500 ml más de diclorometano. Después, la fase orgánica se evaporó para dar un residuo y se trituró con una mezcla hexano/éter etílico 3:1.

35 El sólido obtenido se filtró sobre Gooch P3 y se secó en un horno al vacío a 35 °C, se obtuvieron 0,25 g del producto deseado (rendimiento del 3%, pureza del 80%).

Ejemplo 13 - cloración

En un reactor de 100 ml, se suspendieron 6,0 g de derivado de ácido carboxílico de Sunitinib en 60 ml de tolueno con agitación vigorosa a temperatura ambiente. De esta manera se destilaron 30 ml de tolueno a 50 °C al vacío alcanzando un volumen final de 60 ml (10 volúmenes en peso MP).

40 A 70 °C, se añadieron 1,24 ml de dimetilformamida (proporción 0,8/1,0 mol de MP) y 9,72 ml de cloruro de tionilo (proporción 6,5/1,0 mol de MP) a la mezcla. La reacción se mantuvo a 70 °C durante 8 horas en agitación, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre Gooch P3, se lavó con 20 ml de tolueno y el sólido obtenido se usó según estaba.

45 Se suspendieron 3 g del sólido en 20 ml de Me-THF y, a 50 °C, se añadieron gota a gota 1,45 ml de N, N'-dietilaminoetilamina (proporción 1,1/1,0 p/p material de partida) en cinco minutos. Después de una hora, la reacción se completó. Se obtuvo Sumitinib.

Ejemplo 14 - cloración

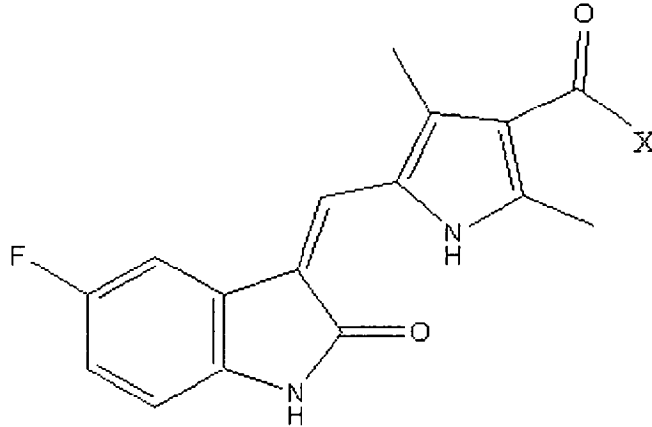
50 En un reactor de 100 ml, se suspendieron 6,0 g de derivado de ácido carboxílico de Sunitinib en 60 ml de tolueno en agitación vigorosa a temperatura ambiente. De esta manera se destilaron 30 ml de tolueno a 50 °C al vacío alcanzando un volumen final de 60 ml (10 volúmenes en peso MP).

ES 2 391 501 T3

A 40 °C, se añadieron 0,31 ml de dimetilformamida (proporción 0,2/1,0 mol sobre MP) y 1,75 ml de cloruro de tionilo (proporción 1,2/1,0 mol sobre MP) a la mezcla. La reacción se mantuvo a 40 °C durante 7 horas y se comprobó por HPLC. Se obtuvo la Fórmula 1 (cuando X es Cl).

REIVINDICACIONES

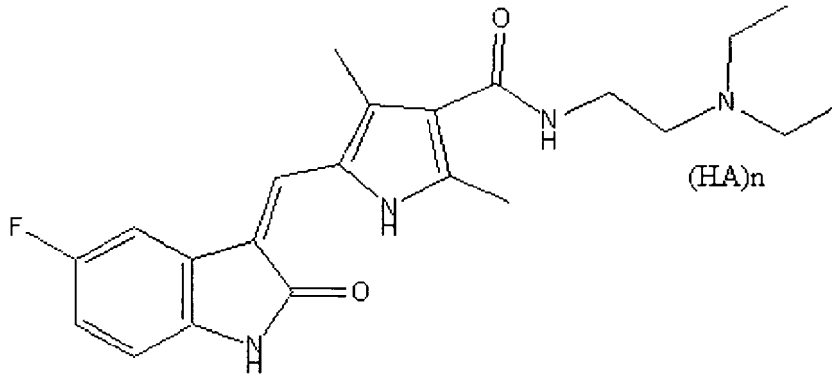
1. Un compuesto de la siguiente fórmula 1:



1

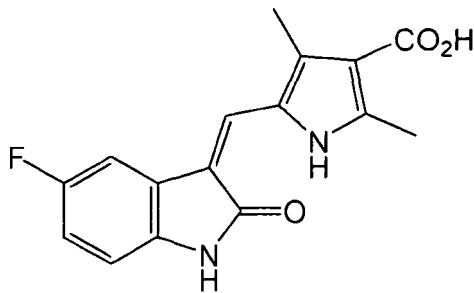
en la que X es Cl.

5 2. El uso del compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de sunitinib una sal del mismo que tiene la siguiente estructura:



en la que n es 0 ó 1 y HA es un diácido, preferentemente, en la que n es 1 y HA es ácido málico.

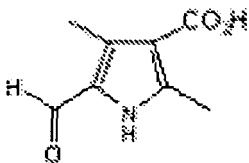
10 3. Un procedimiento para la preparación del compuesto de la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (compuesto 4)



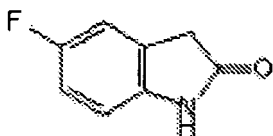
4

con un agente de cloración, y que comprende adicionalmente la etapa de recuperar el compuesto de fórmula 1.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el compuesto 4 reacciona con un agente de cloración seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo.
5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, que comprende además DMF.
- 5 6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que la proporción molar entre ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 y cloruro de tionilo es de aproximadamente 1:1,3 a aproximadamente 1:1,8, respectivamente.
7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que la proporción molar entre el ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico de fórmula 4 y DMF es de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:0,3.
- 10 8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en el que el compuesto 4 reacciona con cloruro de tionilo en presencia de un disolvente seleccionado entre un grupo que consiste en un hidrocarburo aromático y un éter cíclico, preferentemente en el que el disolvente es un hidrocarburo aromático C₆-C₉, lo más preferido en el que el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en clorobenceno y tolueno.
- 15 9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el disolvente es un éter cíclico C₄-C₅, preferentemente, en el que el éter cíclico es tetrahidrofurano o metil-tetrahidrofurano.
10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en el que la reacción con cloruro de tionilo se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C.
- 20 11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en el que el compuesto de fórmula 4 se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (PCA) de la fórmula:

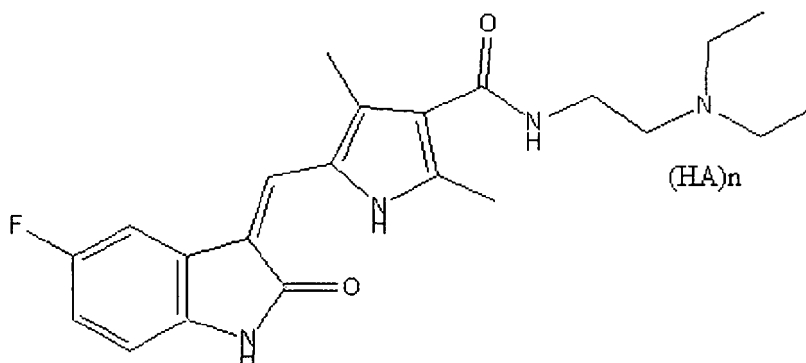


y 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (FDI) de la fórmula:



25 en presencia de pirrolidina, y ajustar el pH a pH ácido a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 70 °C para obtener una suspensión que contiene el compuesto 4.

12. Un procedimiento para preparar sunitinib o una sal del mismo que tiene la siguiente estructura:



en la que n es 0 ó 1 y HA es un diácido, que comprende

30 preparar el compuesto de fórmula 1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11 y convertirlo en sunitinib o una sal del mismo,

preferentemente, en el que la etapa de conversión comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1 con 2-dietilaminoetilamina.

5 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que X es Cl en el compuesto de fórmula 1 y la reacción sucede en presencia de un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano y 1-metil-2-pirrolidona, preferentemente, en el que el disolvente es 2-metiltetrahidrofurano.

14. El procedimiento de la reivindicación 13, que comprende además la etapa de recuperar sunitinib o una sal del mismo.

FIG. 1

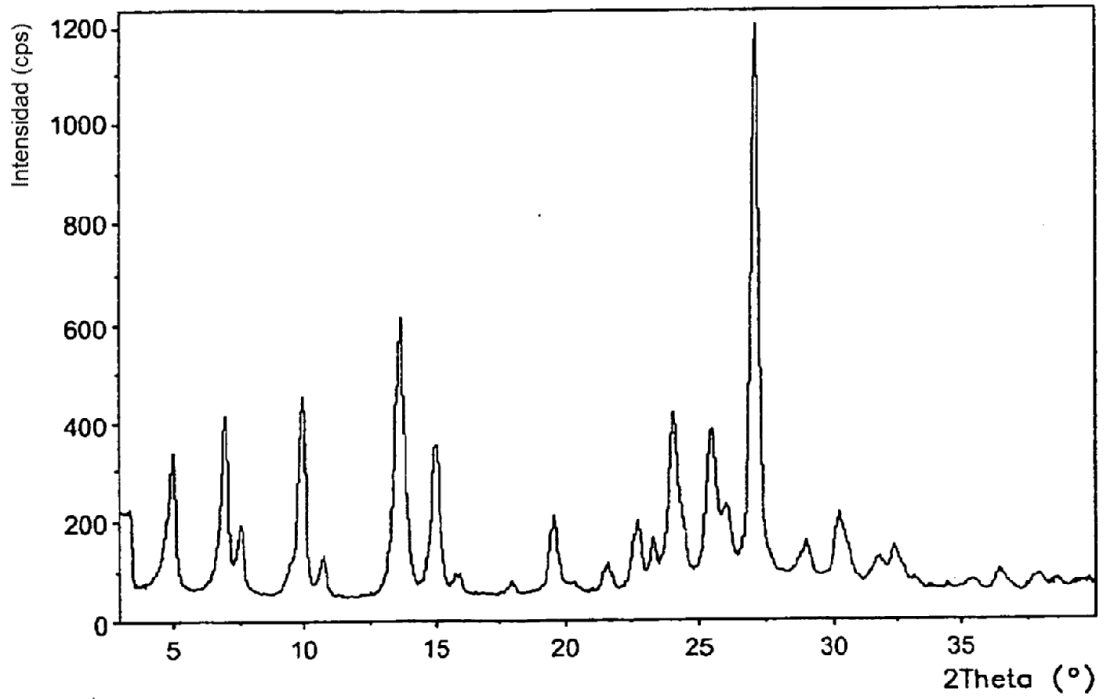


FIG. 2

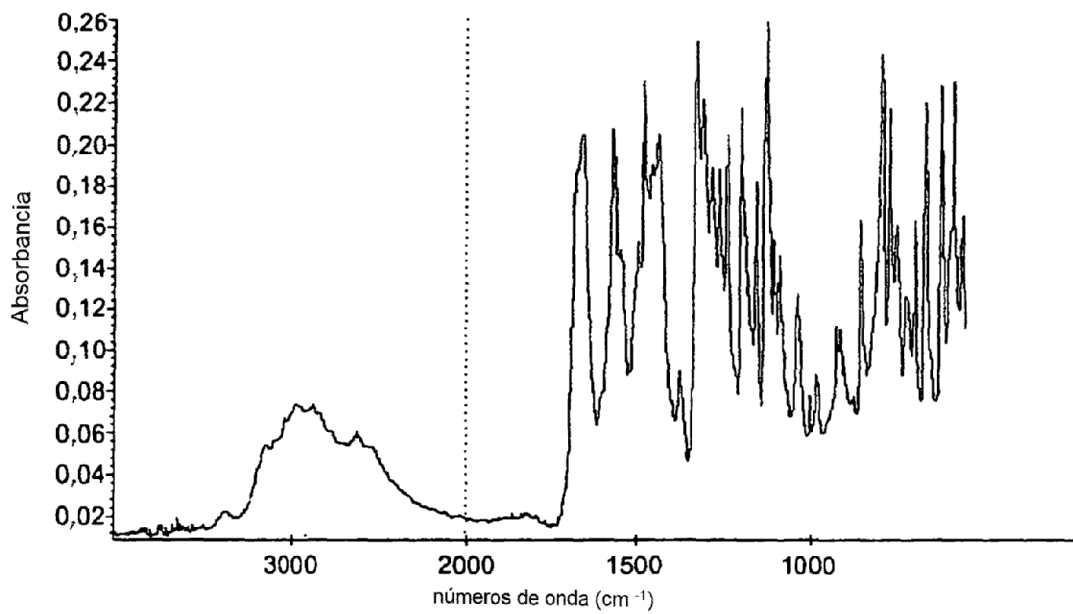


FIG. 3

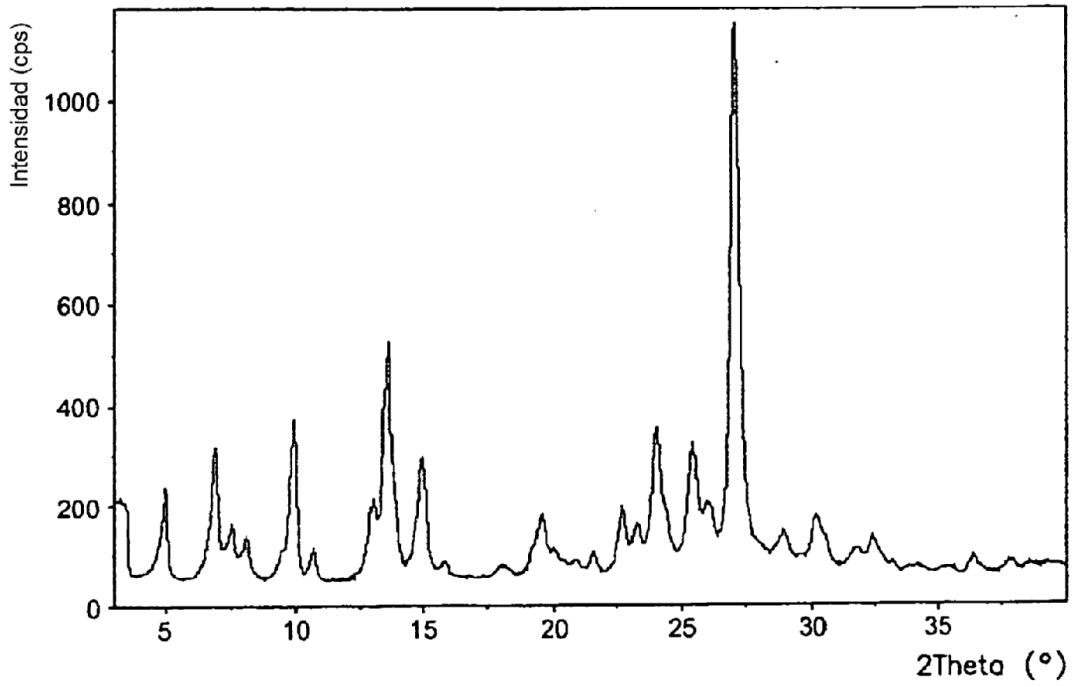


FIG. 4

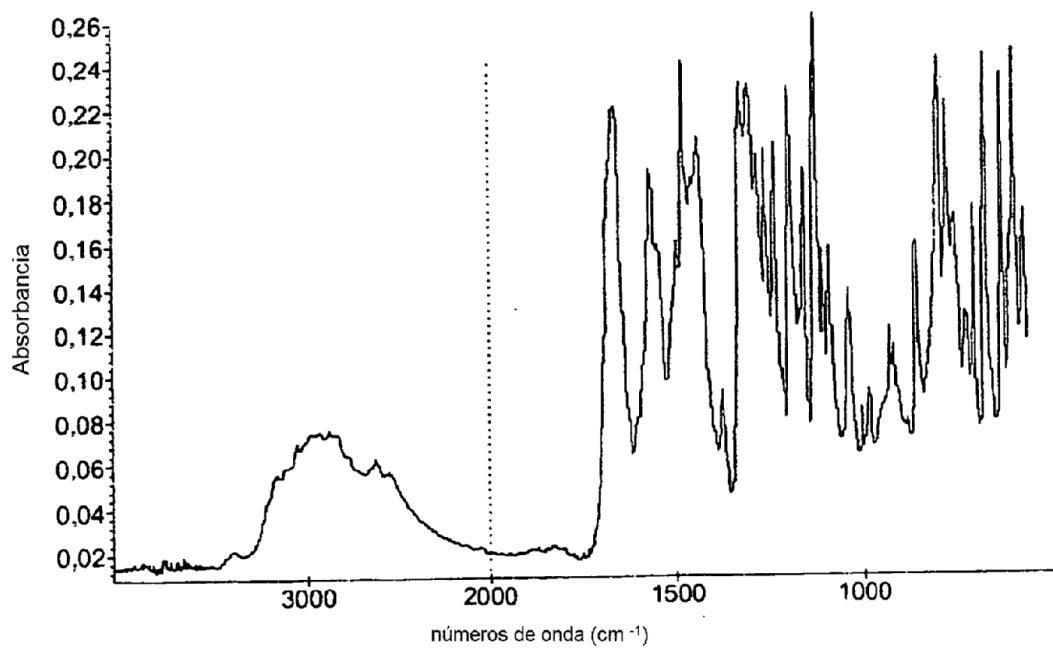


FIG. 5

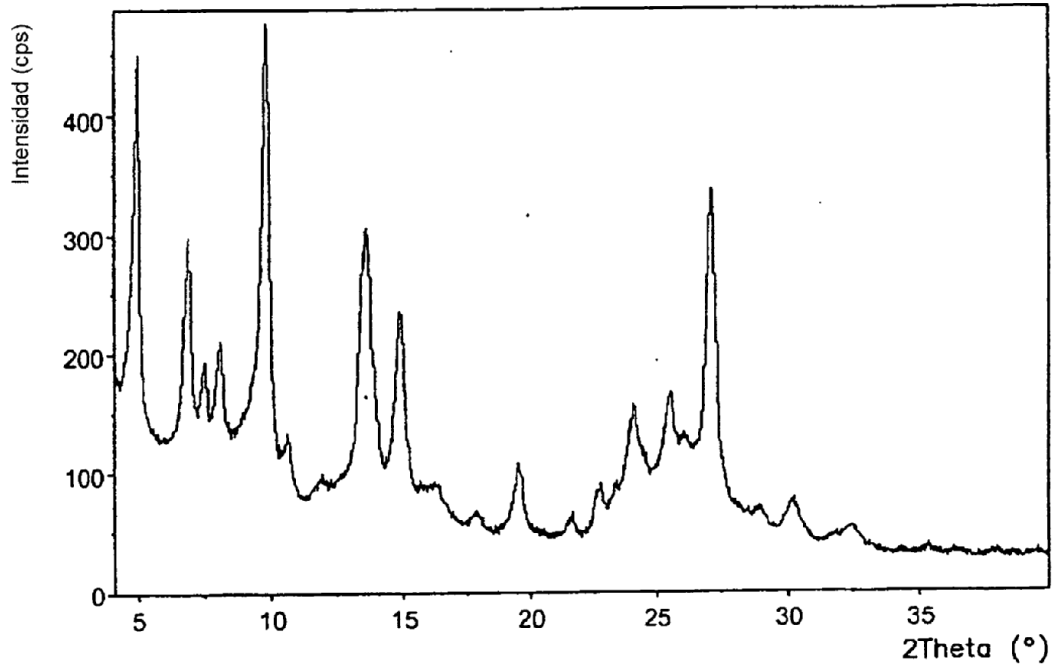


FIG. 6

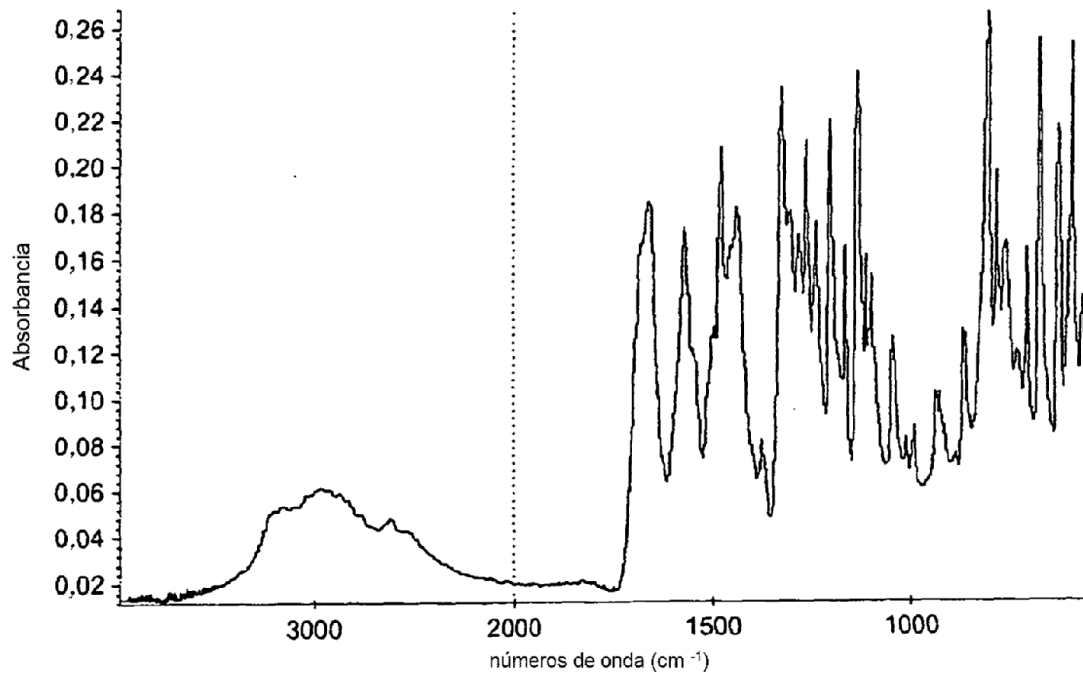


FIG. 7

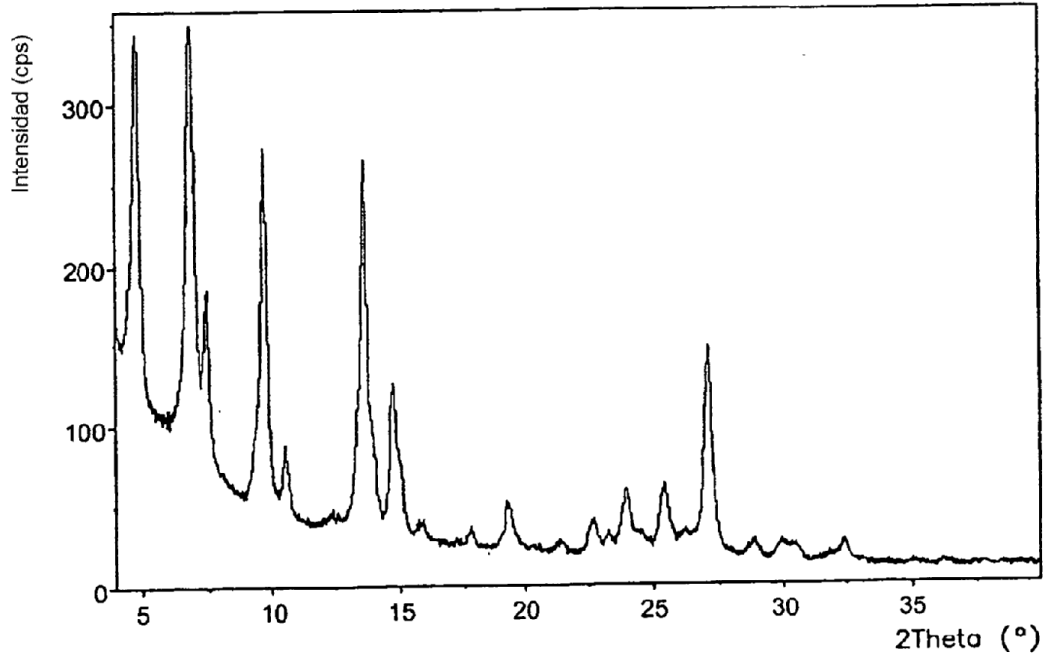


FIG. 8

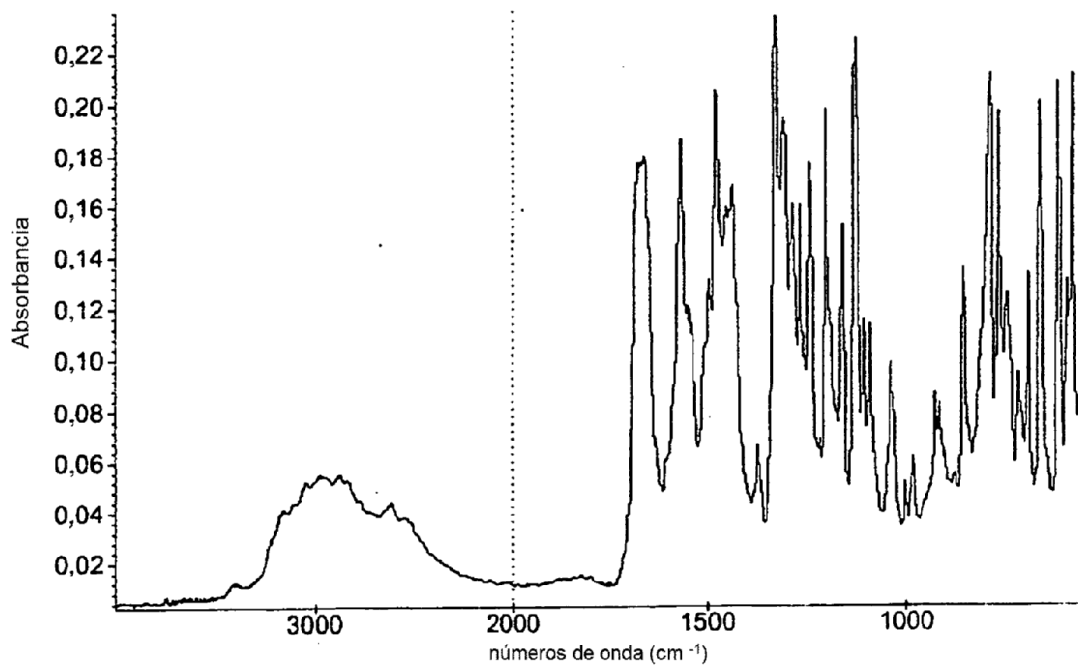


FIG. 9

