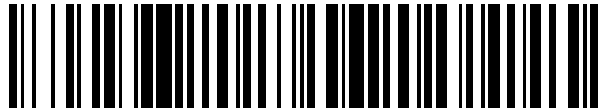


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 432**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/88** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.1999 E 99915957 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015 EP 1070051**

54 Título: **Procedimiento para la producción de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol**

30 Prioridad:

**16.04.1998 GB 9808069**

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

**20.07.2015**

73 Titular/es:

**VERNALIS DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)  
100 Berkshire Place, Wharfedale Road Winner,  
Wokingham  
Berkshire RG41 5RD, GB**

72 Inventor/es:

**BRACKENRIDGE, IAN;  
MCGEE, CAROLINE;  
MCINTYRE, STEVEN;  
KNIGHT, JOHN y  
HARTLEY, DAVID**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 541 432 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 para la producción de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol.

5 El documento WO-A-93/00086 describe un grupo de derivados de tetrahydrocarbazol que tienen actividad como agonistas de receptor 5HT<sub>1</sub> y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de la migraña. Los compuestos específicos descritos incluyen entre otros el hidrocloreto de 3-metilamino-6-carboxamido-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol. El documento WO-A-93/00086 describe también una preparación de hidrocloreto de 3-metilamino-6-carboxamido-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol que comprende un procedimiento en seis etapas, a través de 3-metilamino-6-ciano-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol, que implica varios pasos de protección y de desprotección.

El documento WO-A-94/14772 describe enantiómeros de ciertos derivados de carbazol, entre ellos el compuesto antes mencionado. Los enantiómeros descritos son:

R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol;

S-(-)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol;

15 R-(+)-6-carboxamido-3-N-etilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol;

S-(-)-6-carboxamido-3-N-etilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol;

y 3 sales y solvatos de los mismos.

En la actualidad, el succinato de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol es objeto de ensayos clínicos para el tratamiento de la migraña.

20 El documento WO-A-94/14772 proporciona varios métodos mediante los cuales se pueden preparar enantiómeros individuales, a saber:

(i) separación mediante cromatografía, por ejemplo sobre una columna quiral de HPLC, de una mezcla enantiomérica del compuesto o de un derivado del mismo;

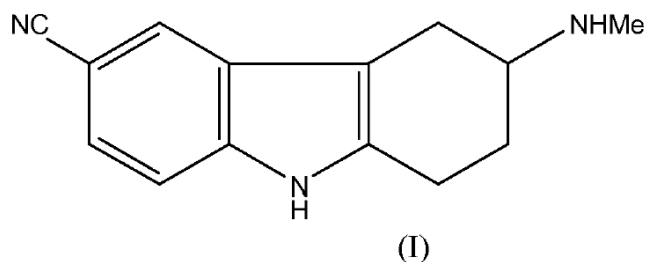
25 (ii) separación de diastereoisómeros de un derivado quiral (por ejemplo, una sal quiral) del compuesto, por ejemplo mediante cristalización o cromatografía; o bien

(iii) alquilación del enantiómero (+) o del (-) de 3-amino-6-carboxamido-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol o una sal del mismo.

Aunque los procedimientos (i) a (iii) arriba indicados se pueden utilizar para preparar el enantiómero deseado, resultan desventajosos desde el punto de vista del escalado a cantidades mayores y de la fabricación de cantidades comerciales del compuesto. En particular, se ha encontrado que llevar a cabo la resolución en la etapa final de la síntesis y utilizar ácido R-2-pirrolidón-5-carboxílico (también conocido como ácido D-piroglutámico) para formar una sal quiral da como resultado un compuesto intermedio con escasa solubilidad y, por lo tanto, proporciona bajos rendimientos del enantiómero deseado, a pesar del hecho de que el ácido R-2-pirrolidón-5-carboxílico está descrito como un ácido ópticamente activo preferido para uso en el procedimiento descrito en el documento WO-A-94/14772.

35 Por tanto, existe una necesidad de proporcionar un método más eficaz que se preste más fácilmente a la fabricación comercial. Los autores de la presente invención han ideado ahora un procedimiento así para la preparación de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol. Este procedimiento se basa en la resolución de un compuesto intermedio de indol-nitrilo en una etapa relativamente temprana del procedimiento. Sorprendentemente, los autores de la presente invención han encontrado que este intermedio tiene buena solubilidad y permite obtener con buen rendimiento el enantiómero deseado. De hecho, aunque el nuevo procedimiento tiene un paso más que el procedimiento del documento WO-A-94/14772, proporciona un rendimiento global mayor de producto final. Además, el llevar a cabo la resolución en el intermedio de nitrilo asegura de que los pasos posteriores se lleven a cabo con la forma enantiomérica correcta de los compuestos intermedios, dando como resultado la producción directa del compuesto sin necesidad de cromatografía o similares.

45 Así, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol que comprende el paso de resolver una mezcla de enantiómeros de un compuesto de indol-nitrilo de fórmula (I):



para proporcionar R-(+)-6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol o una sal o solvato del mismo.

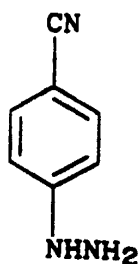
El compuesto de fórmula (I) puede nombrarse como 6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4 tetrahydrocarbazol. Se apreciará que el compuesto de fórmula (I) puede comprender diversas proporciones de sus dos enantiómeros. En particular, puede presentarse como una mezcla racémica.

Un procedimiento de la invención también comprende el paso de hidrólisis de R-(+)-6-ciano-3-N-amino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol o una sal o solvato del mismo; opcionalmente seguido por formación de sal, en donde la resolución de los enantiómeros se consigue tratando la mezcla con ácido L-pirolglutámico.

Se ha hallado que la resolución de la mezcla de enantiómeros de indol-nitrilo puede conseguirse ventajosamente mediante el uso de ácido L-pirolglutámico. De hecho se ha hallado, sorprendentemente, que el uso de ácido D-pirolglutámico ha proporcionado el enantiómero "incorrecto", mientras que el ácido L-pirolglutámico ha proporcionado el enantiómero deseado con buen rendimiento. El uso de ácido L-pirolglutámico presenta también ventajas económicas, ya que es la forma presente en la naturaleza y por lo tanto es considerablemente menos costosa que la forma D. La reacción con el ácido ópticamente activo para formar una sal quiral se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol tal como metanol o etanol y a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C. El enantiómero deseado se obtiene por cristalización, utilizando métodos bien conocidos en la técnica. La cristalización se puede iniciar de forma espontánea, o bien puede ser necesaria la siembra en algunos casos. Convenientemente, se trata con ácido acético la mezcla de reacción, preferiblemente después de que se haya iniciado la cristalización. Se ha encontrado que esto facilita ventajosamente la cristalización selectiva del enantiómero deseado. Ventajosamente, se puede recristalizar en metanol acuoso o, más preferiblemente, etanol acuoso la sal de L-pirolglutamato resultante, para mejorar la pureza óptica del producto. Se puede convertir la sal quiral en la base libre utilizando procedimientos acostumbrados, para proporcionar (+)-6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol. Si se desea, se puede hacer reaccionar directamente este compuesto *in situ* para formar el correspondiente compuesto de carboxamido.

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol o una sal o solvato del mismo, procedimiento que comprende hidrolizar R-(+)-6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol o una sal o solvato del mismo. Como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica, se puede hidrolizar un nitrilo para proporcionar ya sea una amida o un ácido carboxílico, dependiendo de las condiciones utilizadas. Por lo tanto, se apreciará que en el presente procedimiento se deben elegir las condiciones de hidrólisis para dar una amida en lugar de un ácido carboxílico. Preferiblemente, la hidrólisis se realiza empleando ácido acético y complejo de trifluoruro de boro (BF<sub>3</sub>)/ácido acético. Otros medios de hidrólisis que se pueden emplear incluyen peróxido de hidrógeno en presencia de un hidróxido alcalino, tal como hidróxido de sodio, en un disolvente tal como un alcohol; o bien ácido fórmico y ácido bromhídrico o clorhídrico.

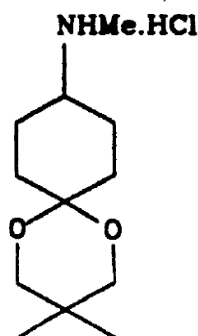
Se puede preparar 6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol empleado como material de partida para el paso de resolución, por ejemplo utilizando los métodos descritos en el documento WO-A-93/00086. Como alternativa, y más preferiblemente, se puede preparar 6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol por reacción de 4-cianofenilhidrazina de fórmula (III):



(III)

o una sal de la misma, por ejemplo el hidrocloreto, con 4-metilaminociclohexanona o un derivado protegido de la

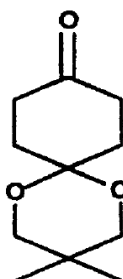
misma. Ventajosamente, se emplea el derivado cetálico (2',2'-dimetiltrimetilen)cetal de 4-metilaminociclohexanona o una sal del mismo, por ejemplo el hidrocloreuro:



(IV)

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones ácidas acuosas.

- 5 El derivado cetálico (IV) antes mencionado es un compuesto comercialmente disponible. Se puede preparar, por ejemplo, por el método descrito en el documento WO-A-94/14772, por reacción de la correspondiente 1,4-ciclohexanodiona protegida, de fórmula (V):

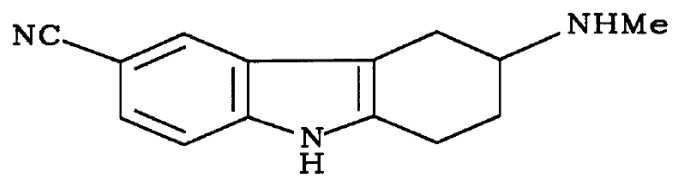
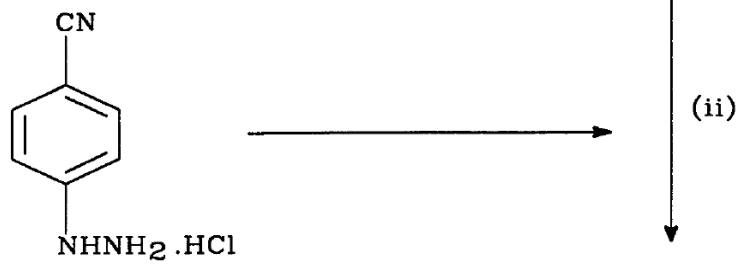
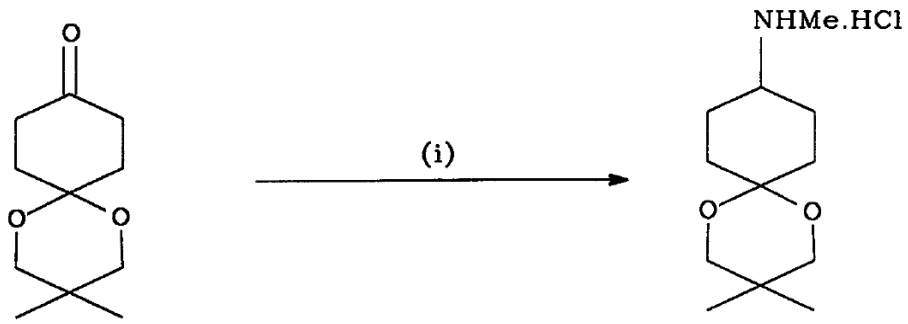


(V)

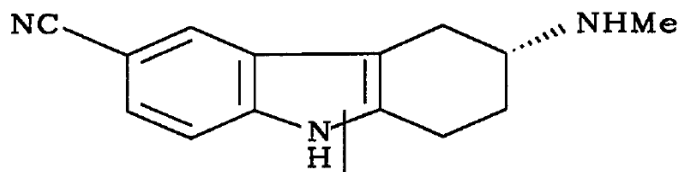
con metilamina.

- 10 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente adecuado, tal como un alcohol o una mezcla de alcoholes, por ejemplo alcoholes desnaturalizados con metanol o bien metanol, con hidrogenación catalítica mediante, por ejemplo, paladio sobre carbón.

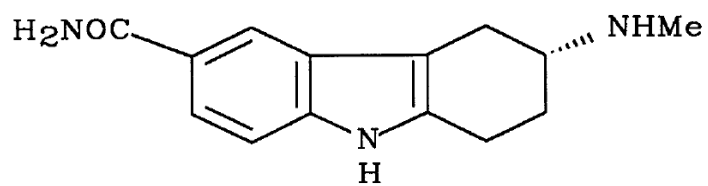
Una secuencia sintética completa desde el ceto-cetal de fórmula (V) hasta R-(+)-6-carboxinido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol es la siguiente:



(iii)



(iv)



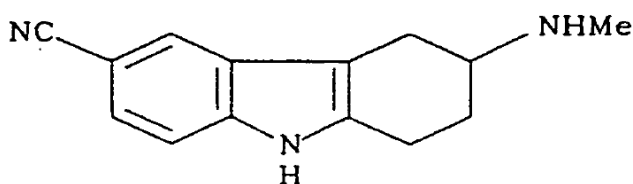
Condiciones de reacción preferidas para los diversos pasos son las siguientes:

- (i) IMS, MeNH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, Pd-C y después THF, HCl, 0-10°C, por ejemplo 0-5°C o preferiblemente 5-10°C (rendimiento: 77-94% del teórico);
- 5 (ii) HCl(aq.), 80-90°C, preferiblemente 85-90°C, seguido de 0-5°C y después NaOH(aq.), THF seguido de 0-5°C (rendimiento: 62-85% del teórico);
- (iii) MeOH, ácido L-piroglutámico (L-PGA), AcOH, 50°C o, preferiblemente, reflujo seguido de 0-5°C y después recristalización en MeOH acuoso o preferiblemente EtOH (rendimiento: 14-30% del teórico);
- (iv) AcOH, BF<sub>3</sub>(AcOH)<sub>2</sub>, 90-95°C, después NaOH, BuOH, después Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o preferiblemente lavado con agua (rendimiento: 70-100% del teórico).
- 10 Como paso opcional (v) se puede convertir fácilmente el compuesto (II) resultante del paso (iv) en una forma salina adecuada, por ejemplo una sal de ácido succínico por reacción con ácido succínico en un alcohol tal como etanol o una mezcla de alcoholes tal como etanol y butanol. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 60-100°C, por ejemplo 60-65°C o preferiblemente 70-100°C y después 20-25°C (rendimiento: 87-90% del teórico). Si se desea o fuera necesario, se puede recristalizar la sal, por ejemplo el succinato,
- 15 preferiblemente empleando etanol acuoso.

Por tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol o una sal o solvato del mismo, que comprende los pasos (i) a (iv) de reacción anteriores y opcionalmente el paso (v) de formación de sal.

- 20 Dado que el material de hidrocloreuro de amina-cetal empleado en el paso (ii) es un compuesto comercialmente disponible, el proceso puede consistir en realidad de sólo los pasos (ii) a (iv).

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de ácido L-piroglutámico en la resolución de una mezcla enantiomérica de un compuesto de indol-nitrilo de la fórmula (I):



- 25 Se describirá ahora la presente invención con referencia a los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse en modo alguno como limitantes de la invención.

**Ejemplo 1: Resolución de una mezcla racémica de 6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (indol-nitrilo)**

(a) Formación de sal

- 30 Se mezcló indol-nitrilo racémico (1,72 mol, 387 g) con metanol (1,94 l) y se agitó y se calentó a reflujo la mezcla para proporcionar una solución. Mientras tanto, se cargó un segundo matraz con ácido L-piroglutámico (0,5 equiv. mol. (equivalentes molares), 110,9 g) y metanol (774 ml). Se enfrió a 50°C la solución metanólica del indol-nitrilo racémico y se filtró directamente sobre la mezcla de ácido L-piroglutámico, seguido de dos enjuagues con metanol (774 ml y 387 ml). Se ajustó el contenido de agua de la mezcla resultante para que estuviese dentro del intervalo de
- 35 0,7-2% p/v (peso/volumen). Se calentó a reflujo la mezcla para proporcionar una solución y después se enfrió a 25°C, se sembró, y se añadió ácido acético (0,6 equiv. mol., 59 ml) en el transcurso de 30 minutos a 25-28°C. Se dejó envejecer la mezcla a 25°C durante 30 minutos y después se enfrió a 0-3°C y se dejó envejecer durante 2 horas más. Se aisló por filtración el sólido resultante y se secó en vacío a temperatura ambiente para proporcionar sal de piroglutamato de R-(+)-6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol, de calidad intermedia (180,8 g).

(b) Recristalización

- 40 Se mezcló la sal de piroglutamato de calidad intermedia (147,4 g) preparada en el paso (a) con agua (120,6 ml) y etanol de 96% (363 ml), y se agitó y se calentó a reflujo la suspensión para dar una solución. Se añadió más etanol de 96% (1,03 l) a la solución a reflujo, en el transcurso de 30 minutos, y después se sembró la mezcla. Se enfrió a 0-5°C la mezcla durante 2 horas y se dejó envejecer durante 1-2 horas más. Se aisló por filtración el sólido y se secó en vacío a temperatura ambiente para proporcionar sal de piroglutamato de R-(+)-6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-
- 45 tetrahydrocarbazol (123,2 g) con e.e. (exceso enantiomérico) > 98% según análisis por HPLC.

**Ejemplo 2: Preparación representativa de sal de succinato de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol**

2.1 Preparación de hidrocloreto de (2',2'-dimetiltrimetilen)cetal de 4-metilaminociclohexanona (hidrocloreto de amina-cetal)

5 Etapa 1

Se cargó el recipiente de reacción (RV2; capacidad nominal 100 L; capacidad útil aprox. 130 L) con paladio al 5% sobre carbón (pasta al 50% p/p (peso/peso), 1,25 kg) seguido de mono-2-(2',2'-dimetiltrimetilen)cetal de 1,4-ciclohexanodiona (ceto-cetal) (125 kg). Después se purgó con nitrógeno el recipiente de reacción antes de añadir IMS (alcoholes desnaturalizados con metanol; 75 L). Se agitó la reacción durante 30 minutos hasta que se disolvió todo el ceto-cetal. A continuación se cargó una solución de metilamina en etanol (33% p/v, 2,6 equiv. mol., 15,5 L) y se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera de hidrógeno a 20-25°C hasta que se hubo completado la reacción según la cromatografía gaseosa (GC) (aprox. 12-14 horas). Se separó el catalizador por filtración pasando a través de un filtro de 1 µm hacia un segundo recipiente (RV3; capacidad nominal 250 L; capacidad útil aprox. 300 L) seguido de un enjuague de la línea con IMS (2 x 6,25 L) hacia el segundo recipiente. Se concentraron en vacío a 35-40°C el filtrado y los lavados combinados, para eliminar los IMS. Se mantuvo el concentrado bajo nitrógeno a <25°C hasta que estuvo lista para la transferencia una segunda porción de solución en IMS (véase más adelante).

En paralelo con esta fase de concentración, se inició una segunda reacción de Etapa 1 en RV2 a la misma escala que la antes descrita, y una vez que se hubo completado la reacción (según análisis por GC, como antes), se filtró directamente la reacción hacia RV3 y el concentrado del primer lote, seguido de enjuagues de la línea. Una vez más, se concentraron en vacío a 35-40°C el filtrado y los lavados combinados, para eliminar los IMS.

Se diluyó con tetrahydrofurano (THF) (250 L) el residuo y se concentró en vacío a 35-40°C la solución para eliminar una porción (62,5 L) del THF. Se reconstituyó de nuevo la solución con THF (62,5 L) y se repitió la concentración para eliminar 62,5 L. Después se enfrió a 0-5°C la solución y se trató con ácido clorhídrico concentrado (1,2 equiv. mol., 12,5 L) a una velocidad tal que durante toda la operación se mantuvo la temperatura por debajo de 10°C. Se enfrió a 0-5°C la mezcla resultante y se dejó envejecer durante 1-2 horas. Se recogió el sólido por filtración en un filtro tipo nucha de 68,6 cm (27 pulgadas), se lavó por desplazamiento con THF (2 x 25 L) y se secó en vacío a 40°C hasta peso constante (típicamente durante una noche) para proporcionar el hidrocloreto de amina-cetal en forma de un sólido blanco (26,92 kg corregidos con arreglo al contenido de disolvente, 85,5% del teórico, 107,7% p/p).

30 2.2 Preparación de 6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (indol-nitrilo racémico)

Se cargaron en el recipiente de reacción (RV3; capacidad nominal 250 L; capacidad útil aprox. 300 L) hidrocloreto de 4-cianofenilhidrazina (26,24 kg) y el hidrocloreto de amina-cetal (1 equiv. mol., 38,57 kg), seguidos de agua (92 L) y ácido clorhídrico concentrado (65,6 L). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó a 80-90°C durante aprox. 5 horas, y se controló por RMN (resonancia magnética nuclear) de protones (véase la nota más adelante). Cuando se consideró que la reacción se había completado, se enfrió a 0-5°C la mezcla de reacción y se dejó envejecer durante 1 hora a esta temperatura. Se filtró el hidrocloreto de indol-nitrilo racémico utilizando un filtro tipo nucha de 68,6 cm (27 pulgadas), y se lavó a fondo con agua (3 x 26 L o hasta que el lavado tuvo pH >5). A continuación, se cargó de nuevo en RV3 el hidrocloreto de indol-nitrilo racémico húmedo, seguido de agua (164,5 L) y THF (66 L). Se ajustó el pH a pH 13 con NaOH 6M (aprox. 33 L) y se agitó durante 30 minutos la mezcla de reacción. Se tomó una muestra, se separó por filtración el sólido y se verificó por RMN de protones (véase la nota más adelante) para confirmar que se había generado la base libre. Después se separó el THF por destilación en vacío a <40°C, se enfrió a 0-5°C la mezcla de reacción acuosa y se dejó envejecer durante una 1 hora más. Se aisló el sólido por filtración utilizando un filtro tipo nucha de 68,6 cm (27 pulgadas), se lavó por desplazamiento con agua (2 x 33 L o hasta que los lavados tuvieron pH <9) y se secó a vacío a 55-60°C hasta peso constante para proporcionar el indol-nitrilo racémico en forma de un sólido blanquecino (25,13 kg corregidos con arreglo al contenido de agua, 72,2% del teórico, 65% p/p con respecto a la cantidad cargada de hidrocloreto de hidrazina).

Nota: Métodos de control en proceso (IPC) por RMN

Determinación del punto final de la reacción:

Se toma del recipiente una muestra de la mezcla de reacción y se filtra con vacío. Se disuelven aproximadamente 20 mg del sólido en 1-2 ml de D<sub>6</sub>-DMSO y se registra el espectro de RMN utilizando un espectrómetro de RMN de 360 MHz. Se examina el espectro en busca de la desaparición de las señales relativas al hidrocloreto de hidrazina a δ 7,05 ppm (2H, doblete) y δ 7,7 ppm (2H, doblete). Las señales distintivas en la región aromática relativas al hidrocloreto de indol-nitrilo racémico intermedio están en δ 7,9 ppm (1H, singlete) y δ 7,3-7,5 (2H, multiplete).

Confirmación de la formación de base libre:

55 Se toma del recipiente una muestra de la mezcla de reacción y se filtra con vacío. Se disuelven aproximadamente

20 mg del sólido en 1-2 ml de D<sub>6</sub>-DMSO y se registra el espectro de RMN utilizando un espectrómetro de RMN de 360 MHz. La señal del grupo N-metilo en el hidrocloreto de indol-nitrilo racémico se mueve desde su desplazamiento inicial de  $\delta$  2,65 ppm (singlete) al desplazamiento de  $\delta$  2,38 ppm (singlete) para la base libre, el indol-nitrilo racémico. Es importante que se obtenga el desplazamiento de  $\delta$  2,38 ppm, ya que las mezclas del hidrocloreto y la base libre presentarán desplazamientos de N-metilo dentro de este intervalo debido al equilibrio en la solución de RMN.

### 2.3 Preparación de piroglutamato de R-(+)-6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol

Se cargaron en el recipiente de reacción (RV3; capacidad nominal 250 L; capacidad útil aprox. 300 L) el indol-nitrilo racémico (1 equiv. mol., 25,13 kg) y ácido L-piroglutámico (0,5 equiv. mol., 7,3 kg), seguido de metanol (250 L), y se calentó a reflujo la mezcla agitada para proporcionar una solución. Se enfrió a 50°C la mezcla y se añadió ácido acético (0,6 equiv. mol., 3,8 L) en el transcurso de aproximadamente 15 minutos. Después de la adición de ácido acético se sembró la solución, se dejó envejecer a 50-55°C durante 30 minutos, y se agitó mientras se enfriaba a 0-5°C a una velocidad constante en el transcurso de 2 horas. Se dejó envejecer durante 2 horas la suspensión a esta temperatura. Se aisló el sólido por filtración utilizando un filtro tipo nucha de 68,6 cm (27 pulgadas) y se lavó con metanol (1 x 25 L, 1 x 12,5 L). O bien se secó en vacío el sólido resultante, a temperatura ambiente hasta peso constante (rendimiento típico; 47-50% p/p de material con e.e. de aprox. 94%), o bien se utilizó húmedo de metanol en la recristalización, después de haber corregido la cantidad con arreglo al contenido de metanol según RMN de protones.

Recristalización de la sal para cumplir la especificación óptica:

Se cargó el sólido (24,11 kg) en el recipiente de reacción (RV3; capacidad nominal 250 L; capacidad útil aprox. 300 L) seguido de metanol (206 L) y agua (21,7 L). Se calentó a reflujo la mezcla y se agitó hasta que se hubo disuelto todo el sólido (típicamente 30 minutos). Se enfrió a 55-60°C la mezcla, se introdujeron cristales de siembra y se dejó envejecer la mezcla a 55-60°C durante 30 minutos, después se enfrió hasta 0-5°C a velocidad constante en el transcurso de 1 hora y se dejó envejecer durante 2 horas. Se filtró el sólido resultante utilizando un filtro tipo nucha de 68,6 cm (27 pulgadas), se lavó por desplazamiento con metanol (24 L), y se secó en vacío a temperatura ambiente hasta peso constante. El piroglutamato se aisló en forma de un sólido de blanquecino a blanco (16,81 kg corregidos con arreglo al contenido de metanol y agua, 69,7% p/p). El producto tiene esencialmente los mismos espectros de IR y RMN que el producto del Ejemplo 3.2.

### 2.4 Preparación de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol

Se cargó el recipiente de reacción (RV2, capacidad nominal 100 L; capacidad útil aprox. 130 L) con la sal de piroglutamato (1 equiv. mol., 22,0 kg), ácido acético (55 L) y agua desmineralizada (5 equiv. mol., 5,5 L) para proporcionar al agitar una solución de color pardo oscuro. Se añadió en una porción complejo de trifluoruro de boro-ácido acético (6 equiv. mol., 52,8 L) y se formó un espeso precipitado blanco. Se calentó a 90-95°C la mezcla agitada y el precipitado se redisolvió cuando la temperatura alcanzó 95°C, para dar una solución de color pardo oscuro. Se controló la reacción mediante análisis por HPLC en cuanto a la desaparición del piroglutamato y la formación de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol y ácido indol-carboxílico (como subproducto). Cuando se hubo completado la reacción (tiempo de reacción típico aproximadamente 5-8 horas) se enfrió a 25-30°C la mezcla y se añadió sobre agua (110 L) enfriada (a 0-4°C) y agitada en RV3 (capacidad nominal 250 L; capacidad útil aprox. 300 L) en el transcurso de 10 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C durante toda la operación (en este punto se pueden producir algunos humos). Se añadió *n*-butanol (110 L) y se enfrió a 5-10°C la mezcla. Se ajustó el pH a 7 y se transfirió el contenido a un recipiente de acero inoxidable (MV1, capacidad nominal 600 L; capacidad útil aprox. 650 L) y se continuó ajustando el pH a 12-14 mediante la adición de solución 6M de hidróxido de sodio en el transcurso de aproximadamente 1 hora, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C durante toda la adición (se requirieron unos 330 L para dar pH 13). Se dejaron asentar las capas y luego se separaron. Se extrajo adicionalmente con *n*-butanol (1 x 110 L, 1 x 55 L) la capa acuosa. Se lavó con solución de carbonato sódico aprox. al 10% p/v (2 x 44 L) el extracto orgánico combinado. Se combinaron los lavados de carbonato y se volvieron a extraer con *n*-butanol (44 L). Se combinaron en RV3 todos los extractos orgánicos y se concentraron en vacío hasta aprox. 130 L, manteniendo una temperatura interna por debajo de 50°C durante toda la operación. Se trató el concentrado con carbón vegetal lavado con base (intervalo de pH 6-8, 1,1 kg), añadido como suspensión en *n*-butanol (22 L), y se calentó y se agitó a reflujo durante 15 minutos la mezcla agitada. Se enfrió a 40-45°C la mezcla, se clarificó en porciones a través de un filtro de 1  $\mu$ m hacia el receptor de destilado de RV3 (es decir, DR3; capacidad 100 L) seguido por un enjuague de la línea con etanol de 96% (8,8 L). En caso necesario se transfirió la solución de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol a un bidón no utilizado con anterioridad, y se tomó una muestra para el análisis por HPLC con el fin de determinar el contenido de producto (11,6 kg, 77,2% del teórico, 52,7% p/p). La solución de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol fue traspasada directamente a la siguiente etapa para la formación de la sal de succinato.

### 2.5 Preparación de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol, sal de succinato

Se cargó con etanol (98,5 L), agua desmineralizada (23,2 L) y ácido succínico (1 equiv. mol., 5,68 kg) el recipiente de reacción (RV3, capacidad nominal 250 L; capacidad útil 300 L) y se calentó la mezcla a 70°C, con agitación,



- hasta que se hubo disuelto todo el ácido succínico (unos 30 minutos). Se añadió en el transcurso de 30 minutos una solución de R-(+)-6-carboxamido-3-metilamino-N-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (peso contenido: 11,59 kg) en solución de *n*-butanol/etanol (peso total de solución: 143 kg), manteniendo la temperatura interna en 60-65° durante toda la operación, con un enjuague de la línea con mezcla caliente (aprox. a 40°C) de *n*-butanol/etanol (2:1, 17,4 L). A la
- 5 mitad de la adición, se sembró la mezcla con R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (sal de succinato) (el producto puede cristalizar en el seno de la solución durante la adición de la solución en butanol a la solución de ácido succínico. En este caso la siembra no es necesaria; cuando se hubo completado la adición, se calentó a reflujo durante unos 20 minutos la mezcla agitada y después se enfrió como se describe más adelante. El envejecimiento a 55-60°C es innecesario.
- 10 Cuando se hubo completado la adición, se enfrió a 55-60°C la mezcla caliente y se dejó envejecer durante 1 hora. Se enfrió adicionalmente la mezcla hasta 25°C en el transcurso de un período de 2 horas, a una velocidad de 5°C cada 20 minutos, seguido de agitación de la suspensión a 25°C durante 12-15 horas. Se filtró el sólido utilizando un filtro tipo nucha de de 68,6 cm (27 pulgadas), y se lavó por desplazamiento con etanol de 96% (2 x 8,7 L) enfriado (a 5°C). Se secó en vacío la torta húmeda, a temperatura ambiente durante un máximo de 30 horas para
- 15 proporcionar el producto monohidrato de sal de succinato de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol en forma de un sólido blanquecino (15,52 kg, 85,9% del teórico, 133,9% p/p).

El producto tiene esencialmente los mismos espectros IR y RMN que el producto del Ejemplo 3.5.

### **Ejemplo 3: Preparación representativa de succinato de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-**

tetrahydrocarbazol

#### 20 3.1 Preparación de piroglutamato de R-(+)-6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol

- Se cargó en el recipiente de reacción de 100 L (capacidad útil aproximadamente 130 L) indol-nitrilo racémico (1 equiv. mol., 21,57 kg) seguido de metanol (105 L). Se agitó la mezcla a 60-65°C hasta que se hubo disuelto todo el indol-nitrilo racémico (1 hora y 31 minutos). Se cargó en el recipiente de reacción de 250 L (capacidad útil
- 25 aproximadamente 300 L) ácido L-piroglutámico (0,5 equiv. mol., 6,26 kg) seguido de metanol (43,5 L). Se enfrió a 50-55°C la solución de indol-nitrilo racémico, se clarificó a través de un filtro de 1 µm y se transfirió al recipiente de 250 L. Esto fue seguido por dos enjuagues de la línea con metanol (43,5 L y después 21 L), cada uno de los cuales se había calentado a 50-55°C antes de la transferencia. Se muestreó el contenido del recipiente de 250 L para determinar el contenido de agua de la mezcla y se añadió más agua desmineralizada para proporcionar una mezcla que contenía 0,79% p/v (límites 0,7-2,0% p/v). Se calentó a reflujo la mezcla agitada en el recipiente de 250 L para
- 30 obtener una solución completa. Se enfrió la mezcla hasta 24-26°C y, en caso necesario, se sembró para iniciar la cristalización. Se añadió ácido acético (0,6 equiv. mol., 3,48 kg), manteniendo la temperatura interna en 23-28°C, requiriendo la adición un tiempo de 18 minutos. Se dejó envejecer la mezcla a 20-25°C durante 35 minutos, se enfrió a 10-12°C en el transcurso de 40 minutos, se enfrió adicionalmente hasta 5°C y se agitó a 0-5°C durante 2 horas y 55 minutos. Se separó por filtración el material y se lavó con metanol (1 x 21 L, 1 x 11 L). Se secó en vacío el sólido resultante, a una temperatura de 45°C como máximo (10,95 kg (corregidos) de material de 93,2%, 50,8% p/p). Como alternativa, se podría haber utilizado en la recristalización el sólido húmedo de metanol, corrigiéndose con arreglo al contenido de metanol según RMN de protones.
- 35

#### 3.2 Recristalización de piroglutamato de R-(+)-6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol

- Se cargaron en el recipiente de reacción de 250 L (capacidad útil aprox. 300 L) el piroglutamato bruto (21,73 kg), etanol de 96% (53 L) y agua desmineralizada (11,9 L). Se agitó la mezcla y se calentó a reflujo. Al no producirse
- 40 disolución completa, se añadió más agua desmineralizada (1,7 L, límite máximo 2,8 L). Después se añadió a la solución etanol de 96% (152 L), manteniendo la temperatura por encima de 75°C. Después se sembró la solución, en caso necesario, y se dejó envejecer a 70-75°C durante 15 minutos. Se enfrió la mezcla a 10-12°C durante 80 minutos, se enfrió adicionalmente a 0-5°C y se dejó envejecer a esta temperatura durante 1 hora y 55 minutos.
- 45 Se separó por filtración el sólido resultante, se lavó con etanol de 96% (2 x 22 L) y se secó en vacío a una temperatura de 45°C como máximo, hasta peso constante. Se obtuvo el piroglutamato en forma de un sólido de blanquecino a blanco (17,89 kg, corregidos con arreglo al contenido de disolvente y de agua, 26,5% del teórico, 41,8% p/p respecto a la cantidad cargada de indol-nitrilo racémico).

El producto se identifica por las siguientes características:

- 50 Espectro infrarrojo: El producto se preparó en forma de un disco de bromuro de potasio a una concentración nominal de 1% y se midió el espectro IR entre 4.000 y 500 cm<sup>-1</sup>, a 21°C, en un instrumento Mattson 2020 Galaxy FTIR, dando los siguientes picos principales:

- ν (cm<sup>-1</sup>) 3222; 3055-2440 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 2216 (-CN), 1688 (-C=O); 1643 (-C=O); 1563 (flexión N-H); 1481 (vibraciones C-H aromáticas); 1464 (deformaciones C-H de CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>); 1275, 1228 (tensión -C-O); 805 (deformación C-H fuera del
- 55 plano).

RMN de protones (<sup>1</sup>H): El espectro de RMN de protones (<sup>1</sup>H) a 270 MHz del producto se obtuvo en DMSO

deuterado, dando los siguientes picos principales:

$\delta$  (ppm): 11,5 (NH, indol); 7,9 (H aromático); 7,47 (NH de piroglutamato); 7,43 (H aromático); 7,34 (H aromático); 3,9 (piroglutamato); 3,7 (agua); 3,2, 3,15, 2,85 y 2,7 (tetrahidrocarbazol); 2,55 (CH<sub>3</sub>); 2,5 (DMSO); 2,2 (piroglutamato y tetrahidrocarbazol); 2,1 (piroglutamato); 1,9 (piroglutamato y tetrahidrocarbazol).

### 5 3.3 Preparación de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol

Se cargó el recipiente de reacción de 100 L (capacidad útil aprox. 130 L) con la sal de piroglutamato (1 equiv. mol., 5,93 kg), ácido acético (9 L) y agua desmineralizada (5 equiv. mol., 1,48 L) para proporcionar una solución de color pardo oscuro al agitar. Se añadió en una porción complejo de trifluoruro de boro-ácido acético (6 equiv. mol., 14,1 L), seguido por enjuagues de la línea con ácido acético (2 x 3 L), y se formó un espeso precipitado blanco. Se calentó a 90-95°C la mezcla agitada, y el precipitado se disolvió (cuando la temperatura alcanzó 95°C) para producir una solución de color pardo oscuro. Se controló la reacción mediante análisis por HPLC en cuanto a la desaparición de la sal de piroglutamato y la formación de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol y ácido indol-carboxílico (subproducto). Cuando se hubo completado la reacción (6 horas y 18 minutos), se enfrió la mezcla a 25-30°C y se añadió sobre agua desmineralizada (31 L) fría (a 5-10°C) y agitada en el recipiente de reacción de 250 L (capacidad útil aprox. 300 L), manteniendo la temperatura por debajo de 30°C durante toda la operación, requiriendo la adición un tiempo de 12 minutos. Esto fue seguido por un enjuague de la línea con agua desmineralizada (5 L). Se añadió *n*-butanol (29 L) y se enfrió la mezcla hasta 5-10°C. Se ajustó el pH a 14 mediante la adición de solución aprox. 6M de hidróxido sódico (106 L), manteniendo la temperatura por debajo de 30°C durante toda la operación, requiriendo la adición un tiempo de 61 minutos. Se ajustó la temperatura a 25-30°C y se dejaron asentar las fases y luego se separaron. Se extrajo adicionalmente con *n*-butanol (1 x 29 L, 1 x 15 L) la fase acuosa, manteniendo la temperatura en 25-30°C durante toda la operación. Se lavaron con agua desmineralizada (5 x 12 L) los extractos orgánicos combinados, manteniendo la temperatura en 25-30°C durante toda la operación. Se concentró en vacío la solución orgánica hasta 37 L, manteniendo una temperatura interna de 40-50°C durante toda la operación. Se trató con una suspensión de carbón vegetal (60 g) en *n*-butanol (6 L) el concentrado, y se calentó a reflujo durante 27 minutos la mezcla agitada. Se enfrió a 55-60°C la mezcla, se clarificó a través de un filtro de 1  $\mu$ m, seguido de un enjuague de la línea con etanol de 96% (11,5 L) a 55-60°C, y se tomó una muestra para el análisis por HPLC con el fin de determinar el contenido de producto (3,76 kg, 92,4% del teórico, 63,4% p/p). La solución de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol fue traspasada directamente a la siguiente etapa para formar la sal de succinato.

### 30 3.4 Preparación de sal de succinato de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol

Se concentró en vacío hasta 42 L una solución de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol en solución de *n*-butanol/etanol (1 equiv. mol, 8,77 kg en 114 L) en el recipiente de reacción de 100 L (capacidad útil aprox. 130 L), manteniendo una temperatura interna de 70 a 100°C, seguido de ajuste de la temperatura a 65-70°C. Se añadió etanol de 96% (11,5 L), manteniendo la temperatura interna en 65-70°C, produciendo una solución de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol en solución de *n*-butanol:etanol 3,82:1 (límites 3-4:1). Como existía sólido, se calentó la mezcla a 85-90°C y se agitó a esta temperatura para obtener una solución completa antes de enfriar a 65-70°C. En el recipiente de reacción de 250 L se disolvió ácido succínico (1,1 equiv. mol., 4,65 kg) en etanol/agua (3:1, 88 L) y se calentó a 48-50°C. Se realizó una comprobación de que no se había producido precipitación en este punto. Se clarificó la solución de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol (a 65-70°C) a través de un filtro de 1  $\mu$ m hacia la solución de ácido succínico a 48-50°C en el recipiente de reacción de 250 L, requiriendo esta adición un tiempo de 60 minutos, seguido por un enjuague de la línea con etanol de 96% (9 L), también a 65-70°C. En este punto, todo el material se encontraba en solución. Se enfrió la mezcla hasta 24-26°C en el transcurso de 60 minutos y, en caso necesario, se sembró. Se ajustó *n* butanol (88 L) a 20-25°C y se añadió a la mezcla de cristalización, en el transcurso de 30 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla en 20-25°C. Se enfrió la mezcla hasta 8-10°C en el transcurso de 80 minutos. Se enfrió adicionalmente la mezcla hasta una temperatura de -2°C a 2°C, seguido de agitación a esta temperatura durante 1 hora y 40 minutos más. Se recogió por filtración el sólido, se lavó por desplazamiento con etanol de 96% (2 x 9 L) y se secó en vacío a una temperatura de 25°C como máximo para proporcionar monohidrato de sal de succinato de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol en forma de un sólido de color blanquecino a blanco (12,23 kg (corregidos), 89,4% del teórico, 139,4% p/p).

### 3.5 Recristalización de monohidrato de sal de succinato de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol.

Se cargaron en el recipiente de reacción de 100 L (capacidad útil aprox. 130 L) monohidrato de sal de succinato de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol (11,66 kg), agua desmineralizada (29,08 L) y etanol de 96% (80 L) y se calentó la mezcla a 40°C para conseguir la disolución completa. Se clarificó la solución a través de un filtro de 1  $\mu$ m hacia el recipiente de reacción de 250 L (capacidad útil aprox. 300 L), seguido por un enjuague de la línea con etanol de 96% (30 L), también a 40°C. Se calentó a reflujo durante 1 hora y 20 minutos la mezcla agitada, tiempo durante el cual se produjo la disolución completa. Se puede mantener a reflujo la mezcla durante un máximo de 1 hora para asegurar la disolución completa, si fuera necesario. Después se enfrió la solución a 0-10°C en el transcurso de 2 horas y 53 minutos, tiempo durante el cual el producto comenzó a cristalizar de la solución

## ES 2 541 432 T3

5 para proporcionar una suspensión viscosa. Se enfrió adicionalmente la mezcla hasta 0-5°C, seguido de agitación a esta temperatura durante 1 hora y 53 minutos adicionales. Se recogió por filtración el sólido, se lavó por desplazamiento con etanol de 96% (1 x 22,5 L) y se secó a vacío a una temperatura de como máximo 25°C para proporcionar monohidrato de sal de succinato de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol en forma de un sólido de color de blanco a blanquecino (8,72 kg (corregidos), 74,8% p/p). El producto se identifica por las siguientes características:

Espectro infrarrojo: El producto se preparó en forma de un disco de bromuro de potasio a una concentración nominal de 1% y se midió el espectro IR entre 4.000 y 500  $\text{cm}^{-1}$ , a 21°C, en un instrumento Mattson 2020 Galaxy FTIR, dando los siguientes picos principales:

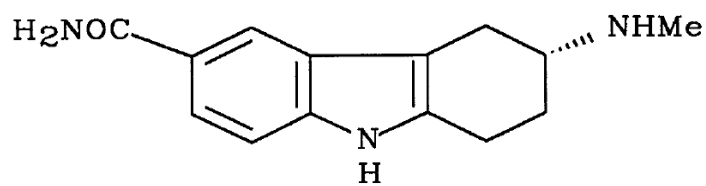
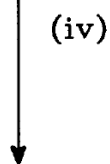
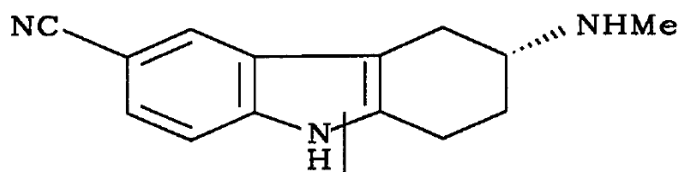
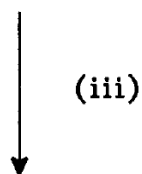
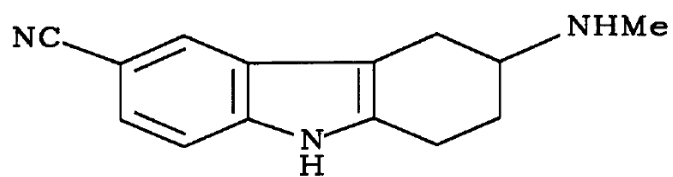
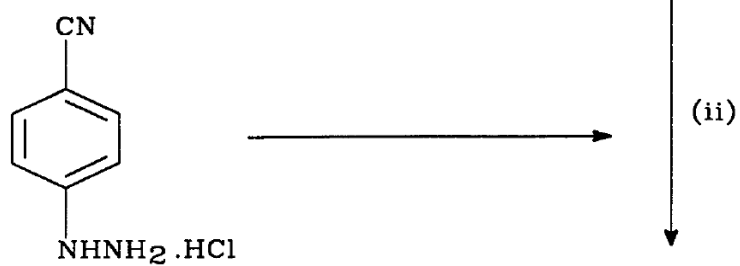
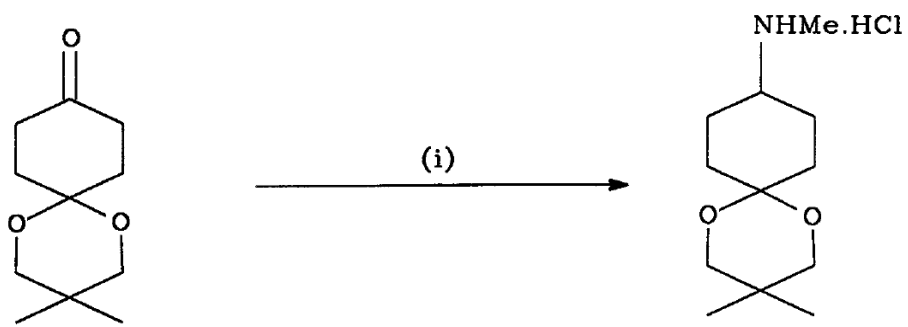
10  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3500-2000 (OH de agua, ancho); 3399 (tensión N-H); 3180 (tensión C-H aromático); 2930, 2842 (tensión C-H alifático); 2484 (tensión N-H); 1668 (tensión -C=O); 1627 (tensión -C=C); 1585, 1568 y 1475 (tensión de esqueleto C=C aromático); 1410 (flexión O-H); 1261, 1111 (tensión -C-N); 888, 812 (C-H de anillo aromático).

RMN de protones ( $^1\text{H}$ ): El espectro de RMN de protones ( $^1\text{H}$ ) a 500 MHz del producto se obtuvo en DMSO deuterado, dando los siguientes picos principales:

15  $\delta$  (ppm): 11,1 (NH cíclico); 8,05 (H aromático); 7,85 (un H de  $\text{NH}_2$ ); 7,65, 7,3 (H aromático); 7,05 (un H de  $\text{NH}_2$ ); 6,7 (muy ancho, COOH,  $\text{NHCH}_3$  y  $\text{H}_2\text{O}$ ); 3,35, 3,15, 2,85 y 2,7 (tetrahydrocarbazol); 2,65 ( $\text{CH}_3$ ); 2,5 (DMSO); 2,33 (succinato); 2,25, 1,9 (tetrahydrocarbazol).

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para la preparación de R-(+)-6-carboxamido-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol o una sal o solvato del mismo que comprende:
- 5 (a) resolver una mezcla enantiomérica de 6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4 tetrahydrocarbazol para proporcionar R-(+)-6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol o una sal o solvato del mismo; y
- (b) hidrólisis de R-(+)-6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol o una sal o solvato del mismo; opcionalmente seguida de formación de sal,
- en donde la resolución de los enantiómeros se consigue tratando la mezcla con ácido L-piroglutámico.
- 10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en donde el 6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol comprende una mezcla racémica de enantiómeros.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o bien la reivindicación 2 en donde se prepara 6-ciano-3-N-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol haciendo reaccionar 4-cianofenilhidrazina con 4-metilaminociclohexanona o un derivado protegido de la misma.
- 15 4. Un procedimiento según la reivindicación 3 en donde el derivado protegido de 4-metilaminociclohexanona es hidrocloreto de 2',2'-dimetiltrimetilen)cetal de 4-metilaminociclohexanona.
5. Un procedimiento según la reivindicación 4 en donde se prepara hidrocloreto de (2',2'-dimetiltrimetilen)cetal de 4-metilaminociclohexanona haciendo reaccionar mono-2,2-dimetiltrimetilencetal de 1,4-ciclohexanodiona con metilamina.
- 20 6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el procedimiento comprende los pasos (i) a (iv) tal como se describen a continuación, opcionalmente seguidos de formación de sal:



7. El uso de ácido L-pirolglutámico en la resolución de una mezcla enantiomérica de un compuesto de la fórmula:

