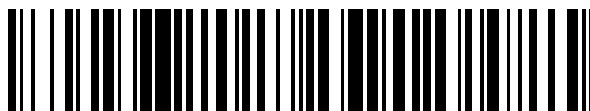


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 421**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2012 E 12704755 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2673275**

54 Título: **Procedimiento de obtención de compuestos derivados de tetrahidro-β-carbolina**

30 Prioridad:

10.02.2011 ES 201130177

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

20.07.2015

73 Titular/es:

INTERQUIM, S.A. (100.0%)

Joan Buscallà, 10

08173 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, ES

72 Inventor/es:

BERZOSA RODRÍGUEZ, XAVIER y

MARQUILLAS OLONDRIZ, FRANCISCO

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 541 421 T3

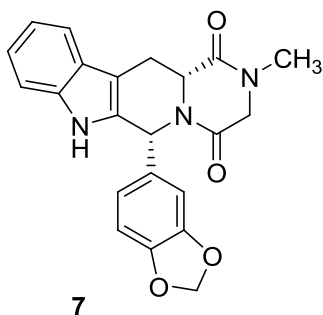
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Procedimiento de obtención de compuestos derivados de tetrahydro-β-carbolina.

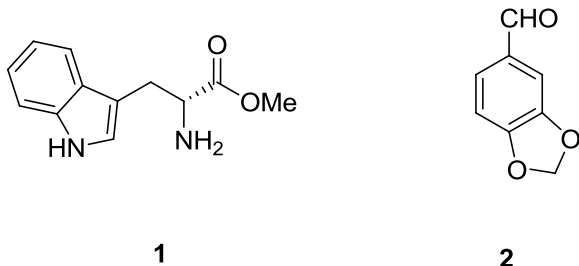
- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de compuestos derivados de tetrahydro-β-carbolina, específicamente el tadalafilo (**7**) e intermedios de síntesis. El tadalafilo (**7**) corresponde químicamente a la (6*R*,12*aR*)-2,3,6,7,12,12*a*-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-pirazino-[2',1':6,1]pirido[3,4-*b*]indol-1,4-diona y es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5 de la guanosina monofosfato cíclica, utilizado para el tratamiento de la disfunción eréctil. Su fórmula estructural es:

10



ESTADO DE LA TÉCNICA

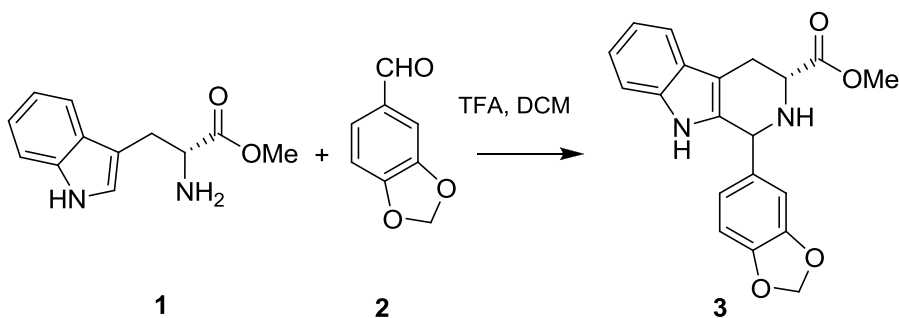
- 15 Hay numerosas patentes que describen la obtención de **7** partiendo del éster metílico del D-triptófano (**1**) (o su clorhidrato, **1HCl**) y del piperonal (**2**) y siendo la reacción entre ambos la etapa clave en el proceso de obtención de **7**.



20

La patente de producto EP0740668B1 describe como primera etapa del proceso la reacción entre **1** y **2** en diclorometano (DCM) y en presencia de ácido trifluoroacético (TFA). Los mejores resultados se obtienen por reacción durante 5 días a 4°C, obteniéndose **3** con un rendimiento del 69.8%. Posteriormente se aísla el isómero deseado (**3cis**) por cristalización con un rendimiento del 42.2%. Se describen también procesos de epimerización para la transformación de **3trans** en **3cis** por calefacción en HCl acuoso o metanólico. En el mejor de los casos se obtiene un rendimiento de epimerización del 72% por calefacción en HCl acuoso a 60°C durante 36h. El proceso de obtención de tadalafilo se recoge en la Fig. 1.

25



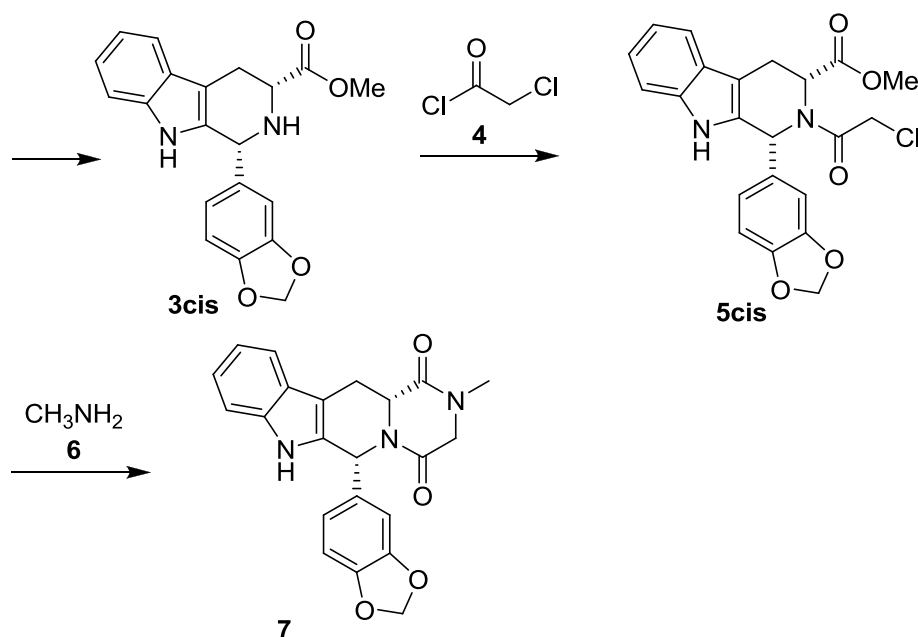


Fig. 1

5 La patente posterior EP1546149B1 presenta un procedimiento industrial de obtención de 7 en el que se hace reaccionar 1HCl y 2 a reflujo durante 18h en isopropanol (IPA), obteniéndose por precipitación en el medio de reacción 3cisHCl con un rendimiento del 92%.

10 La solicitud de patente WO2005068464A2 reivindica un proceso análogo en el que por reacción entre 1 y 2 en TFA/DCM durante 30h en presencia de tamices moleculares se obtiene 3 con un rendimiento del 99% (mezcla de 60.4% de 3cis, 26.9% de 3trans e impurezas).

15 La solicitud de patente WO2006110893A2 describe un proceso en el que por reacción entre 1HCl y 2 en TFA/AcOEt durante 7 días a temperatura ambiente se obtiene 3cisHCl por filtración del crudo de reacción con un rendimiento del 75%.

20 Los documentos de patente WO2007052283A1 y US7223863B2 reivindican un proceso en el que por reacción entre 1HCl y 2 en dimetilacetamida (DMA) 35h a 70°C, en presencia de un agente deshidratante, y posterior tratamiento con HCl acuoso 10h a 60°C se obtiene 3cis por cristalización con un rendimiento del 65%.

La solicitud de patente IN00307CH2003 presenta un proceso en el que por reacción entre 1 y 2 en tolueno 24h a reflujo y posterior tratamiento con HCl acuoso se obtiene 3cisHCl con un rendimiento del 80%.

25 La solicitud de patente EP2170880A2 reivindica un proceso en el que por reacción entre 1HCl y 2 en sulfolano 14h a 85°C se obtiene 3cisHCl por cristalización con un rendimiento del 89%.

La solicitud de patente WO2009047613A2 reivindica un proceso el que por reacción entre 1HCl y 2 en tolueno a 110°C en presencia de PEG400 se obtiene 3cis por cristalización con un rendimiento del 65%.

30 La solicitud de patente WO2009144734A1 reivindica un proceso el que se hace reaccionar 1 y 2 en TFA/DCM durante 9h a reflujo, seguido de la epimerización en HCl 1N (10h a 65°C). Se lleva a cabo la segunda etapa de síntesis sin aislar el intermedio 3. Se obtiene un rendimiento conjunto de las dos etapas del 53%.

35 Según los procedimientos descritos hasta el momento, la obtención de tadalafilo (7) presenta un problema importante, que es el considerable período de tiempo que se requiere para la reacción entre el éster del D-triptófano (1) (o su clorhidrato, 1HCl) y el piperonal (2). Esta reacción es la clave de todo el proceso y precisa ser mejorada a fin de conseguir un procedimiento industrial más barato y eficaz.

40

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona un nuevo y ventajoso procedimiento industrial de obtención de compuestos derivados de tetrahidro-β-carbolina, específicamente el tadalafilo (7) y sus intermedios de síntesis, de acuerdo con el esquema de la Fig. 2.

5

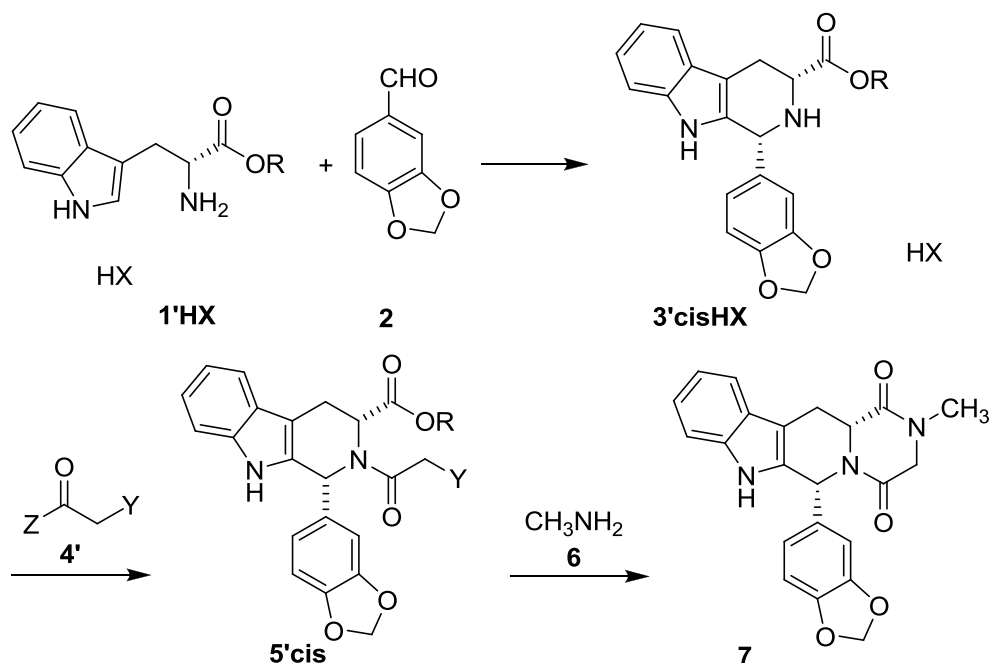


Fig. 2

10

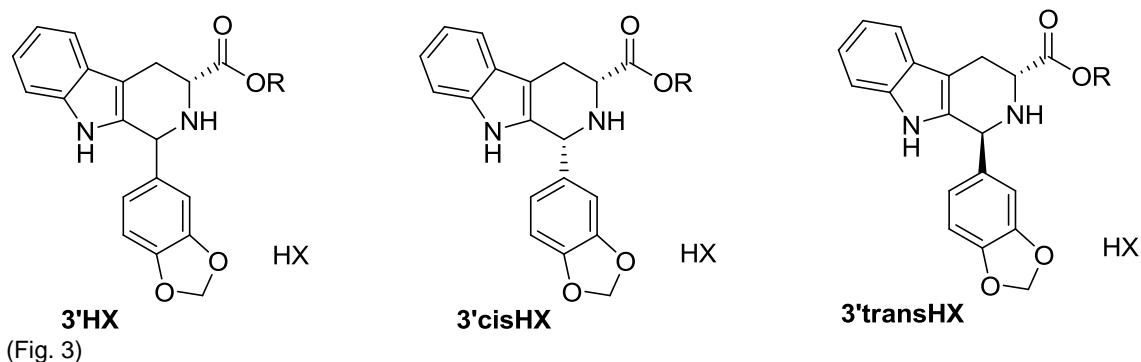
La característica principal de la presente invención consiste en que la reacción entre el piperonal (2) y los ésteres alquílicos del D-triptófano, en forma de sales con hidrácidos HX (1'HX), puede llevarse a cabo sin necesidad de añadir ningún otro componente (disolvente, ácido, catalizador, agente desecante,...) para rendir los compuestos de fórmula 3'cisHX. Dichos compuestos se obtienen con buenos rendimientos simplemente a partir de piperonal y 1'HX llevando a cabo la reacción a una temperatura superior a la temperatura de fusión del piperonal (35 °C). La temperatura de la reacción puede ajustarse entre 90 y 150°C y preferiblemente entre 110 y 130°C. La reacción puede llevarse a cabo con cualquier proporción entre los reactivos, pero los solicitantes han descubierto que la operación se realiza convenientemente en una proporción molar 1'HX:2 de 1:1 a 1:6 y más preferiblemente entre 1:2 a 1:5, hecho que mejora la fluidez del sistema, sin menoscabo de que se puedan utilizar proporciones mayores. Se observa, sorprendentemente, que el tiempo de reacción se reduce drásticamente respecto a lo descrito en el estado de la técnica, siendo la conversión completa a los 15-30 minutos.

15

20

La reacción también puede llevarse a cabo a temperaturas bajas (40-90°C) obteniéndose entonces un crudo de reacción formado por una mezcla de los diastereoisómeros 3'cisHX y 3'transHX del compuesto 3'HX (Fig. 3).

25



(Fig. 3)

30

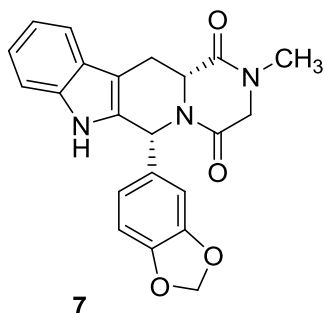
Cuando se calienta a 110-130°C este crudo de reacción durante un breve período de tiempo (15-30 minutos) se obtiene únicamente el isómero deseado (3'cisHX). Hay que destacar que los procesos de epimerización descritos

previamente implican un mínimo de 8h de reacción. Por lo tanto, si la reacción se realiza directamente a 110-130°C se obtiene fundamentalmente **3'cisHX**.

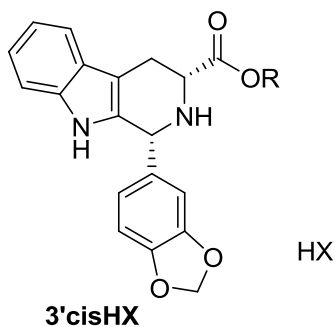
5 El hecho de no añadir ningún otro componente a la reacción en la etapa de obtención de los compuestos de **3'cisHX**, y la no interferencia de la presencia de piperonal (**2**) en la siguiente etapa de síntesis para obtener los compuestos **5'cisHX**, permite concatenar ambas etapas sin la necesidad de aislar **3'cisHX** y sin repercutir en el rendimiento del proceso.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

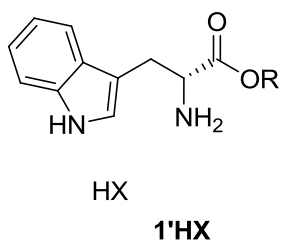
La presente invención tiene por objeto proporcionar un procedimiento de obtención de compuestos derivados de tetrahidro-β-carbolina, específicamente el tadalafilo (**7**)



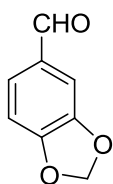
15 e intermedios de síntesis, que comprende un procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula **3'cisHX**



20 donde R representa un grupo metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo o sec-butilo y X representa cloro o bromo, el cual comprende la reacción de los ésteres alquílicos del D-triptófano, en forma de sal con un hidrácido HX, de fórmula **1'HX**



25 donde R y X tienen el mismo significado que en **3'cisHX**, y piperonal, de fórmula **2**



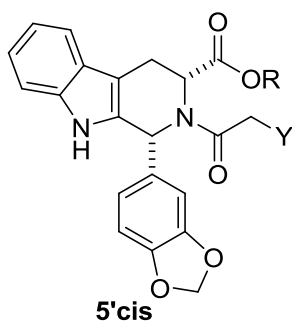
2

en ausencia de cualquier componente adicional y a una temperatura comprendida entre 40 y 150°C. Preferentemente la relación molar de **1'HX:2** es de 1:1 a 1:6, más preferentemente de 1:2 a 1:5.

5 En una realización preferida R es un grupo metilo y X es cloro, prefiriéndose a su vez que la relación molar de **1'HX:2** sea también de 1:1 a 1:6, y más preferentemente de 1:2 a 1:5.

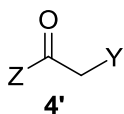
10 En una realización preferida la temperatura de reacción está comprendida entre 90 y 150°C, más preferentemente entre 110 y 130°C.

Es también objeto de la presente invención la obtención de los compuestos derivados de tetrahydro-β-carbolina de fórmula **5'cis**



15 donde R tiene igual significado que en **1'HX** e Y representa cloro o bromo, que comprende las siguientes etapas:

- 20 (i) obtención de los compuestos de fórmula **3'cisHX** según el procedimiento antes descrito más arriba, los cuales pueden aislarse o no del medio de reacción; y
 (ii) reacción de los compuestos de fórmula **3'cisHX** con un haluro de haloacetilo (**4'**)



25 donde Y tiene igual significado que en **5'cis** y Z representa cloro o bromo, en presencia de un agente básico, y en un medio orgánico o en una mezcla de un medio orgánico y agua.

30 En una realización preferida Y y Z son ambos cloro.

En otra realización preferida, y sin carácter limitativo, el agente básico es una amina terciaria o un carbonato inorgánico o un bicarbonato inorgánico, independientemente de los significados anteriormente expresados para Y y Z.

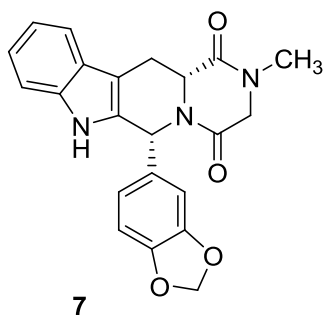
35 En otra realización preferida, y sin carácter limitativo, la amina terciaria se selecciona del grupo que consiste en butildimetilamina, dietilmetilamina, dietilpropilamina, diisopropiletilamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, N-etilpirrolidina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, tributilamina, trietilamina, triisopropilamina, trimetilamina y tripropilamina, el carbonato inorgánico es carbonato sódico o potásico y el bicarbonato inorgánico es bicarbonato sódico o potásico.

40

En otra realización preferida, independientemente de los significados anteriormente expresados para Y y Z, e independientemente también de la amina terciaria o del carbonato o bicarbonato inorgánicos seleccionados, el medio orgánico se selecciona, y sin carácter limitativo, del grupo que consiste en alcoholes alifáticos como el etanol, el metanol, el isopropanol, el n-butanol, el n-propanol o el t-butanol, amidas como la dimetilformamida, la N-metilpirrolidona o la N,N-dimetilacetamida, cetonas como la acetona, la metiletilcetona o la metilisobutilcetona, éteres como el dietiléter, el dietoximetano, el diisopropil éter, el 1,2-dimetoxietano, el dioxano, el etil-t-butil éter, el metil-t-butil éter, el tetrahidrofurano o el tetrahidropirano, ésteres como el acetato de etilo, el acetato de propilo, el acetato de isobutilo, el acetato de n-butilo o el formiato de etilo, hidrocarburos alifáticos halogenados como el cloroformo, el 1,2-dicloroetano o el diclorometano, hidrocarburos aromáticos como tolueno, el 1,2-xileno, el 1,3-xileno o el 1,4-xileno, hidrocarburos saturados como el hexano, el ciclohexano, el heptano, el metilciclohexano o el éter de petróleo, nitrilos como el acetonitrilo o el propionitrilo, y sulfóxidos como el dimetilsulfóxido, y sus mezclas.

Preferentemente el medio orgánico se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, tetrahidrofurano y acetato de etilo.

Es también objeto de la presente invención la obtención del compuesto derivado de tetrahydro- β -carbolina de fórmula **7** (tadalafilo)



que comprende las siguientes etapas:

- (i) obtención de un compuesto de fórmula **5'cis**, de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito; y
- (ii) reacción del compuesto de fórmula **5'cis** con metilamina (**6**) en un medio orgánico o en una mezcla de un medio orgánico y agua.

Preferentemente el medio orgánico se selecciona, y sin carácter limitativo, del grupo que consiste en alcoholes alifáticos como el etanol, el metanol, el isopropanol, el n-butanol, el n-propanol o el t-butanol, amidas como la dimetilformamida, la N-metilpirrolidona o la N,N-dimetilacetamida, cetonas como la acetona, la metiletilcetona o la metilisobutilcetona, éteres como el dietiléter, el dietoximetano, el diisopropil éter, el 1,2-dimetoxietano, el dioxano, el etil-t-butil éter, el metil-t-butil éter, el tetrahidrofurano o el tetrahidropirano, ésteres como el acetato de etilo, el acetato de propilo, el acetato de isobutilo, el acetato de n-butilo o el formiato de etilo, hidrocarburos alifáticos halogenados como el cloroformo, el 1,2-dicloroetano o el diclorometano, hidrocarburos aromáticos como tolueno, el 1,2-xileno, el 1,3-xileno o el 1,4-xileno, hidrocarburos saturados como el hexano, el ciclohexano, el heptano, el metilciclohexano o el éter de petróleo, nitrilos como el acetonitrilo o el propionitrilo, y sulfóxidos como el dimetilsulfóxido, y sus mezclas.

La invención se ilustra a continuación con los siguientes ejemplos, que no deben entenderse en ningún caso como limitativos del ámbito de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Obtención del clorhidrato de (1R,3R)-1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahydro-9H-pirido[3,4-b]-indol-3-carboxilato de metilo (3cisHCl)

Se calientan 50 g (0.3 mol) de piperonal (**2**) a 110°C. Se añaden 21.2 g (0.08 mol) de clorhidrato del éster metílico del D-triptófano (**1HCl**). Se agita la suspensión durante 15 minutos (min) a 110°C. Se forma una pasta que se deja enfriar a 70°C y se añaden 210 mL de acetonitrilo (ACN). Se agita durante 1h a 20–25°C. Se filtra el sólido, se lava con 50 mL de ACN y se seca a vacío a 50°C. Se obtienen 29.6 g de **3cisHCl** (92% de rendimiento). Pureza HPLC: 94% (3% isómero trans). Tf 220°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.83 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 – 6.98 (m, 5H), 6.10 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H). IR (KBr) \square max 3399, 3207, 3058, 3030, 2961, 2913, 2636, 2525, 2423, 2391, 1743, 1493, 1259, 1041, 746 cm⁻¹.

Ejemplo 2: Obtención del (1*R*,3*R*)-1-(3,4-metilendioxfenil)-2-cloroacetil-2,3,4,9-tetrahydro-9*H*-pirido[3,4-*b*]indol-3-carboxilato de metilo (5*cis*)

5 a) A partir del clorhidrato del éster metílico del D-triptófano (**1HCl**)

Se calientan 100 g (0.67 mol) de piperonal (**2**) a 120°C. Se añaden 42.4 g (0.17 mol) de clorhidrato del éster metílico del D-triptófano (**1HCl**). Se agita la suspensión durante 30 min a 120°C. Se deja enfriar a 20-25°C. Se añaden 380 mL de DCM. Se enfría a 0-5°C y bajo atmósfera de N₂ se añaden gota a gota (15 min) 56.8 mL de trietilamina (0.4 mol). Se agita a 0-5°C 15 min. Se añaden gota a gota (30 min) 16 mL de cloruro de cloroacetilo (0.2 mol) en 38 mL de DCM. Se agita a 0-5°C 30 min. Se deja evolucionar a temperatura ambiente. Se añaden 1272 mL de DCM. Se extrae en primer lugar con agua desionizada (794 mL), en segundo lugar con disolución saturada de NaHCO₃ (1272 mL) y finalmente con disolución saturada de NaCl (1590 mL). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se recristaliza con una mezcla IPA/agua 4:1 (380 mL) agitando 2h a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado obtenido, se lava con IPA y se seca a vacío a 50°C. Se obtienen 55.87 g de **5cis** (79% rendimiento). Pureza HPLC: 96.5%. Tf 225°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 – 6.72 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.21 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.16 – 2.95 (m, 4H). IR (KBr) □max 3248, 3125, 3078, 2989, 2944, 2904, 1733, 1657, 1627, 1489, 1416, 1237, 1038, 747 cm⁻¹.

b) A partir del clorhidrato de (1*R*,3*R*)-1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahydro-9*H*-pirido[3,4-*b*]indol-3-carboxilato de metilo (**3cisHCl**)

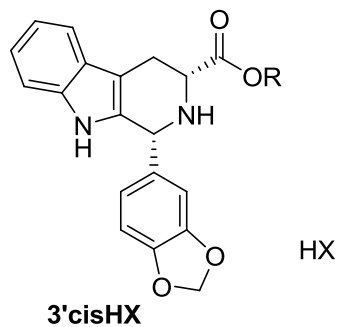
25 Se suspenden 50 g de **3cisHCl** (0.13 mol) en una mezcla de 250 mL de THF/agua 4:1. Se enfría a 0-5°C. Se añaden 47 mL de trietilamina (0.34 mol). Posteriormente se añaden gota a gota y sin que la temperatura supere los 10°C 14.5 mL de cloruro de cloroacetilo (**4**) (0.18 mol) diluidos en 30 mL de THF. Se agita durante 2h a 0-10°C y bajo atmósfera de N₂. Se evapora el 70% del disolvente a presión reducida. Se añaden 250 mL de una mezcla IPA/agua 4:1 y se elimina un 20% del disolvente a presión reducida. Se agita durante 1h a 20-25°C. Se filtra el precipitado obtenido, se lava con IPA y se seca a vacío a 50°C. Se obtienen 51.3 g de **5cis** (93% rendimiento). Pureza HPLC: 98.7%.

Ejemplo 3: Obtención de la (6*R*,12*R*)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-pirazino-[2',1':6,1]pirido[3,4-*b*]indol-1,4-diona (7**)**

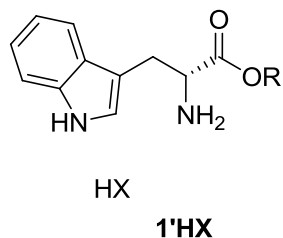
35 Se disuelven 0.5 g de la cloroacetil carbolina **5cis** en 2.5 mL de THF. Se añaden gota a gota 0.45 g de disolución de metilamina al 40% en agua a 25°C y bajo atmósfera de N₂. Se calienta a 55°C y se agita durante 1h. Se enfría a 0-5°C y se añaden 3 mL de mezcla IPA/agua 2:1. Se añade HCl concentrado hasta pH ácido. Se destila el THF, se enfría a 0-5°C y se añaden 1.5 mL de IPA y 0.5 mL de agua. Se agita a 0-5°C durante 2h. Se filtra, se lava el sólido obtenido con una mezcla IPA/agua 1:1 en frío y se seca a vacío a 50°C. Se obtienen 0.35 g de **7** (77% rendimiento). Pureza HPLC: 99.6%. Tf 293°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 – 6.73 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.40 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 15.8, 4.3 Hz, 1H), 3.04 – 2.95 (m, 1H), 2.93 (s, 3H). IR (KBr) □max 3328, 3061, 2905, 2776, 1678, 1627, 1438, 1323, 1243, 1041, 749 cm⁻¹.

REIVINDICACIONES

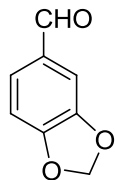
1. Procedimiento de obtención de compuestos derivados de tetrahydro-β-carbolina de fórmula **3'cisHX**



10 donde R representa un grupo metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo o sec-butilo y X representa cloro o bromo, que comprende la reacción de un éster alquílico del D-triptófano, en forma de sal con un hidrácido HX, de fórmula **1'HX**



donde R y X tienen el mismo significado que en **3'cisHX**, y piperonal, de fórmula **2**



15 **2**

en ausencia de cualquier componente adicional y a una temperatura comprendida entre 40 y 150°C.

20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde R es un grupo metilo y X es cloro.

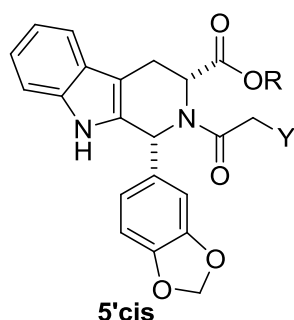
3. Procedimiento según la reivindicación 1, donde la relación molar de **1'HX:2** es de 1:1 a 1:6.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, donde la relación molar de **1'HX:2** es de 1:2 a 1:5.

25 5. Procedimiento según la reivindicación 1, donde la temperatura de reacción está comprendida entre 75 y 150°C.

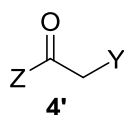
6. Procedimiento según la reivindicación 5, donde la temperatura de reacción está comprendida entre 110 y 130°C.

30 7. Procedimiento de obtención de compuestos derivados de tetrahydro-β-carbolina de fórmula **5'cis**



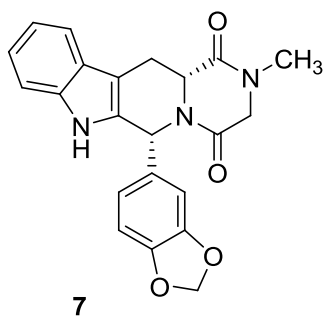
donde R tiene igual significado que en **1'HX** e Y representa cloro o bromo, que comprende las siguientes etapas:

- 5 (i) obtención de los compuestos de fórmula **3'cisHX**, según el procedimiento descrito en la reivindicación 1, los cuales opcionalmente se aíslan del medio de reacción; y
 (ii) reacción de los compuestos de fórmula **3'cisHX** con un haluro de haloacetilo (**4'**)



10 donde Y tiene igual significado que en **5'cis** y Z representa cloro o bromo, en presencia de un agente básico, y en un medio orgánico o en una mezcla de un medio orgánico y agua.

- 15 8. Procedimiento según la reivindicación 7, donde Y y Z son ambos cloro.
9. Procedimiento según la reivindicación 7, donde el agente básico es una amina terciaria o un carbonato inorgánico o un bicarbonato inorgánico.
- 20 10. Procedimiento según la reivindicación 9, donde la amina terciaria se selecciona del grupo que consiste en butildimetilamina, dietilmetilamina, dietilpropilamina, diisopropiletilamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, N-etilpirrolidina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, tributilamina, trietilamina, triisopropilamina, trimetilamina y tripropilamina, el carbonato inorgánico es carbonato sódico o potásico y el bicarbonato inorgánico es bicarbonato sódico o potásico.
- 25 11. Procedimiento según la reivindicación 7, donde el medio orgánico se selecciona del grupo que consiste en alcoholes alifáticos como el etanol, el metanol, el isopropanol, el n-butanol, el n-propanol o el t-butanol, amidas como la dimetilformamida, la N-metilpirrolidona o la N,N-dimetilacetamida, cetonas como la acetona, la metiletilcetona o la metilisobutilcetona, éteres como el dietiléter, el dietoximetano, el diisopropil éter, el 1,2-dimetoxietano, el dioxano, el etil-t-butil éter, el metil-t-butil éter, el tetrahidrofurano o el tetrahidropirano, ésteres como el acetato de etilo, el acetato de propilo, el acetato de isobutilo, el acetato de n-butilo o el formiato de etilo, hidrocarburos alifáticos halogenados como el cloroformo, el 1,2-dicloroetano o el diclorometano, hidrocarburos aromáticos como tolueno, el 1,2-xileno, el 1,3-xileno o el 1,4-xileno, hidrocarburos saturados como el hexano, el ciclohexano, el heptano, el metilciclohexano o el éter de petróleo, nitrilos como el acetonitrilo o el propionitrilo, y sulfóxidos como el dimetilsulfóxido, y sus mezclas.
- 30 12. Procedimiento según la reivindicación 11, donde el medio orgánico se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, tetrahidrofurano y acetato de etilo.
- 35 13. Procedimiento de obtención del compuesto derivado de tetrahydro- β -carbolina de fórmula **7** (tadalafilo)
- 40



que comprende las siguientes etapas:

- 5 (i) obtención de un compuesto de fórmula **5'cis**, según el procedimiento descrito en la reivindicación 7; y
 (ii) reacción del compuesto de fórmula **5'cis** con metilamina (**6**) en un medio orgánico o en una mezcla de un medio orgánico y agua.

- 10 14. Procedimiento según la reivindicación 13, donde el medio orgánico se selecciona del grupo que consiste en alcoholes alifáticos como el etanol, el metanol, el isopropanol, el n-butanol, el n-propanol o el t-butanol, amidas como la dimetilformamida, la N-metilpirrolidona o la N,N-dimetilacetamida, cetonas como la acetona, la metiletilcetona o la metilisobutilcetona, éteres como el dietiléter, el dietoximetano, el diisopropil éter, el 1,2-dimetoxietano, el dioxano, el etil-t-butil éter, el metil-t-butil éter, el tetrahidrofurano o el tetrahidropirano, ésteres como el acetato de etilo, el acetato de propilo, el acetato de isobutilo, el acetato de n-butilo o el formiato de etilo,
 15 hidrocarburos alifáticos halogenados como el cloroformo, el 1,2-dicloroetano o el diclorometano, hidrocarburos aromáticos como tolueno, el 1,2-xileno, el 1,3-xileno o el 1,4-xilenol, hidrocarburos saturados como el hexano, el ciclohexano, el heptano, el metilciclohexano o el éter de petróleo, nitrilos como el acetonitrilo o el propionitrilo, y sulfóxidos como el dimetilsulfóxido, y sus mezclas.

20