

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 077**

51 Int. Cl.:

C07D 209/88 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2012 E 12783161 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2768807**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxamida y de sus precursores**

30 Prioridad:

20.10.2011 EP 11185959

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

03.10.2016

73 Titular/es:

**SIENA BIOTECH S.P.A. (100.0%)
Via Banchi di Sotto, 34
53100 Siena, IT**

72 Inventor/es:

**DIODATO, ENRICA;
MARCUCCI, KATIA;
THOMAS, RUSSELL;
WIEDENAU, PAUL;
RETTIG, MARTIN y
ROBERTS, HUW**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

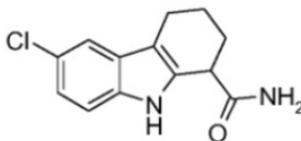
ES 2 585 077 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos para la preparación de 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxamida y de sus precursores

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de rac-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxamida (I) en forma polimórfica farmacéuticamente aceptable y a intermedios de la misma.



I

5

Fundamento de la invención

El compuesto 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxamida (I) se conoce a partir del documento WO2005026112 por poseer actividad anti Sirt1, y como tal es útil en la preparación de medicamentos para cualquier proceso que pueda beneficiarse de la inhibición de Sirt1. Esto incluye no de forma limitada cáncer, enfermedades metabólicas tales como síndrome metabólico, diabetes tipo I o diabetes tipo II, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, procesos neurodegenerativos que están provocados al menos en parte por agregación de poliglutamina, tal como enfermedad de Huntington, atrofia muscular espinobulbar (SBMA o enfermedad de Kennedy), atrofia dentatorubro-palidoluisiana (DRPLA), ataxia espinocerebelosa 1 (SCA1), ataxia espinocerebelosa 2 (SCA2), enfermedad de Machado-Joseph (MJD; SCA3), ataxia espinocerebelosa 6 (SCA6), ataxia espinocerebelosa 7 (SCA7) y ataxia espinocerebelosa 12 (SCA12).

El compuesto (I) puede aislarse, dependiendo del método de preparación, en forma cristalina A o B o en forma amorfa.

La forma A es una forma libre de disolvente (Fig. 1), no higroscópica (Fig. 2) que puede obtenerse por cristalización a partir de isopropanol o por concentración a temperatura ambiente a partir de varios disolventes próticos polares tales como metanol, etanol, isopropanol o agua, además de acetato de etilo. La forma A se caracteriza por

- un patrón de difracción de rayos X mostrado en la Fig. 3 que tiene picos prominentes como se presenta en la tabla 1 posterior:

Tabla 1

2θ	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
$11,37 \pm 0,20$	$7,783 \pm 0,139$	69
$13,26 \pm 0,20$	$6,677 \pm 0,102$	31
$16,50 \pm 0,20$	$5,373 \pm 0,065$	27
$17,76 \pm 0,20$	$4,994 \pm 0,056$	19
$22,02 \pm 0,20$	$4,037 \pm 0,037$	29
$22,77 \pm 0,20$	$3,905 \pm 0,034$	100
$24,18 \pm 0,20$	$3,681 \pm 0,030$	29
$24,54 \pm 0,20$	$3,628 \pm 0,029$	71

25

- Un espectro de absorción IR mostrado en la Fig. 4 que tiene picos característicos expresados en cm^{-1} a aproximadamente 3448, 3307, 3277, 1649, 1306 y 772.

- Un espectro Raman mostrado en la Fig. 5 que tiene picos característicos expresados en cm^{-1} a aproximadamente 3450, 3050, 1649, 1616, 1476, 1307, 1194, 901, 831, 323 y 197.

30 (El término significa aproximadamente en este contexto que los valores pueden variar, por ejemplo, hasta $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$)

- Un punto de fusión de aproximadamente 183°C.

La forma B (curvas de TGA y DSC en la Fig. 6) en una forma no higroscópica (fig. 7) que puede obtenerse por evaporación a temperatura ambiente a partir de acetona o MEK (metiletilcetona), o una mezcla de disolventes que contienen acetona o MEK.

5 La forma B se caracteriza por:

- Un patrón de difracción de rayos X mostrado en la Fig. 8 que tiene picos prominentes como se presenta en la tabla 2 posterior

Tabla 2

2θ	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
10,86 ± 0,20	8,147 ± 0,152	90
14,73 ± 0,20	6,014 ± 0,082	18
15,42 ± 0,20	5,746 ± 0,075	35
17,19 ± 0,20	5,159 ± 0,060	67
17,91 ± 0,20	4,953 ± 0,055	51
21,27 ± 0,20	4,177 ± 0,039	28
21,69 ± 0,20	4,097 ± 0,038	25
22,50 ± 0,20	3,952 ± 0,035	18
24,18 ± 0,20	3,681 ± 0,030	15
25,50 ± 0,20	3,493 ± 0,027	100

10 - Un espectro de absorción IR mostrado en la Fig. 9 que tiene picos característicos expresados en cm^{-1} a aproximadamente 3389, 1683, 1405 y 1313.

- Un espectro Raman mostrado en la Fig. 10 que tiene picos característicos expresados en cm^{-1} a aproximadamente 1712, 1623, 1485, 1313, 1163, 843, 339 y 212.

(El término significa aproximadamente en este contexto que los valores pueden variar, por ejemplo, hasta +/- 4 cm^{-1})

15 - Un punto de fusión de aproximadamente 165°C.

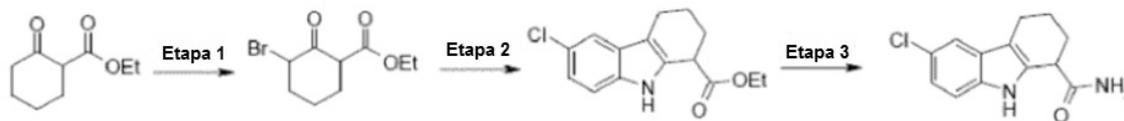
La forma amorfa de (I) se caracteriza por la falta de picos de difracción de rayos X afilados en su patrón XRPD (Fig. 11) y puede obtenerse por criomolienda.

20 La forma amorfa puede convertirse fácilmente en la forma A o en la forma B. Esta puede alcanzarse formando una lechada en etanol o acetona, hacia las formas A o B, respectivamente. A su vez, la forma B puede convertirse fácilmente en la forma A. Esto puede alcanzarse formando una lechada de la forma B en agua a varias temperaturas.

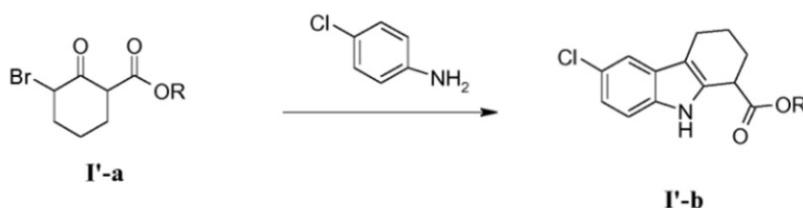
La forma A es no higroscópica (Fig. 2), estable en el tiempo y es adecuada para el uso en composiciones farmacéuticas.

25 La forma A puede formularse de forma adecuada en varios preparados farmacéuticamente aceptables, que son preferiblemente para administración oral.

Un método de tres etapas para la preparación de (I) se describe en el documento WO 2005/072408 A y en J. Med. Chem. (2005), vol. 48, p. 8045-8054.



- 5 Este método no es sin embargo susceptible para la producción a gran escala. Un inconveniente del método conocido es la necesidad de purificación cromatográfica de los intermedios. Otro inconveniente es el uso de etiléter como un disolvente en la primera etapa, que es peligroso a escala técnica. Otro factor limitante principal es la presencia de una segunda etapa altamente exotérmica, que es incompatible con los requisitos de seguridad de la producción a gran escala. Particularmente, la etapa 2 del procedimiento descrito en Napper et al, en donde un compuesto de fórmula I'-a en donde R es etilo se convierte en un compuesto de fórmula I'-b usando reactivos no solvatados, implica una exoterma incontrolable que hace al procedimiento inseguro a una escala técnica.

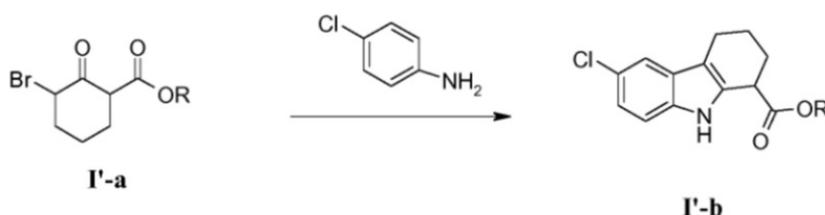


10 Descripción de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para obtener el compuesto (I) que evita los inconvenientes en la técnica anterior y que es convenientemente aplicable a una escala técnica.

- 15 Se ha encontrado sorprendentemente que la reacción entre el compuesto (I'-a) y 4-cloroanilina puede llevarse a cabo en condiciones mucho más seguras bajo calentamiento usando un disolvente que forma una mezcla azeotrópica con agua.

Por consiguiente, en una primera realización la invención proporciona un procedimiento para la preparación del intermedio (I'-b) según el siguiente esquema:



en donde R es cadena de alquilo lineal, ramificado o cíclico, C₁-C₆, y preferiblemente etilo,

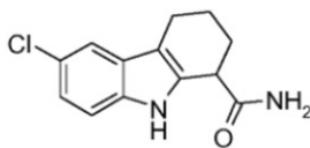
- 20 estando dicho procedimiento caracterizado por que la reacción entre (I'-a) y 4-cloroanilina se realiza bajo calentamiento en un disolvente que forma una mezcla azeotrópica con agua y que se selecciona preferiblemente de xilenos, clorobenceno, ciclohexano, acetato de etilo, MTBE, tolueno y preferiblemente etanol.

- 25 Cuando se usan las condiciones descritas anteriormente, el procedimiento puede ser largo: se ha determinado que hasta 56 horas pueden ser necesarias para que una reacción a escala de kg alcance la terminación. Se ha encontrado que la eliminación de agua por destilación azeotrópica reduce significativamente el tiempo de reacción (véanse los ejemplos 3 y 4). Los mejores resultados pueden alcanzarse realizando al menos dos destilaciones azeotrópicas de la mezcla de reacción.

Por consiguiente, en una realización preferida, el procedimiento para la preparación de compuesto (I'-b) como se define anteriormente comprende además eliminar agua de la mezcla de reacción por destilación azeotrópica.

- 30 Se ha determinado también que la purificación cromatográfica de (I'-b) puede evitarse si el producto en bruto se cristaliza desde un disolvente apolar tal como ciclohexano. Por consiguiente, en una realización preferida adicional, la mezcla en bruto que contiene compuesto (I'-b) obtenida mediante el procedimiento de la invención se cristaliza desde un disolvente apolar, preferiblemente desde ciclohexano (véanse los ejemplos 3 y 4).

En una realización adicional de la invención, el intermedio (I'-b) se convierte en el compuesto (I):

**I**

por reacción con amoníaco en un disolvente adecuado. El químico experto puede sustituir fácilmente esta etapa mediante un procedimiento de dos etapas que implica la reacción entre (I'-b) y derivado de amina protegido de forma adecuada seguido por desprotección de esta amina para obtener (I).

- 5 La elección del disolvente en que realizar la etapa de conversión (I'-b)→(I) influye en el rendimiento de la reacción. Se ha determinado que esta etapa no se debería realizar usando agua como disolvente porque parte del éster (I'-b) se convierte a su equivalente ácido libre. Disolventes particularmente adecuados en que realizar la reacción son etanol y metanol, prefiriéndose el último en que, la reacción alcanza la terminación en tiempos más cortos. Cuando se usa metanol, puede añadirse amoníaco o bien puro o como una disolución metanólica, prefiriéndose lo primero (ejemplos 5 y 6).

El compuesto (I) puede procesarse adicionalmente mediante:

- a) eliminación de cualquier amoníaco no reaccionado desde la mezcla de reacción
- b) precipitado del compuesto desde la mezcla de reacción
- 15 c) recristalizado del precipitado desde un disolvente adecuado para así obtener el compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina A.

La etapa a) puede realizarse por evaporación a presión reducida y/o calentamiento y/o burbujeo de la mezcla de reacción con un gas inerte.

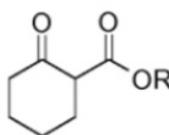
La etapa b) puede realizarse por adición de agua a la mezcla de reacción.

- 20 Los disolventes adecuados en la etapa c) son acetato de etilo, agua, metanol, etanol e isopropanol, prefiriéndose isopropanol.

Si se deseara obtener la forma A en grado GMP, sería preferible realizar dos o más cristalizaciones posteriores. Se ha determinado que el material en grado GMP puede obtenerse después de solo dos recristalizaciones si el precipitado en bruto que resulta de la etapa b) se cristaliza desde MEK/ciclohexano antes de realizar la etapa c) (ejemplo 7).

- 25 Así, el procedimiento de la invención no necesita purificación cromatográfica del producto final y permite obtener (I) en forma cristalina A.

El compuesto de partida (I'-a) puede obtenerse haciendo reaccionar cantidades equimolares de bromo y un compuesto de fórmula I'-c, a 0-5°C en DCM:

**I'-c**

- 30 De forma alternativa, el compuesto (I-a') se obtiene por adición lenta, bajo agitación, de bromo gaseoso a una cantidad equimolar libre de disolvente de compuesto (I'-c), a 0-10°C.

De cualquier forma, el uso del disolvente etiléter, que es peligroso a una escala técnica, se evita, y el impacto en el medioambiente se reduce eliminando la cantidad de desecho de disolvente clorado.

La invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y figuras anexas.

35 Descripción de las figuras

Fig. 1: curvas DSC (superior) y TGA (inferior) de la forma A

Fig. 2: espectro de absorción-desorción de la forma A

Fig. 3: espectro XPRD de la forma A

Fig. 4: espectro IR de la forma A

Fig. 5: espectro Raman de la forma A

5 Fig. 6: curvas DSC (superior) y TGA (inferior) de la forma B aislada desde acetona.

Fig. 7: espectro de absorción-desorción de la forma B

Fig. 8: espectro XPRD de la forma B

Fig. 9: espectro IR de la forma B

Fig. 10: espectro Raman de la forma B

10 Fig. 11: espectro XPRD de la forma amorfa

Ejemplos

Ejemplo 1: procedimiento de 1 etapa ((I'-c)→(I'-a)) que implica DCM como disolvente

15 Se cargaron etil-2-ciclohexanona-carboxilato (2 kg, 11,75 moles) y DCM (6 L) a un reactor con camisa de 20 L y se enfriaron a 0-5°C. Se bombeó bromo (1877,8 g, 11,75 moles, 1 equiv) durante 2,5 horas manteniendo la temperatura de reacción a 0-5°C. La disolución de reacción se dejó entonces a 0-5°C durante unas 2 horas adicionales antes del muestreo. (% de área de GC: 1,7% de etil-2-ciclohexanona-carboxilato, 76,4% de etiléster de ácido 3-bromo-2-oxo-ciclohexanocarboxílico).

20 La reacción se apagó con agua (5 L) dejando que la exoterma alcance la temperatura a 20-25°C. La fase orgánica (fondo, amarillo brumoso, 10,78 kg) se separó de la fase acuosa incolora clara (5,97 kg). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (4 kg) y después se separó (orgánica (10,43 kg) y acuosa (4,2 kg)). La fase orgánica se redujo a un aceite a presión reducida y se cargó etanol (2 L). El etanol se eliminó después por destilación a presión reducida para dar un aceite naranja (2950,9 g).

Rendimiento del producto en bruto = 100,8%

25 Pureza (% de área de GC) = 2,4% de cetoéster, 6,6% desconocido (9,6 min), 89,6% de etiléster de ácido 3-bromo-2-oxo-ciclohexanocarboxílico.

Ejemplo 2: procedimiento de 1 etapa sin disolvente

30 Se enfría etil-2-ciclohexanona-carboxilato (497 kg) a 0°C y se añade bromo durante 9 h mientras se agita, manteniendo la temperatura a 0° ± 10°C. Después de completar la adición, la mezcla se agita a 0°C durante 4 h (contenido de material de partida 2,8% por GC), después se calienta hasta 20°C y se burbujea nitrógeno a través de la mezcla de reacción para eliminar el gas de HBr. Después la mezcla de reacción se agita durante otras 25 h a 5°C (contenido de HBr de 0,8% por valoración). Se expulsó el etiléster de ácido 3-bromo-2-oxo-ciclohexanocarboxílico y se almacenó a 0°C antes del uso como tal en la etapa posterior.

Rendimiento de producto en bruto: 730,4 kg (100%)

Pureza (determinada por ¹H-RMN con 3,4-dimetoxibenceno como patrón interno). 87% en p/p.

35 Ejemplo 3: procedimiento de 2 etapas ((I'-a)→(I'-b)) sin destilación azeotrópica de intermedio

40 Se cargaron 4-cloroanilina (2473,5 g, 19,39 moles, 2,1 equiv) y etanol (13,8 L) a un reactor con camisa de 20 L y se calentaron a reflujo (80°C). Se añadió el etiléster de ácido 3-bromo-2-oxo-ciclohexanocarboxílico (2300 g, 9,23 moles, 1,0 equiv) durante ~3 hrs manteniendo el reflujo (se tomó una muestra: 338,3 g, 2,2% de rendimiento). La reacción se dejó a reflujo y se consideró completa después de 56 horas (% de área de HPLC: 2,9% de intermedios, 88,7% de etiléster de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxílico).

45 El disolvente se eliminó por destilación manteniendo la temperatura por debajo de 50°C. Se añadieron ciclohexano (10,58 L) y agua (4,6 L) al residuo y la mezcla se calentó a 50-55°C. La fase acuosa morada oscura se separó de la fase orgánica marrón oscura. La fase orgánica se lavó con HCl 2M (3x4,6 L) a 50-55°C y la fase orgánica se muestreó para determinar el contenido de anilina (no detectado por LCMS, especificación <1% con respecto a etiléster de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxílico). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (1x4,6 L) seguido por disolución saturada de bicarbonato sódico (1x4,6 L) y finalmente agua (1x4,6 L) a 50-55°C. La disolución marrón oscura se secó entonces mediante la eliminación azeotrópica de agua (KF = 0,02%, especificación <0,5%). La disolución se enfrió entonces a 15°C y después se aisló por filtración.

La torta de filtrado se lavó con ciclohexano frío (15°C) y el producto verde húmedo se secó a 50°C durante 16 horas. El sólido de etiléster de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxílico se aisló como un sólido cristalino verde (1636 g).

Pt = 1636 g, rendimiento = 63,8%, pureza por LCMS (210 nm) = 99,4%, HPLC (215 nm) = 97,6%.

5 Ejemplo 4: procedimiento de 2 etapas con dos destilaciones azeotrópicas del intermedio

Una disolución de 4-cloroanilina (266 kg) en EtOH (1425 l) se calentó a reflujo (76°C) y se añadió etiléster de ácido 3-bromo-2-oxo-ciclohexanocarboxílico (240 kg) durante 1 h 40 min, mientras se agita a reflujo (76 a 80°C). El reflujo (80°C) se mantuvo durante 5 h, después se añadió EtOH (200 l), y se destiló el disolvente (200 l). Después se añadió EtOH (140 l) seguido por destilación del disolvente (140 l). La mezcla de reacción se calentó entonces a reflujo durante otras 17 h, después de lo cual el disolvente (1400 l) se destila a presión reducida y 60±5°C.

Después se añade ciclohexano (1122 l) mientras se agita a 45-59°C. A la disolución de ciclohexano, agitada a 52-59°C se añade entonces agua (482 l). Las fases se separan, y la fase acuosa se descarta. La fase orgánica (mantenida a 54-58°C) se lava entonces cinco veces con una mezcla de agua (184 l) y HCl concentrado (48 l), seguido por lavado con agua (240 l), disolución de bicarbonato sódico (25 kg) en agua (250 l) y finalmente agua (480 l).

Después se añade más ciclohexano (453 l) a la disolución caliente (55-57°C), seguido por evaporación de disolvente (453 l) para eliminar de forma azeotrópica el agua. Después la mezcla de reacción se enfría en un paso a 40°C durante 2 h, a 10°C durante 2 h y se mantiene a 5-10°C durante 1,5 h para cristalizar etiléster de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxílico. Después del centrifugado, el sólido se recristaliza una vez más desde ciclohexano (731 l), se centrifuga y se expulsa sin secado adicional para usar en la etapa posterior. Rendimiento: 183 kg. LOD (determinado por muestra de laboratorio): 10%, rendimiento = 70,8%, pureza (HPLC): 99,4%.

Ejemplo 5: procedimiento de 3 etapas ((I'-b)→(I)) usando amoniaco en disolución metanólica

Se cargaron etiléster de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxílico y amoniaco en metanol (7N) al autoclave de 3 litros y se calentaron a 60-65°C (se alcanzó una presión de 2,3 bar). La mezcla de reacción se mantuvo entonces a esta temperatura durante 48 horas después se enfrió a 20-25°C y se muestreó para terminar. La reacción se consideró completa (LCMS (210 nm), % de área): metiléster de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1H-carboxílico 1,4%, amida de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxílico 96,7%: HPLC (215 nm, % de área): metiléster de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxílico 0,6%, etiléster de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxílico 0,3%, amida de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxílico 97,8%). La disolución de reacción se transfirió a un reactor con reborde de 3 L y se burbujeó nitrógeno a través de la disolución por medio de un tubo de burbujeo durante 3 horas. Durante este procedimiento el producto precipitó de la disolución. La mezcla se calentó entonces a reflujo y se eliminó metanol (505 ml) por destilación a presión atmosférica (la destilación comenzó a T de la cabeza a 42°C/T de la base a 46°C y se terminó a T de la cabeza a 60°C/T de la base a 63°C). Después se añadió agua (270 ml) lentamente durante 15 minutos manteniendo la temperatura de reacción a reflujo (el producto precipitó durante la adición). La mezcla se enfrió a 0-5°C y se dejó a esta temperatura durante 1 hora. El producto se aisló por filtración y la torta de filtrado húmeda se lavó con metanol frío (5°C)/agua 1:1 (120 ml). La amida de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxílico en bruto se aisló como un sólido cristalino gris húmedo (305,59 g).

Pt = 305,59 g, Str = 75,6% (teniendo en cuenta LOD), rendimiento = 231,02 (86%).

La amida de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxílico en bruto húmeda (305,59 g, 231,02 g, 100%) se calentó a reflujo (82°C, el producto se disuelve a ~74°C) en 2-propanol (1975,2 g). El 2-propanol (200 ml) se eliminó por destilación a presión atmosférica y la disolución se enfrió a ~60°C. La disolución se sembró entonces y el producto cristalizó. La mezcla se mantuvo entonces a 60°C durante 1 hora y después se enfrió lentamente a 0-5°C. La mezcla se dejó a esta temperatura durante 1 hora. El producto se aisló por filtración y la torta de filtrado húmeda se lavó con IPA frío (5°C) (250 ml). El sólido húmedo se secó entonces durante 16 horas a 60°C para dar un sólido cristalino de color crudo (189,95 g).

Pt = 189,95 g (82,2% para la cristalización, 70,7% para la amida de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxílico total).

Pureza

50 LCMS (210 nm) = 100%

HPLC (215 nm) = 100%

Contenido en humedad (por KF) = 0,05%

LOD = 0,5%

Ejemplo 6: procedimiento de 3 etapas usando amoniaco puro

Se enfrió una disolución de etiléster de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxílico (183 kg) en MeOH (850 l) en un reactor a presión a $5\pm 5^{\circ}\text{C}$, y se añadió amoniaco (328 kg) durante 4 h mientras se agita a $5\pm 5^{\circ}\text{C}$. Después la temperatura se aumentó a $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ (presión interna de 4 bar) y se mantuvo a esta temperatura durante 47 h (chequeo de HPLC: sin dejar s.m.).

5

La disolución se enfrió a $0-10^{\circ}\text{C}$, se filtró en un reactor sin presión y se calentó a $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ durante 4 h y se mantuvo a esta temperatura durante otras 12 h para desgasificar el exceso de amoniaco. Después de tratamiento con carbón vegetal (8 kg) a 60°C , filtración, lavado con MeOH (150 l) y evaporación de disolvente (300 l), se añade agua (200 l) y la mezcla se enfría a $3\pm 3^{\circ}\text{C}$ para precipitar producto de amida de ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-carboxílico. El sólido se centrifuga y se expulsa para la posterior recristalización. Rendimiento: 142 kg. Con un LOD = 16% esto corresponde a 119 kg de material seco (81,3% de la teoría).

10

Este material, disuelto en metiltilcetona (407 kg) se calienta a reflujo, y se añade ciclohexano a $68-77^{\circ}\text{C}$ durante 15 min. La mezcla se agita a 68°C durante 1,5 h, después se enfría a 0°C durante 2 h. El sólido se aísla por centrifugado (146 kg, húmedo).

15

El sólido se suspende en 2-propanol calentado a reflujo en 2 h 20 min (disolución completa), después se enfría a $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ durante 2,5 h y se mantiene a $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. El sólido se centrifuga y después se seca durante 18 en un secador de palas (a $20-49^{\circ}\text{C}$, 28-86 mbar) para dar el producto final (88,3 kg).

Ejemplo 7: la cristalización a partir de ciclohexano/MEK seguido por recristalización a partir de isopropanol proporciona material de mayor pureza que 2 cristalizaciones posteriores a partir de isopropanol

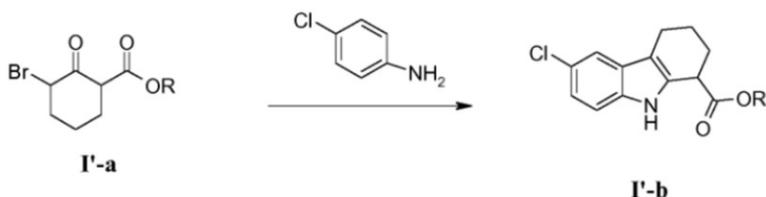
20

Alícuotas de la misma carga que resultan de la etapa b) (reivindicación 8) se cristalizaron dos veces como se muestra en la tabla posterior

Método	Material en bruto que resulta de la etapa e)	Material recuperado después de la segunda cristalización	Rendimiento de recuperación	Pureza (HPLC 230 nm)	4-cloroanilina residual (HPLC 221 nm)
Ciclohexano/MEK después isopropanol	60 g	41,7 g	81,8%	99,97%	<5 ppm
Dos veces desde isopropanol	20 g	12,4 g	82,2%	99,91%	26 ppm

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación del compuesto (I'-b) según el siguiente esquema:



en donde R es cadena de alquilo lineal, ramificado o cíclico, C₁-C₆, y preferiblemente etilo,

5 caracterizándose dicho procedimiento por que la reacción entre (I'-a) y 4-cloroanilina se realiza bajo calentamiento en un disolvente que forma una mezcla azeotrópica con agua.

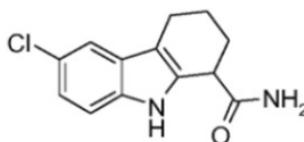
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde dicho disolvente se selecciona de xilenos, clorobenceno, ciclohexano, acetato de etilo, MTBE, tolueno y preferiblemente etanol.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el agua que resulta de dicha reacción se elimina por destilación azeotrópica.

4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1-3, que comprende además la cristalización del compuesto (I'-b) desde un disolvente apolar.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en donde dicho disolvente apolar es ciclohexano.

6. Un procedimiento para la preparación del compuesto (I)



15 que comprende la conversión del compuesto (I'-a) en el compuesto (I'-b) como se define en las reivindicaciones 1-5, seguido por la reacción de (I'-b) con amoníaco.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en donde dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de etanol y metanol.

20 8. Un procedimiento según las reivindicaciones 6-7, en donde el compuesto (I) se procesa adicionalmente mediante:

a) eliminación de cualquier amoníaco no reaccionado desde la mezcla de reacción;

b) precipitado del compuesto (I) desde la mezcla de reacción;

c) recristalizado del precipitado desde un disolvente seleccionado de acetato de etilo, agua, metanol, etanol e isopropanol, para así obtener el compuesto (I) en forma cristalina A;

25 en donde dicha forma cristalina A se caracteriza por:

- Un patrón de difracción de rayos X que tiene picos prominentes como se muestra en la tabla posterior:

2θ	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
$11,37 \pm 0,20$	$7,783 \pm 0,139$	69
$13,26 \pm 0,20$	$6,677 \pm 0,102$	31
$16,50 \pm 0,20$	$5,373 \pm 0,065$	27
$17,76 \pm 0,20$	$4,994 \pm 0,056$	19

$^{\circ}2\theta$	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
$22,02 \pm 0,20$	$4,037 \pm 0,037$	29
$22,77 \pm 0,20$	$3,905 \pm 0,034$	100
$24,18 \pm 0,20$	$3,681 \pm 0,030$	29
$24,54 \pm 0,20$	$3,628 \pm 0,029$	71

- Un espectro de absorción IR que tiene picos característicos expresados en cm^{-1} a 3448, 3307, 3277, 1649, 1306 y $772 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$;

5 - Un espectro Raman que tiene picos característicos expresados en cm^{-1} a 3450, 3050, 1649, 1616, 1476, 1307, 1194, 901, 831, 323 y $197 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$;

- un punto de fusión de aproximadamente 183°C .

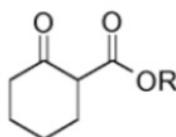
9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en donde la etapa a) se realiza por evaporación a presión reducida y/o calentamiento y/o burbujeo de la mezcla de reacción con un gas inerte.

10 10. Un procedimiento según la reivindicación 8, en donde la etapa b) se realiza por adición de agua a la mezcla de reacción.

11. Un procedimiento según la reivindicación 8, en donde el disolvente usado en la etapa c) es isopropanol.

12. Un procedimiento según la reivindicación 8 y 11, que comprende además cristalizar el precipitado en bruto que resulta de la etapa b) desde una mezcla de disolventes MEK/ciclohexano antes de llevar a cabo la etapa c).

15 13. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 6, en donde el compuesto (I'-a) se obtiene haciendo reaccionar cantidades equimolares de bromo y un compuesto de fórmula (I'-c) a $0-5^{\circ}\text{C}$ en DCM:



I'-c

14. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 6, en donde el compuesto (I'-a') se obtiene por adición lenta, bajo agitación, de bromo gaseoso a una cantidad equimolar libre de disolvente de compuesto (I'-c) como se define en la reivindicación 13, a $0-10^{\circ}\text{C}$.

FIGURA 1

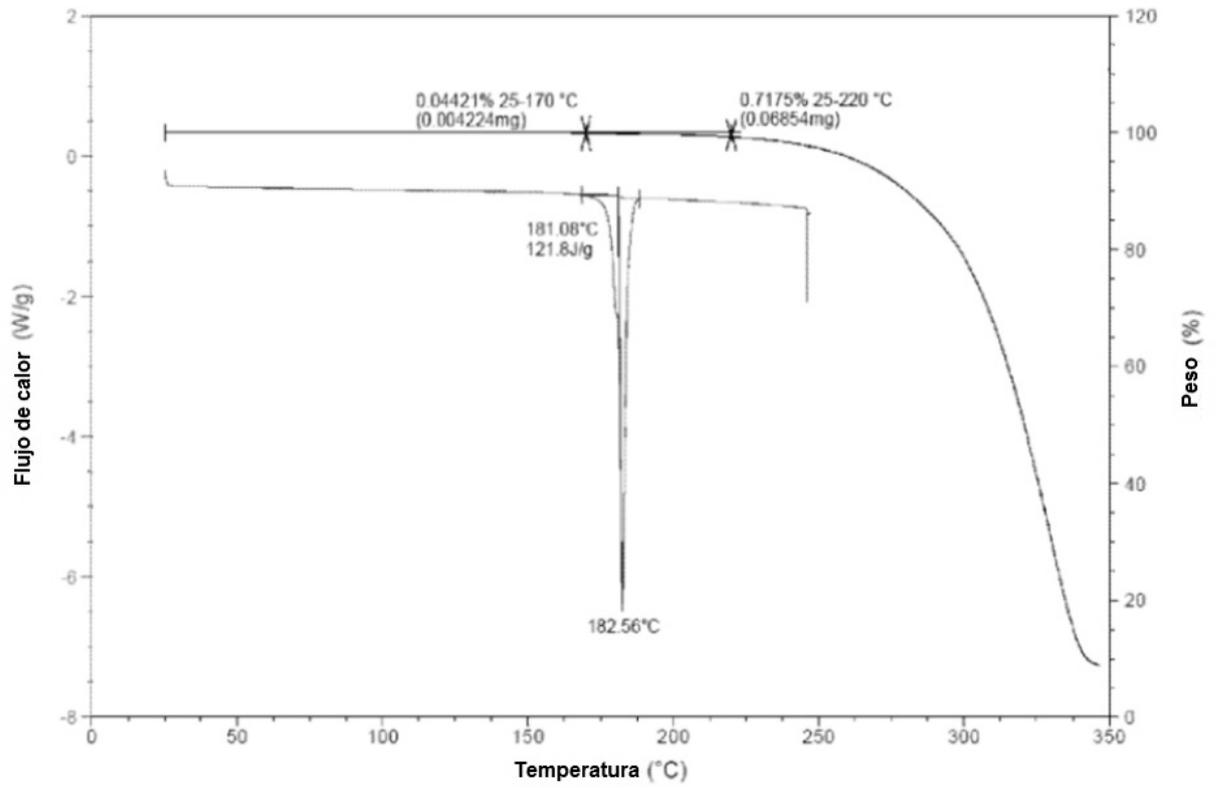


FIGURA 2

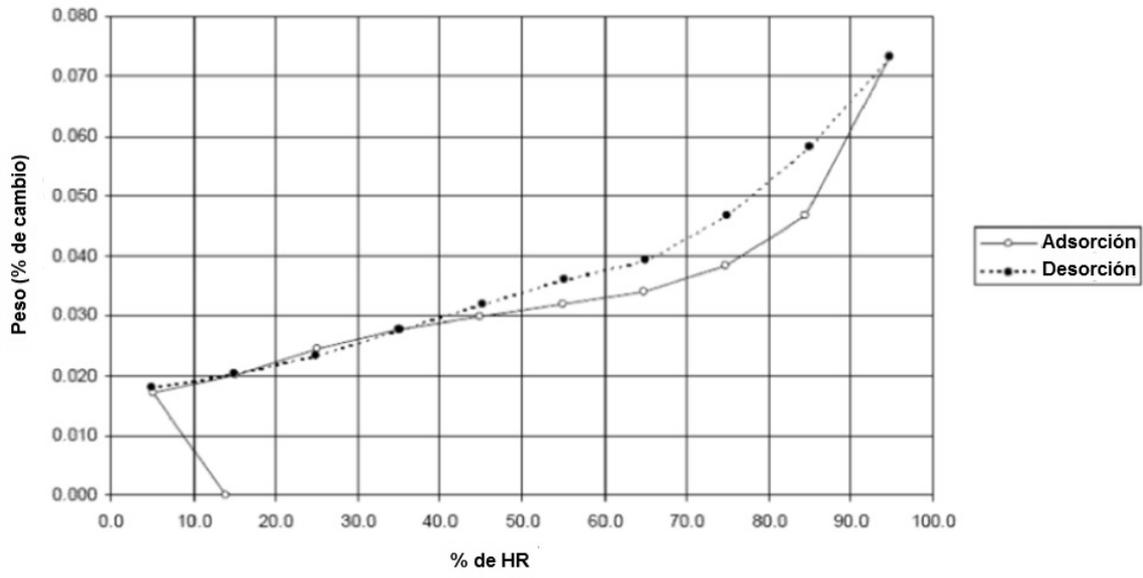


FIGURA 3

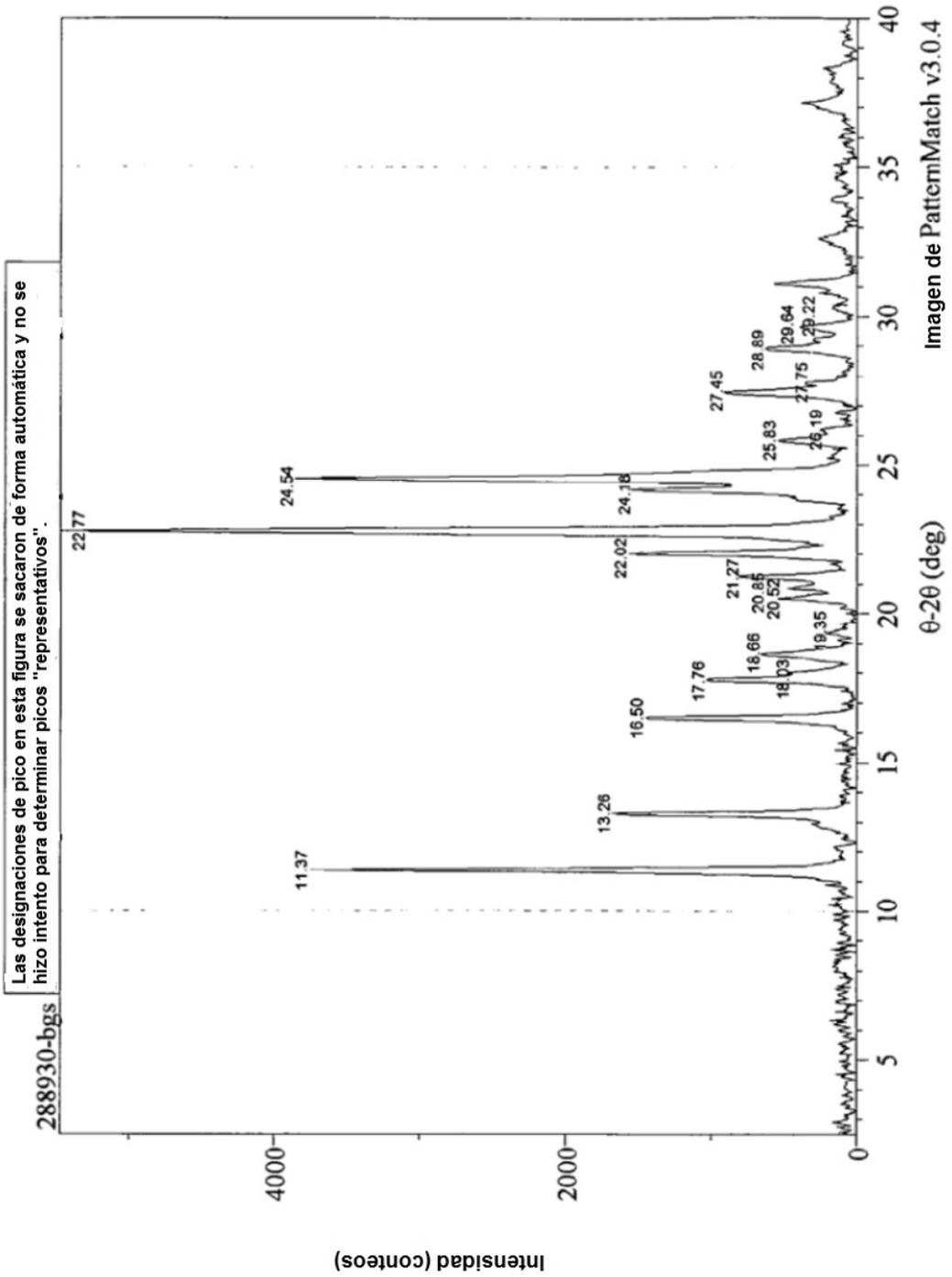


FIGURA 4

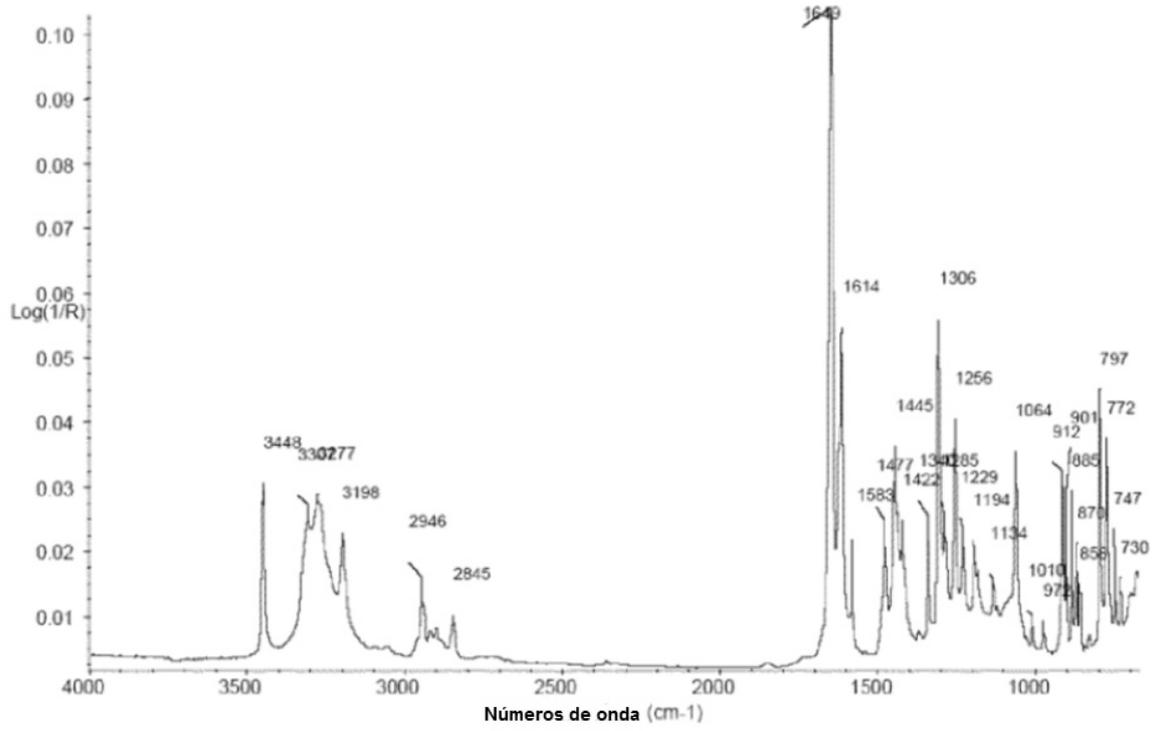


FIGURA 5

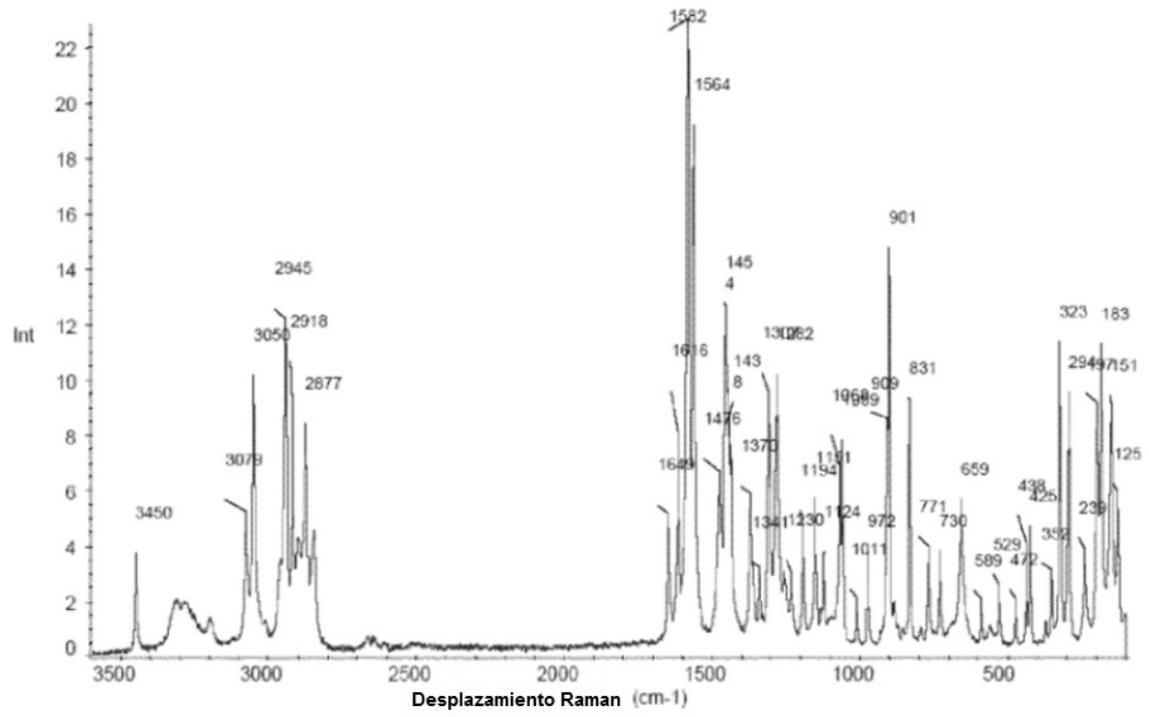


FIGURA 6

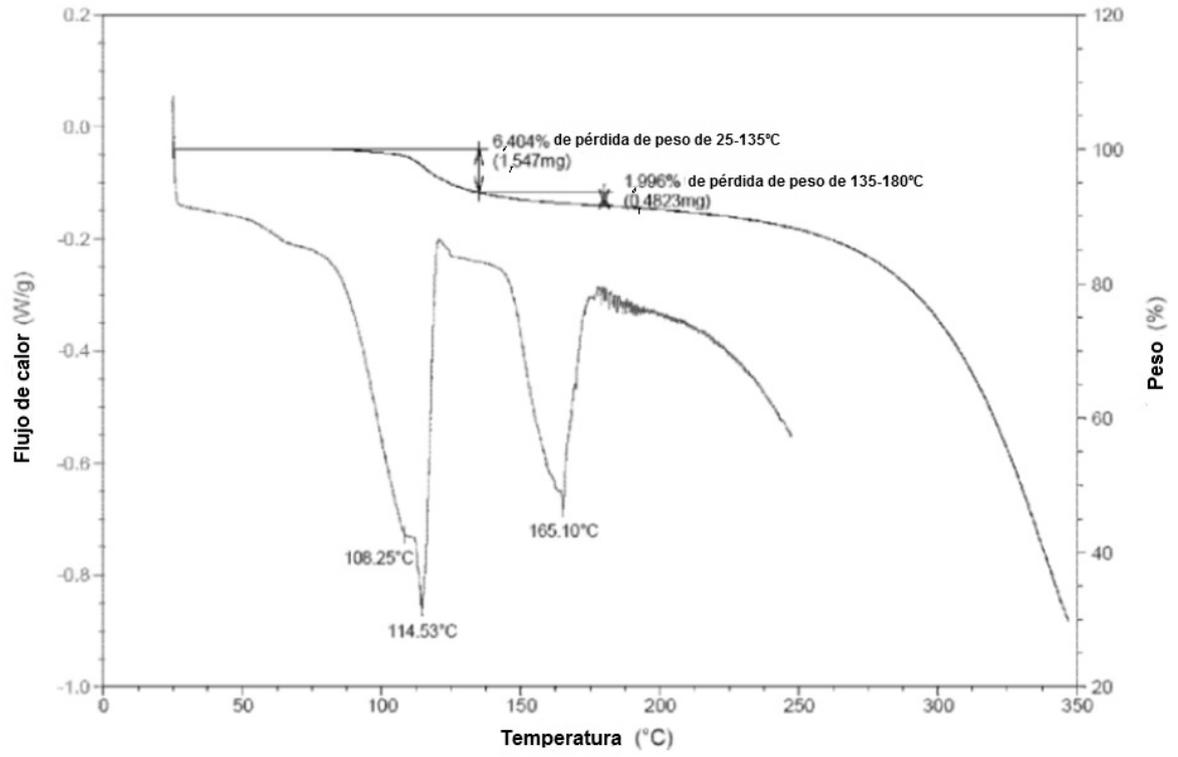


FIGURA 7

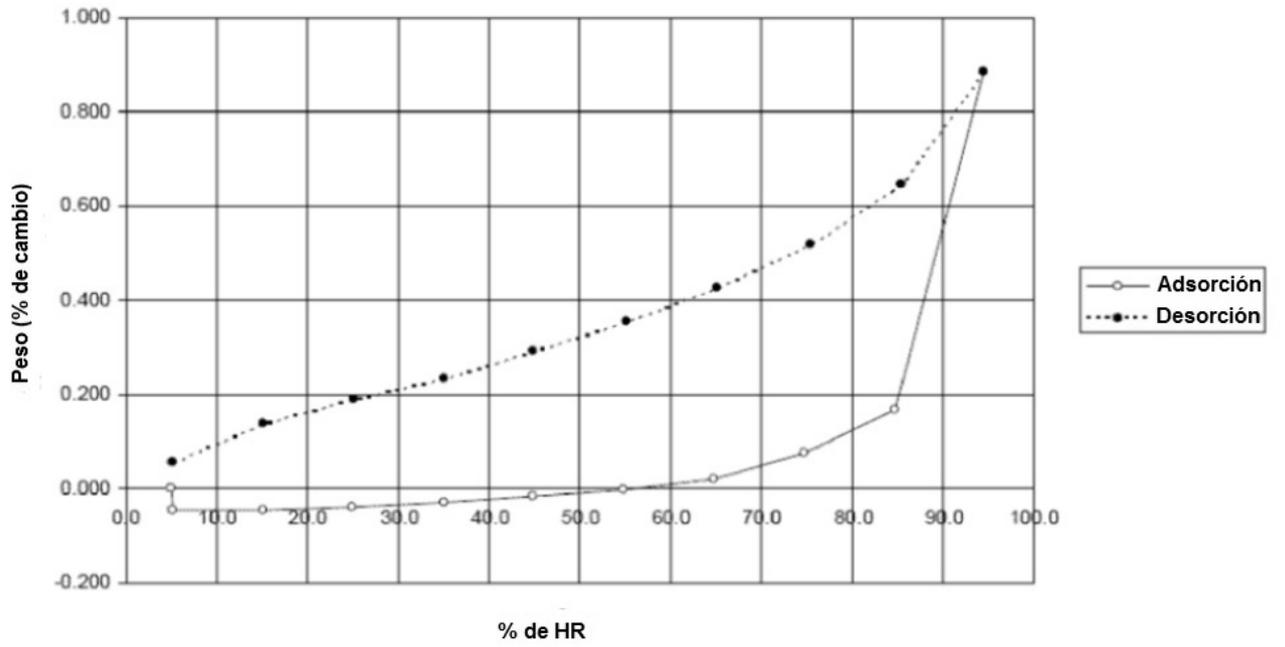


FIGURA 8

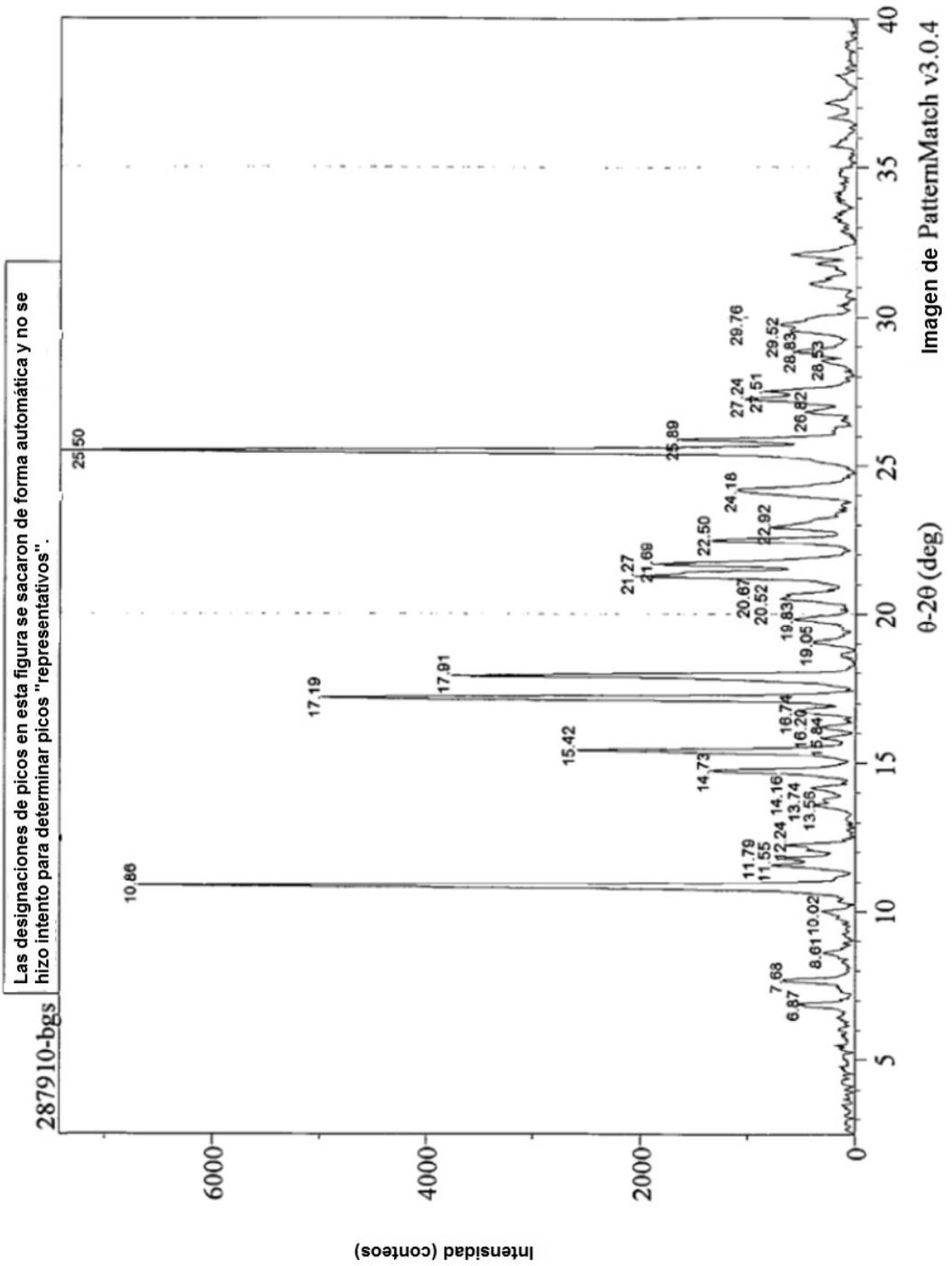


FIGURA 9

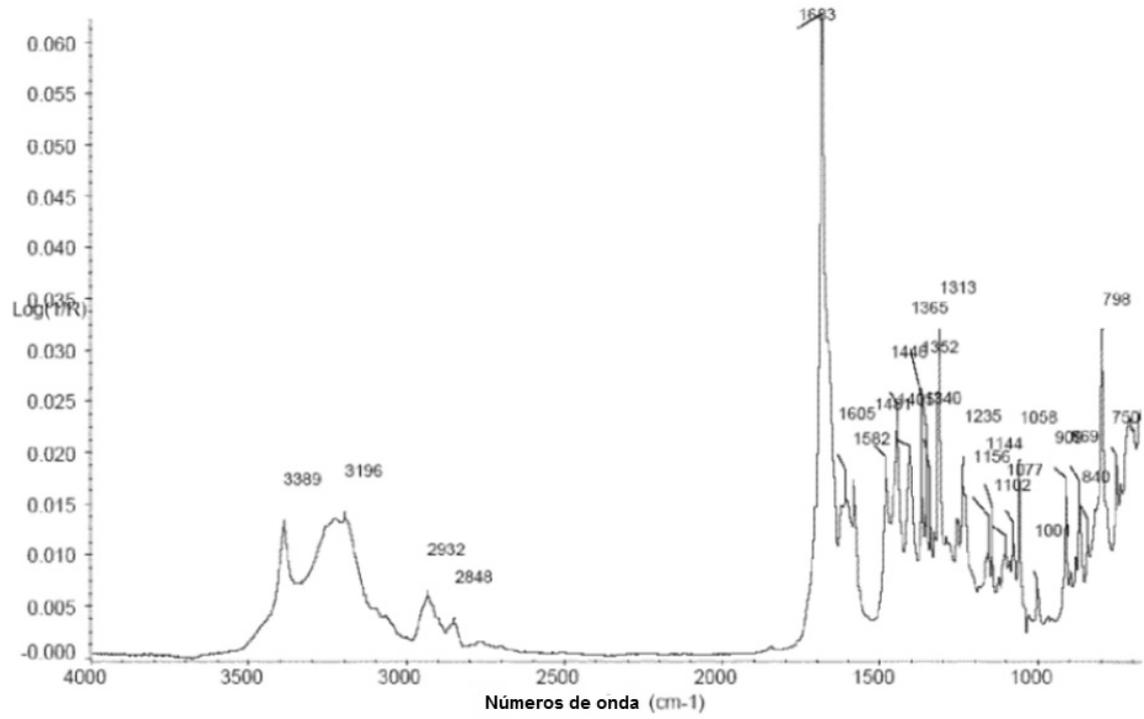


FIGURA 10

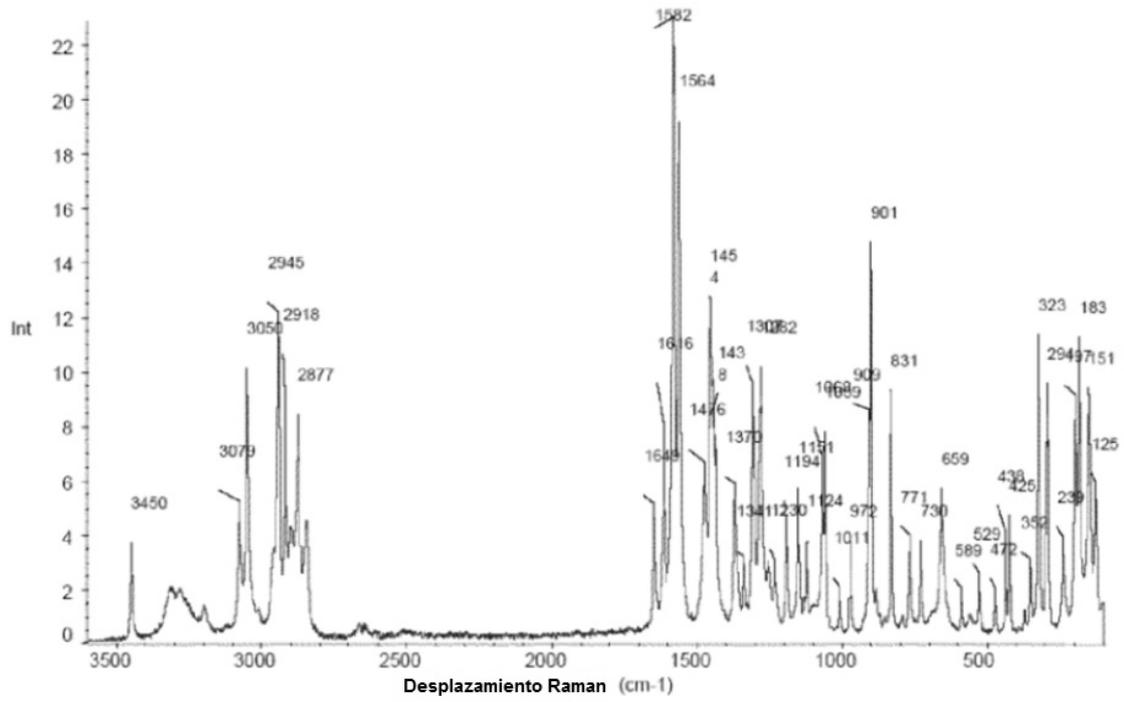


FIGURA 11

