(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 575 666**

(51) Int. CI.:

C07D 209/10 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
C07D 209/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2010 E 10803222 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2516394**

(54) Título: **Proceso de fabricación de un agente farmacéuticamente activo**

(30) Prioridad:

23.12.2009 US 289530 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.06.2016

(73) Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

(72) Inventor/es:

THERKELSEN, FRANS;
ROCK, MICHAEL, HAROLD y
TREPPENDAHL, SVEND

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la preparación de N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Técnica anterior

El receptor 5-HT_6 es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G de receptores de serotonina, y, como los receptores 5-HT_4 y 5-HT_7, se acopla positivamente a adenilato ciclasa (Monsma, F. et al. *Mol. Pharmacol*. 1993, 43, 3, 320-327). El receptor 5-HT_6 de rata se clonó en primer lugar en 1993 y la clonación del homólogo humano, con el que comparte una identidad de secuencia de 89%, se presentó en 1996 (Kohen, R. et al. *J Neurochem*. 1996,66, 1, 47-56). La localización de receptores 5-HT_6 en cerebro de rata se ha estudiado usando cuantificación de ARNm mediante análisis Northern y RT-PCR, inmunohistoquímica y autorradiografía (Ward, R. et al. *J Comp Neural*. 1996, 370, 3, 405-414; y Ward, R. et al. *Neuroscience* 1995, 64, 4, 1105-1111). Estos métodos han encontrado coherentemente altos niveles del receptor en el tubérculo olfativo, el hipocampo, el cuerpo estriado, el núcleo accumbens y las regiones corticales. Los receptores 5-HT_6 bien están ausentes o bien están presentes en niveles muy bajos en los tejidos periféricos.

Gran parte del interés previo en el receptor 5-HT_6 se debió a la observación de que varios agentes psicotrópicos son antagonistas de alta afinidad en el receptor 5-HT_6 humano. Estos compuestos incluyen amitriptilina (Ki = 65 nM) y los antipsicóticos atípicos clozapina (Ki = 9,5 nM), olanzapina (Ki = 10 nM) y quetiapina (33 nM). Véase Roth, B. L. et al. *J Pharmacol. Exp. Ther*. 1994,268,3, 1403-1410.

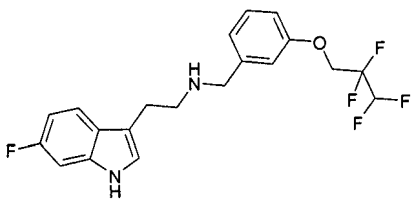
El uso de antagonistas del receptor 5-HT_6 selectivos para tratar una disfunción cognitiva está ampliamente aceptado y se basa en varias líneas de razonamiento. Por ejemplo, los antagonistas del receptor 5-HT_6 selectivos modulan la función neuronal colinérgica y glutamatérgica.

Los sistemas neuronales colinérgico y glutamatérgico representan papeles importantes en la función cognitiva. Se sabe que las rutas neuronales colinérgicas son importantes para la formación y la consolidación de la memoria. Los agentes anticolinérgicos que actúan centralmente deterioran la función cognitiva en estudios animales y clínicos y la pérdida de neuronas colinérgicas es una de las señas de identidad de la enfermedad de Alzheimer. A la inversa, se ha sabido que la estimulación de la función colinérgica mejora el comportamiento cognitivo y dos agentes aprobados actualmente para el tratamiento del déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, galantamina y donepezilo, son ambos inhibidores de acetilcolinesterasa. También se sabe que el sistema glutamatérgico en la corteza prefrontal está implicado en la función cognitiva (Dudkin, K.N., et al. *Neurosci. Behav. Physiol*. 1996, 26, 6, 545-551).

La actividad de antagonistas del receptor 5-HT_6 selectivos también se demuestra en modelos animales de la función cognitiva. Desde la divulgación de los primeros antagonistas del receptor 5-HT_6 selectivos, ha habido varios informes sobre la actividad de estos compuestos selectivos en modelos de la función cognitiva. Por ejemplo, el antagonista del receptor 5-HT_6 selectivo SB-271046 mejoraba el comportamiento en el laberinto acuático de Morris (Rogers, D. et al. *Br. J Pharmacol*. 1999, 127 (supl.): 22P). Estos resultados eran coherentes con el hallazgo de que la administración i.c.v. crónica de oligonucleótidos no codificantes dirigidos hacia la secuencia del receptor 5-HT_6 conducían a mejoras en algunas medidas de comportamiento en el laberinto acuático de Morris (Bentley, J. et al. *Br. J Pharmacol.* 1999, 126, 7, 1537-42). El tratamiento con SB-271046 también conducía a mejoras en la prueba de comportamiento operante con alteración espacial en ratas viejas.

Actualmente, varios antagonistas del receptor 5-HT_6 se están desarrollando clínicamente como tratamientos potenciales para trastornos de disfunción cognitiva. Un primer informe de que un antagonista del receptor 5-HT_6, SB-742457, es clínicamente beneficioso en pacientes con enfermedad de Alzheimer proporciona una evidencia adicional del potencial terapéutico de este enfoque.

La N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina es un antagonista del receptor 5-HT_6 potente y selectivo que actualmente se está desarrollando clínicamente. Su estructura química se representa posteriormente como el compuesto de Fórmula I.



Fórmula I

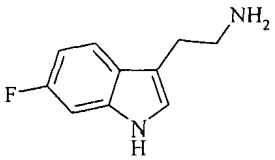
La síntesis de N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, su uso para el tratamiento de trastornos tales como trastornos de disfunción cognitiva y composiciones farmacéuticas que comprenden esta sustancia se divulgan en la Patente de EE. UU. Nº 7.157.488 ("la patente '488"). La patente '488 describe además la preparación de la sal de monohidrocloruro correspondiente.

Aunque los métodos sintéticos divulgados en la referencia identificada anteriormente son suficientes para preparar pequeñas cantidades de material, tiene una variedad de problemas de seguridad, bajos rendimientos o procedimientos que no son aptos para la síntesis a gran escala. Así, existe una necesidad no satisfecha de identificar procedimientos para la fabricación del compuesto de Fórmula I.

Según esto, la presente invención contribuye a un procedimiento eficaz y económico para la preparación del compuesto de Fórmula I que es útil para la producción de cantidades en kilogramos de material para el uso preclínico, clínico y comercial. En particular, los inventores han descubierto inesperadamente el papel del amoníaco para evitar la dimerización en relación con la reducción del producto intermedio que contiene nitrilo hasta la amina correspondiente.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula IV,



Fórmula IV

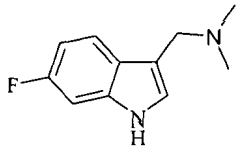
que comprende las etapas de:

(a) mezclar (6-fluoro-1H-indol-3-il)acetonitrilo, NH_3 en agua y un catalizador de metal de transición en un disolvente alcohólico; y

(b) hidrogenar la mezcla con H_2.

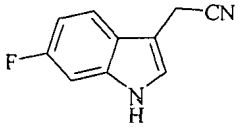
En un aspecto, la presente invención contribuye a un procedimiento para la preparación de N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, sales farmacéuticamente aceptables de la misma, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar 6-fluoroindol con una especie de ion iminio generada in situ a partir de formaldehído y dimetilamina en presencia de una solución acuosa ácida para producir el compuesto de Fórmula II



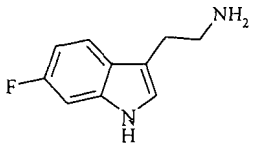
Fórmula II

(b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula II con KCN en presencia de DMF/agua para producir el compuesto de Fórmula III;



Fórmula III

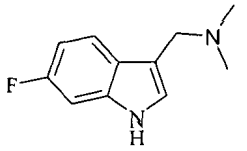
(c) hidrogenar el compuesto de Fórmula III con H_2 en presencia de NH_3 usando un catalizador de metal de transición según la reivindicación 1 para producir el compuesto de Fórmula IV;



Fórmula IV; and

(d) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula IV con 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzaldehído en presencia de un disolvente seguido por la adición de un agente reductor según la reivindicación 12.

Un aspecto separado de la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula II que comprende las etapas de:



Fórmula II

(a) mezclar una solución de dietoximetano, agua y ácido fórmico;

(b) añadir la solución de la etapa (a) a una mezcla de 6-fluoroindol, metilamina y ácido acético; y

(c) añadir una solución acuosa básica.

En una realización, la solución de la etapa (a) se mezcla a una temperatura de 75ºC a 85ºC.

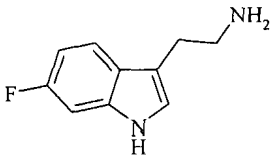
En otra realización, la solución de la etapa (a) se agita durante menos de 2 horas.

En otra realización más, la solución de la etapa (a) se añade a una mezcla de 6-fluoroindol y ácido acético a una temperatura de 2-8ºC.

En otra realización, la solución acuosa básica es NaOH ac.

En una realización, el rendimiento es mayor de 90%. En una realización, el rendimiento es mayor de 95%. En una realización separada, el rendimiento es mayor de 98%.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula IV que comprende las etapas de:



Fórmula IV

(a) mezclar (6-fluoro-1H-indol-3-il)acetonitrilo, NH_3 al 25% en agua y un catalizador de metal de transición en un disolvente alcohólico; y

(b) hidrogenar la mezcla con H_2.

En una realización, el catalizador de metal de transición es Ni Ra. En otra realización, el disolvente alcohólico es metanol. En otra realización más, la hidrogenación se efectúa a una presión de 250.000 pascal (2,5 bar) durante 16 horas.

En una realización, la hidrogenación se efectúa a una temperatura de 55ºC a 65ºC.

Otro aspecto más de la invención se refiere a un procedimiento para la purificación de 2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etilamina que comprende las etapas de:

(a) disolver 2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etilamina en un disolvente alcohólico;

(b) añadir una solución de ácido tartárico L(+); y

(c) capturar la sal de ácido tartárico como un precipitado.

En una realización, el disolvente alcohólico es metanol.

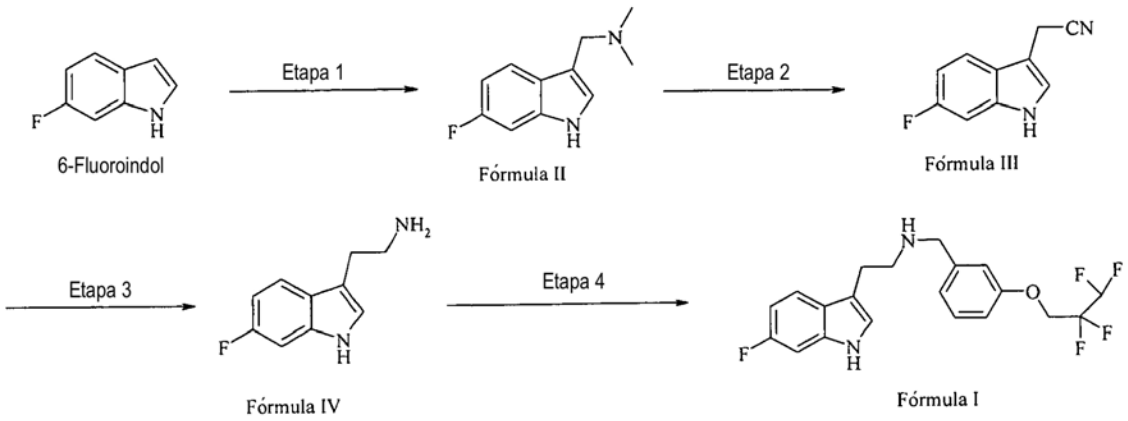
En una realización, se usa acetato de etilo con el disolvente alcohólico.

Descripción detallada

Como se indica previamente, la presente invención se basa en el descubrimiento de un procedimiento factible que puede obtener N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, de un modo eficaz y económico. La invención se explica con mayor detalle posteriormente, pero esta descripción no pretende ser un catálogo detallado de todas las maneras diferentes en las que se puede poner en práctica la invención, o todas las características que se pueden añadir a esta invención.

Según esto, la invención se alcanzó mediante el desarrollo del nuevo procedimiento descrito en el Esquema I. La Etapa 3 se refiere a la reivindicación 1.

Esquema I



El procedimiento que parte del 6-fluoroindol disponible comercialmente se puede caracterizar como sigue:

- En la primera etapa, 6-fluoroindol disponible comercialmente se convierte en (6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-dimetilamina. Esta transformación implica una reacción de Mannich que genera una especie de ion iminio in situ. En una realización, la especie de ion iminio se genera in situ a partir de dietoximetano y dimetilamina. En otra realización, la especie de ion iminio se genera in situ a partir de formaldehído y dimetilamina. En otra realización, la reacción se efectúa en un disolvente acuoso.

- En la segunda etapa, la (6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-dimetilamina se convierte en (6-fluoro-1H-indol-3-il)acetonitrilo mediante la reacción con cianuro potásico en presencia de DMF/agua a temperatura elevada. En otra realización, la temperatura elevada es aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

- En la tercera etapa, el (6-fluoro-1H-indol-3-il)acetonitrilo se convierte en 2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etilamina. Esta transformación implica la reducción del nitrilo hasta la amina primaria usando hidrógeno y un catalizador de metal de transición en presencia de amoníaco. En otra realización, el catalizador de metal de transición es Ni Raney.

- En la cuarta etapa, la 2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etilamina se convierte en N-(2- (6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina al acoplar la amina con 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzaldehído en presencia de un disolvente seguido por la reducción del enlace imina con un agente reductor. Esta transformación es una reacción de aminación reductiva. En una realización, el agente reductor es borohidruro sódico.

Una ventaja considerable del procedimiento según la invención consiste en el hecho de que el uso de amoníaco en la tercera etapa evita inesperadamente la dimerización no deseada del (6-fluoro-1H-indol-3-il)acetonitrilo mientras que permite que la reacción avance suavemente y con alto rendimiento. Aunque la hidrogenación de nitrilos básicos con níquel Raney se conoce desde hace tiempo (Huber, W. *JACS* 1944, 66, 876-879), el uso solamente de níquel Raney en la preparación del compuesto de fórmula I puede no ser práctico.

Se ha divulgado el uso de amoníaco como un aditivo de reacción para trabajar junto con promotores del catalizador

tales como níquel Raney (Robinson and Snyder, Organic Syntheses Collective Volume 3, 720-722). Sin embargo, la técnica anterior apunta al hecho de que el uso de amoníaco parece disminuir la actividad global (Thomas-Pryor et al. *Chem. Ind* 1998, 17, 195, Viullemin, et al. *Chem. Eng. Sci.* 1994, 49, 4839-4849; y Fouilloux, New Frontiers in Catalysis - Proceedings of the 10th International Congress on Catalysis,. 1992, Elsevier Science, Ámsterdam, 255-2558). Para ejemplos adicionales, véanse los documentos EP 0913388, WO 00/27526, WO 99/22561, US 5.777.166 y US 5.801.286. Así, la técnica anterior no parece mostrar ni sugerir el uso de amoníaco en la reducción de nitrilos con níquel Raney debido a la disminución de la actividad global que se observa.

A este fin, los inventores han descubierto inesperadamente que el uso de amoníaco según el procedimiento de la reivindicación 1 permite que avance la reacción sin disminuir la actividad global mientras se evita la formación de una dimerización no deseada.

El documento GB 846.675 divulga la producción de 6-fluoro-triptamina mediante la hidrogenación de 6-fluoro-3-indoil-acetonitrilo en metanol saturado con amoníaco en presencia de níquel Raney.

Las siguientes son definiciones para diversas abreviaturas usadas en la presente:

"DEM" es dietoximetano.

"DMF" es N,N-dimetilformamida.

"MeOH" es metanol.

"THF" es tetrahidrofurano.

"6FI" es 6-fluoroindol.

"Ni Ra" es un catalizador de níquel activado que está opcionalmente impurificado con Fe y Cr que tiene diferentes tamaños de partícula. En una realización, el Ni Ra usado es un catalizador metálico de tipo esponjoso disponible comercialmente de Fluka. En otra realización, el Ni Ra usado es catalizador Johnson Matthey A5009 (5%, 33 micras). En otra realización más, el Ni Ra usado es catalizador B111 W de Degussa.

La "fuente de cianuro" es KCN, NaCN y otros agentes que liberan el anión CN^-.

"Ac" es acuoso.

"DI" es destilado o ultrapuro.

"TA" es temperatura ambiente.

"eq" es equivalencia

"g" es gramos.

"ml" es mililitros.

"l" es litros.

"kg" es kilogramos.

"M" es molar.

"p/p" es peso en peso.

"HPLC" es cromatografía de líquidos de alta resolución.

El compuesto de Fórmula I forma sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con una amplia variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos e incluyen las sales fisiológicamente aceptables que se usan a menudo en la química farmacéutica. Tales sales también son parte de esta divulgación. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) que son conocidas para el experto. Ácidos inorgánicos típicos usados para formar tales sales incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico y similares. También se pueden usar sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos e hidroxialcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen así cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, isobutirato, fenilbutirato, a-hidroxibutirato, butino-1,4-dicarboxilato, hexino-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato, heptatioato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, oxalato, ftalato, tereftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato,

bencenosulfonato, p-bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1,5-sulfonato, p-toluenosulfonato, xilenosulfonato, tartrato y similares.

Sección experimental

Los Ejemplos 1 y 2 no forman parte de la invención y se proporcionan solo para referencia.

Descripción de la HPLC:

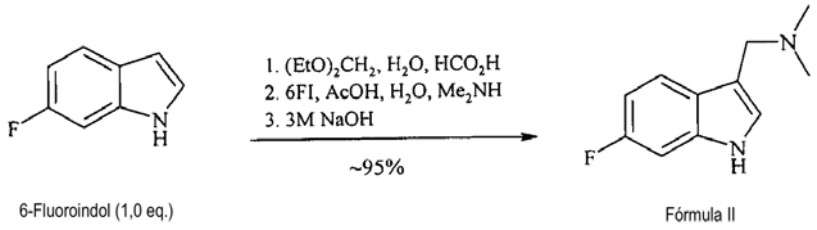
El análisis de HPLC se realizó bajo las siguientes condiciones cromatográficas; columna: Xterra RP18 (100 mm x 4,6 mm, 3,5 µm), fase móvil: carbonato amónico 10 mM (pH 8,5)/acetonitrilo, 86/14 a 14/86 (v/v, %), caudal: 2 ml/min., temperatura de la columna: aproximadamente 45°C, detección: UV a 280 nm.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto de fórmula II

Se proporcionan posteriormente síntesis detalladas del compuesto de Fórmula II a partir de 6-fluoroindol disponible comercialmente. El Esquema II usa dietoximetano y dimetilamina para generar la "especie de ion iminio". También se proporciona posteriormente un procedimiento alternativo que usa formaldehído en lugar de dietoximetano.

Esquema II



Procedimiento sintético:

La preparación de formaldehído se llevó a cabo en el reactor A. La síntesis del compuesto de Fórmula II se llevó a cabo en el reactor B. La precipitación del producto final se llevó a cabo en el reactor C.

Procedimiento:

Se cargaron al reactor A dietoximetano (65 m/54 g), agua (50 ml) y ácido fórmico (39 ml/47 g). La mezcla se calentó hasta aproximadamente 80°C/reflujo durante aproximadamente 2 horas y a continuación se enfrió hasta aproximadamente 20°C. Se cargaron al reactor B 6-fluoroindol (50 g) y ácido acético al 80% (66 ml/70 g, 2,5 eq. con respecto al 6-fluoroindol). La suspensión se enfrió hasta 2-5°C. Se añadió gota a gota al reactor B dimetilamina (ac.) al 40% (103 ml/92 g, 2,2 eq. con respecto al 6-fluoroindol) manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 15°C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 20 minutos y al mismo tiempo la temperatura se ajustó hasta 2-4°C.

La mezcla procedente del reactor A (DEM, agua, ácido fórmico, formaldehído y etanol a aproximadamente 20°C) se añadió gota a gota al reactor B mientras se mantenía la temperatura a 2-8°C.

La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos adicionales a 2-8°C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta aproximadamente 40°C a lo largo de un período de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 40°C durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 20°C.

Se cargó al reactor C NaOH 3 M (800 ml, 1,24 eq. con respecto al ácido acético + el ácido fórmico) y la solución se enfrió hasta aproximadamente 10°C. La mezcla de reacción procedente del reactor B se añadió gota a gota a la solución de NaOH en el reactor C mientras se mantenía la temperatura a 10-15°C (pH > 14). La suspensión se agitó durante 40 minutos a 5-20ºC (pH >14). El producto se recogió mediante filtración y la torta filtrante se lavó dos veces con agua (2 x 250 ml). El producto se secó a aproximadamente 60°C bajo vacío durante 16 horas. Rendimiento: 95%. Pureza por HPLC (280 nm): 98% del área.

Procedimiento que usa formaldehído en lugar de dietoximetano:

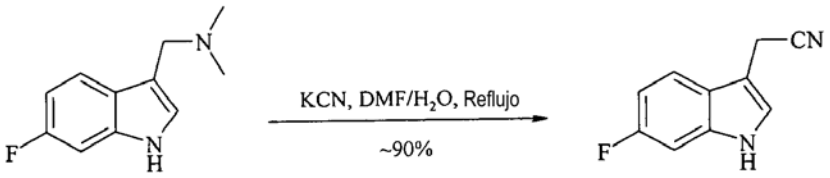
Un reactor de 250 l, bajo atmósfera de N_2, se cargó con dimetilamina acuosa aproximadamente al 40% (35,68 kg, 1,0 eq.) a aproximadamente 17°C. La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 4,5°C y se añadió gota a gota ácido acético glacial (43,4 kg, 2,5 eq.) a lo largo de 140 min. manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 15°C. Después de la agitación durante 20 min. a aproximadamente 3°C, se añadió lentamente formaldehído acuoso al 37% (25,9 kg, 1,1 eq.) a lo largo de aproximadamente 20 min. mientras se mantenía la temperatura entre

aproximadamente 0°C y aproximadamente 10°C. Se añadió 6-fluoroindol (39,2 kg). La reacción era exotérmica y alcazaba una temperatura final de aproximadamente 40°C, que a continuación se enfrió hasta aproximadamente 20°C. La solución de reacción se añadió lentamente a un reactor de 650 l cargado con NaOH acuoso 3 M a lo largo de un período de aproximadamente 40 min. La suspensión se agitó durante aproximadamente 40 min. mientras se mantenía la temperatura entre aproximadamente 5 y 20°C. El producto se filtró, se enjuagó con agua DI (120 kg) y se secó a aproximadamente 50°C para proporcionar el compuesto de Fórmula II (45,4 kg). Rendimiento: 85%.

Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto de fórmula III

Una síntesis detallada del compuesto de Fórmula III a partir del compuesto de Fórmula II se proporciona posteriormente en el Esquema III.

Esquema III



Fórmula II (1,0 eq.) Fórmula III

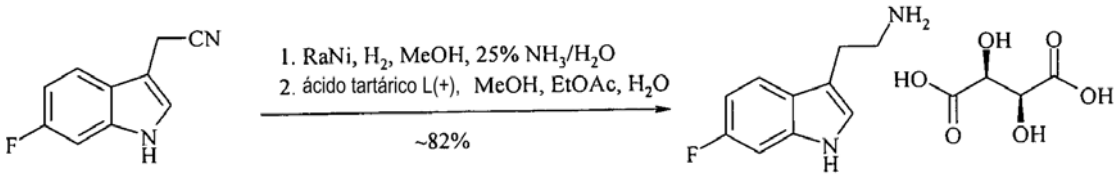
Procedimiento por etapas:

Se cargaron al reactor (6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-dimetilamina (65 g), KCN (31 g), DMF (195 ml) y agua (104 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 100-105°C (reflujo fuerte) durante aproximadamente 5-8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20-25°C. Se cargaron al reactor agua (780 ml) y tolueno (435 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante > 2 horas. Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ al 5% (6 x 260 ml), HCl 2 M (260 ml), $NaHCO_3$ al 5% (260 ml) y NaCl al 5% (260 ml), respectivamente. La capa orgánica se filtró y se concentró hasta sequedad. Se añadió MeOH (260 ml) y la solución se concentró hasta sequedad. El compuesto de Fórmula III se aisló como un aceite pardo. Rendimiento: 90%. Pureza por HPLC (280 nm): 95%. MS m/z: 193 $(M+H)^+$

Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto de fórmula IV

Una síntesis detallada del compuesto de Fórmula IV se proporciona posteriormente en el Esquema IV.

Esquema IV



Fórmula III Fórmula IV como sal de tartrato

Procedimiento sintético:

La reducción del compuesto de Fórmula III hasta la Fórmula IV con hidrógeno se realizó en un autoclave. Los reactores A y el reactor B se usaron para preparar la suspensión de Ni Ra y las soluciones de reactivos que se transferían al autoclave. Los reactores C y D se usaron durante el tratamiento y los reactores E y F para el aislamiento del compuesto de Fórmula IV como la sal de tartrato.

Procedimiento:

Se cargaron al reactor A Ni Ra (66 g, humedecido con agua) y MeOH (600 ml). Se cargó (mediante un conducto de vacío) al autoclave NH_3 al 25% en H2O (375 ml). La suspensión de Ni Ra en MeOH procedente del reactor A se transfirió (mediante un conducto de vacío) al autoclave. Se cargó al reactor A NH_3 al 25% en H_2O (200 ml) y a continuación se transfirió (mediante un conducto de vacío) al autoclave. El compuesto de Fórmula III (211 g) y MeOH (500 ml) se cargan al reactor B y a continuación se transfieren (mediante un conducto de vacío) al autoclave. Se cargó al reactor B MeOH (600 ml) y a continuación se transfirió (mediante un conducto de vacío) al autoclave. Se cargó al reactor B NH_3 al 25% en H_2O (175 ml) y a continuación se transfirió (mediante un conducto de vacío) al autoclave. La mezcla de reacción se ventiló con nitrógeno (3 x N_2 a aproximadamente P 200.000 - 300.000 pascal (2-3 bar)). La mezcla de reacción se ventiló con hidrógeno (4 x H_2 a P 200.000 pascal (2 bar)). La presión de

hidrógeno se ajustó hasta aproximadamente P 200.000 pascal (2 bar). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C. La presión de hidrógeno se ajustó hasta aproximadamente P 250.000 pascal (2,5 bar). Después de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 60ºC y P(H_2) 250.000 pascal (2,5 bar), la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ventiló con nitrógeno (3 x N_2 a P 200.000 - 300.000 pascal (2,0-3,0 bar)).

La mezcla de reacción se transfirió desde el autoclave hasta el reactor C. El autoclave se lavó con MeOH (500 ml). El metanol se transfirió al reactor C. La mezcla se dejó sin agitar durante 2-16 horas. El sobrenadante se recogió en el reactor D. Se cargó al reactor D MeOH (350 ml). La mezcla se agitó lentamente durante 5 minutos y a continuación se dejó sin agitar durante 2-16 horas. El sobrenadante se recogió en el reactor D. Los restos de Ni Ra se recogieron para la eliminación después de la destrucción. Bajo una atmósfera de nitrógeno, el sobrenadante del reactor D se filtró a través de celita. Se filtró MeOH adicional (350 ml) a través de celita para dar un filtrado combinado.

El filtrado se transfirió al reactor E y se concentró bajo presión reducida hasta aproximadamente 2 volúmenes (~400-450 ml). Se cargó MeOH (600 ml). La mezcla se concentró bajo presión reducida hasta aproximadamente 2 volúmenes (~400-450 ml). Se carga MeOH (600 ml). La mezcla se concentra bajo presión reducida hasta aproximadamente 2 volúmenes (~400-450 ml). Se carga MeOH (600 ml). La mezcla se concentra bajo presión reducida hasta aproximadamente 2 volúmenes (~400-450 ml). Se cargaron MeOH (1.420 ml), acetato de etilo (1.135 ml) y agua (190 ml). La solución del reactor E se calentó hasta reflujo.

Se cargaron al reactor F ácido tartárico L(+) (163,6 g) y MeOH (1.135 ml). La solución procedente del reactor F se transfirió a la solución del reactor E a lo largo de 5-10 minutos, lo que da como resultado la precipitación del producto deseado como la sal de tartrato. La mezcla se agitó durante aproximadamente 15 minutos a reflujo y a continuación se enfrió a lo largo de 1 hora a 5-10°C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora a 5-10°C. El producto se recogió mediante filtración. La torta filtrante se lavó con acetato de etilo:MeOH (1:2, 380:760 ml). El producto blanco se secó bajo vacío a aproximadamente 40-45°C durante 16 horas. Rendimiento: 82%. Pureza por HPLC (280 nm): 99-100% del área. MS m/z: 179 (M+H)+.

Procedimiento usando BH_3-THF:

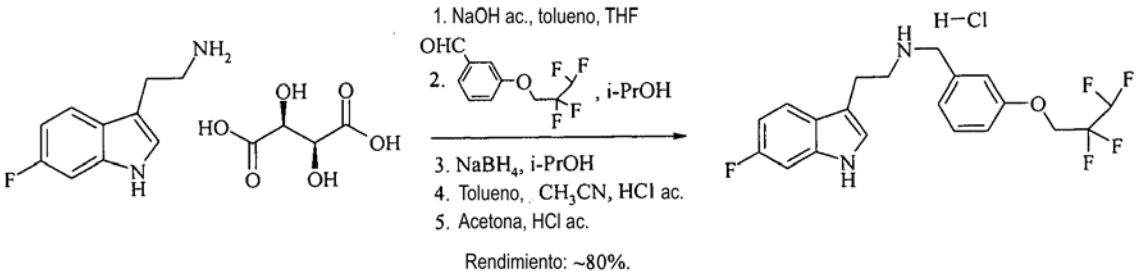
Alternativamente, también se exploró un complejo de BH_3-THF en lugar de la hidrogenación para reducir el nitrilo del compuesto de Fórmula III hasta la amina correspondiente. Un reactor de 1.600 l, bajo atmósfera de N_2, se cargó a TA con una solución toluénica que contenía el compuesto de Fórmula III (18,46 kg). Una solución 1 M de complejo de borano-THF (211 kg, 2,2 eq.) se añadió lentamente a esta solución a lo largo de aproximadamente 133 minutos mientras se mantenía la temperatura entre 15 y 25°C. La solución amarillenta resultante se calentó hasta aproximadamente 65°C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. Después de enfriar hasta aproximadamente 21°C, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a lo largo de aproximadamente 80 minutos a una solución acuosa de NaOH al 15% bien agitada bajo un flujo de N_2. La mezcla bifásica se calentó lentamente hasta aproximadamente 50°C, se agitó entre aproximadamente 50-60°C, se calentó hasta aproximadamente 65°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora.

Después de enfriar hasta aproximadamente 25°C, la capa acuosa alcalina se separó por decantación para la eliminación. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 50°C a fin de destilar el THF bajo presión reducida (aproximadamente 20.000 pascal manométricos (0,2 bar manométricos)). Se añadió diclorometano (93 l) a la fase acuosa restante y se añadió lentamente HCl acuoso (18,8 kg de HCl acuoso al 37% y 22 kg de agua DI) a lo largo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 22°C. A continuación, la mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante aproximadamente 2 horas antes de filtrarse, se lavó dos veces con diclorometano (2 x 19 l) y se secó durante la noche bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de Fórmula IV como la sal de monohidrocloruro. Rendimiento: 72% como 17,3 kg.

Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto de fórmula I

La síntesis detallada de N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina como la sal de monohidrocloruro se proporciona en el Esquema V.

Esquema V



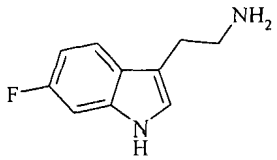
Procedimiento:

La sal de tartrato de 2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etilamina (49,3 g) se agitó en una mezcla de tolueno (270 ml), THF (100 ml), NaOH 2 M (200 ml) y NaCl al 15% (65 ml). Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con NaCl al 5% (200 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida hasta sequedad y el residuo se disolvió en isopropanol (400 ml). Se cargaron a la mezcla de reacción 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzaldehído (39 g) e isopropanol (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2,5 horas y a continuación se enfrió hasta aproximadamente 55°C. Se cargó a la mezcla de reacción caliente una suspensión de $NaBH_4$ (7,4 g) en isopropanol (100+50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 2,5 horas y a continuación se enfrió hasta aproximadamente 15-20°C. Se añadió gota a gota HCl 2 M (80 ml) a lo largo de un período de aproximadamente 30 minutos. Se añadió HCl 2 M (140 ml) a lo largo de un período de 15 minutos. La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La mezcla se concentró hasta la mitad de volumen seguido por la adición de NaOH 6 M (83 ml) hasta pH ≥ 14. Se añadió tolueno (400 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaOH 2 M (200 ml), NH_4Cl al 3% (200 ml) y agua (200 ml), respectivamente. La fase orgánica se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en tolueno (550 ml) y acetonitrilo (50 ml). Se añadió gota a gota HCl 6M (33 ml). La suspensión resultante se agitó durante 2-4 horas y a continuación se filtró. La torta filtrante se lavó con tolueno/acetonitrilo (9:1, 2 x 75 ml) y HCl 0,1 M (2 x 75 ml), respectivamente. La sal de HCl en bruto del compuesto de Fórmula I se secó bajo vacío a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 16 horas.

La purificación final de la sal de HCl del compuesto de Fórmula I HCl se realizó en primer lugar al disolver la sal de HCl aislada en acetona (300 ml). La solución se filtró y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 90-120 ml. Se añadió gota a gota HCl 0,1 M filtrado (1.900 ml) a lo largo de 30 minutos. La suspensión resultante se agitó a 20-25°C durante 16 horas y a continuación se filtró. La torta filtrante se lavó con HCl 0,1 M filtrado (200 ml) y agua filtrada (150 ml), respectivamente. La sal de HCl purificada se secó a 40°C bajo vacío durante aproximadamente 16 horas y se aisló como un sólido blanco. Rendimiento: 80%. Pureza por HPLC (280 nm): > 99,5%. MS m/z: 399 (M+H)+.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula IV,



Fórmula IV

que comprende las etapas de:

(a) mezclar (6-fluoro-1H-indol-3-il)acetonitrilo, NH_3 en agua y un catalizador de metal de transición en un disolvente alcohólico; y

(b) hidrogenar la mezcla con H_2.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el catalizador de metal de transición es Ni Ra.

3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente alcohólico es metanol.

4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la hidrogenación se efectúa a una presión de 250.000 pascal (2,5 bar) durante 16 horas.

5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la hidrogenación se efectúa a una temperatura de 55°C a 65ºC.

6. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el Ni Ra usado es un catalizador metálico esponjoso.

7. El procedimiento según la reivindicación 2 o 6, en el que la composición nominal de aluminio en el Ni Ra es 5% y el tamaño de partícula mediano del Ni Ra es 33 micras.

8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el NH_3 está presente en solución acuosa en una concentración de 25%.

9. El procedimiento según cualquier reivindicación precedente, que comprende además la purificación del compuesto de fórmula IV, comprendiendo la purificación:

(a) disolver el compuesto de fórmula IV en un disolvente alcohólico;

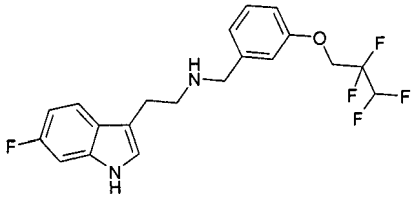
(b) añadir una solución de ácido tartárico L(+); y

(c) capturar la sal de ácido tartárico como un precipitado.

10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el disolvente alcohólico es metanol.

11. El procedimiento según la reivindicación 9 o 10, en el que se usa acetato de etilo con el disolvente alcohólico.

12. El procedimiento según cualquier reivindicación precedente, que comprende además la reacción del compuesto de Fórmula IV para formar un compuesto de fórmula I, al acoplar la amina con 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzaldehído en presencia de un disolvente, seguido por la reducción del enlace imina con un agente reductor



Fórmula I.

13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que el agente reductor es borohidruro sódico.

14. El procedimiento según la reivindicación 12 o 13, que comprende además la conversión del compuesto de fórmula I en la sal de HCl del mismo mediante la adición de HCl, seguido opcionalmente por la purificación de la sal

resultante.