

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 639**

21 Número de solicitud: 201531398

51 Int. Cl.:

**C07D 209/42** (2006.01)

**A61K 31/404** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**30.09.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**03.04.2017**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

**20.10.2017**

Fecha de la concesión:

**21.02.2018**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**28.02.2018**

73 Titular/es:

**URQUIMA, S.A (100.0%)**

**Av. Camí Reial 51-57, Pol. Ind. Riera de Caldes  
08184 Palau Solità i Plegamans (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**VILA TUSELL, Xavier y  
DEL RÍO PERICACHO, José Luis**

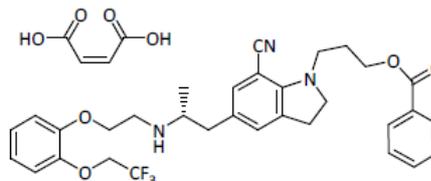
74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

54 Título: **Sal de ácido maleico de un intermedio de silodosina**

57 Resumen:

Sal de ácido maleico de un intermedio de silodosina. La presente invención se relaciona con una sal de fórmula (I), con su procedimiento de preparación y con su uso en la preparación de silodosina.



(I)

ES 2 607 639 B1

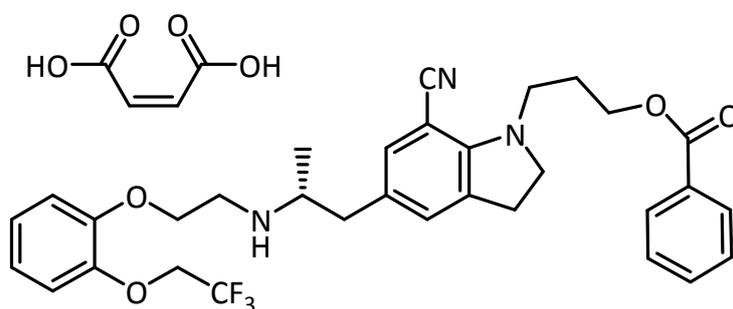
Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

**DESCRIPCIÓN**

Sal de ácido maleico de un intermedio de silodosina

**5 Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con una sal de ácido maleico del benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}propilo de fórmula (I)



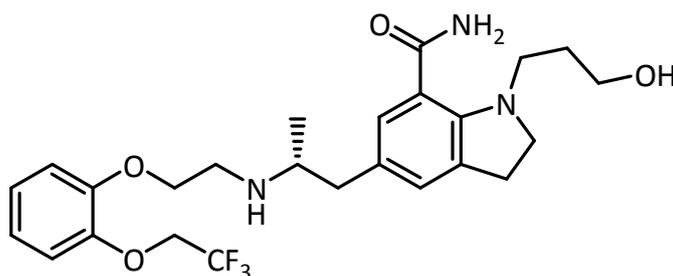
10

(I),

que es un precursor clave en la fabricación de la silodosina, con el procedimiento de preparación de dicha sal y con su uso en la preparación de silodosina.

**15 Antecedentes de la invención**

La silodosina, cuya estructura química se representa mediante la fórmula (V) a continuación



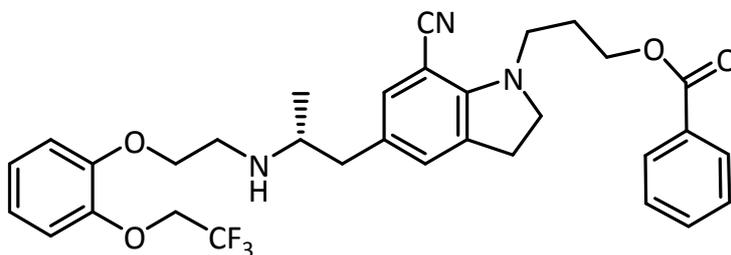
(V),

20 es un antagonista de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, selectivo para los receptores adrenérgicos  $\alpha_{1A}$  que se localizan fundamentalmente en la próstata, la base y el cuello de la vejiga, la cápsula y la uretra prostática. El bloqueo de estos receptores causa relajación del músculo liso que reduce la resistencia en la región de salida de la vejiga sin afectar a la contractilidad del músculo liso detrusor, mejorando los síntomas de almacenamiento  
25 (irritativos) y de vaciado (obstructivos) asociados a la hiperplasia benigna de próstata. La afinidad de la silodosina por los receptores adrenérgicos  $\alpha_{1B}$  localizados en el sistema

cardiovascular es sustancialmente menor. Debido a estas características, la silodosina se utiliza en el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata.

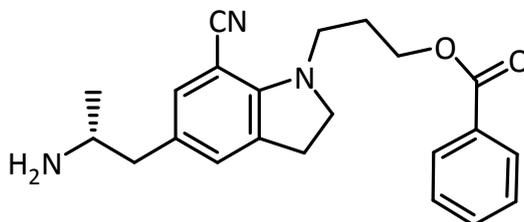
La silodosina, su procedimiento de preparación y su uso terapéutico se describen en el documento EP 0 600 675 A1. Los procedimientos descritos en este documento implican la alquilación de derivados de amina primaria, o bien con un derivado halogenado o bien con un alcohol activado, para dar un intermedio de amina secundaria y su posterior transformación en silodosina. Para purificar los productos intermedios y finales en la preparación de silodosina, el documento EP 0 600 675 A1 describe el uso de cromatografía de columna, lo cual supone un inconveniente para el desarrollo del procedimiento a nivel industrial.

Se han descrito procedimientos de producción de silodosina que evitan el uso de etapas de purificación mediante cromatografía en columna. En este sentido, el documento EP 1 806 340 A1 describe la formación de una sal de oxalato del compuesto de fórmula (II) (intermedio en la síntesis de silodosina)



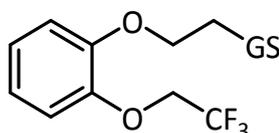
(II).

EP 1 806 340 A1 describe la obtención del compuesto de fórmula (II) mediante una reacción de alquilación de la amina de fórmula (III)



(III)

con un compuesto de fórmula (IV)



(IV),

25

en donde GS es un grupo saliente; y posterior conversión del compuesto de fórmula (II) obtenido en silodosina. El procedimiento descrito en EP 1 806 340 A1 comprende la formación de la sal de oxalato del compuesto de fórmula (II), que es un sólido aislable por cristalización, y por tanto, separable de las impurezas que permanecen en disolución en el medio de reacción.

El documento WO 2012/147019 A1 describe un procedimiento similar que comprende la formación de la sal de tartrato del compuesto de fórmula (II), también en forma sólida.

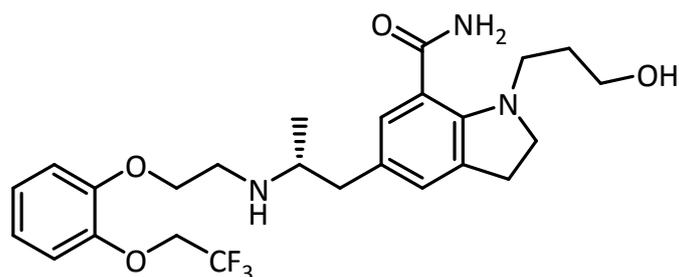
10 Existe una necesidad de disponer de procedimientos alternativos para la síntesis de silodosina que permitan obtener dicho producto a escala industrial facilitando las etapas de purificación y manipulación del procedimiento.

### **Sumario de la invención**

15 Los inventores han investigado procedimientos alternativos para la síntesis de silodosina que permitan obtener dicho producto a escala industrial facilitando las etapas de purificación y manipulación del procedimiento, en particular, procedimientos de purificación alternativos del compuesto de fórmula (II) (intermedio clave en la producción de silodosina). En este sentido, los inventores han intentado purificar el compuesto de fórmula (II) mediante la formación de las sales de maleato, glicolato, citrato, succinato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, acetato o metanosulfonato de la amina de fórmula (II). Sorprendentemente, tal como se muestra en el ejemplo 1 de la presente solicitud, de entre todos los ácidos ensayados, el ácido maleico es el único que rinde una sal del compuesto de fórmula (II) en forma sólida y, por tanto, separable por filtración y adecuado para la separación de impurezas, en particular de aquellas impurezas que quedan en disolución en el medio de reacción en esta etapa de formación de dicho intermedio (II), y por tanto ventajoso para la producción de silodosina a escala industrial. Además, la formación de un intermedio sólido presenta ventajas en cuanto a la manipulación del intermedio en la producción de silodosina.

Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención se relaciona con la sal del ácido maleico de fórmula (I)





(V)

que comprende hidrolizar la sal de fórmula (I) para la silodosina de fórmula (V).

## 5 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el difractograma de rayos X en polvo del polimorfo de la sal de fórmula (I) obtenida en el ejemplo 2.

- 10 La Figura 2 muestra el difractograma de rayos X en polvo del polimorfo gamma de silodosina obtenida en los ejemplos 3 y 4.

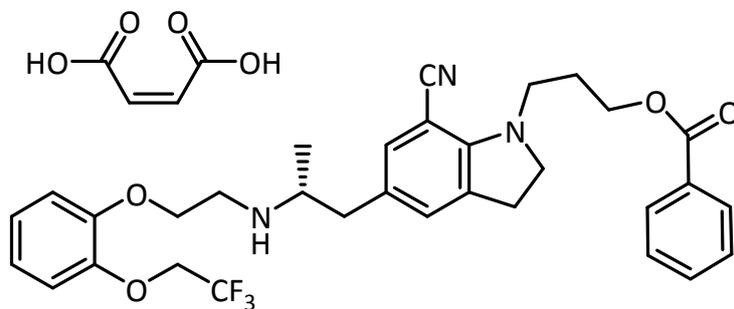
La Figura 3 muestra el difractograma de rayos X en polvo del polimorfo beta de silodosina obtenida en el ejemplo 5

15

## Descripción detallada de la invención

### Sal de fórmula (I)

- 20 En un primer aspecto, la invención se relaciona con la sal del ácido maleico de fórmula (I)



(I).

- 25 En dicha sal de fórmula (I), el ácido maleico y el benzoato de 3-((2R)-2-((2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil)amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)propilo están en una relación molar de aproximadamente 1:1, es decir, es decir, por cada mol de benzoato de 3-

{7-ciano-5-[(2R)-2-((2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil)amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}propilo presente en la sal hay un mol de ácido maleico.

Dicha sal también puede estar en forma de solvato, en particular de hidrato o alcoholato,  
5 como por ejemplo isopropanolato.

El término “solvato” según esta invención debe entenderse que significa cualquier forma de la sal de fórmula (I) que tiene unida a través de un enlace no covalente otra molécula (generalmente un disolvente polar). Los solvatos incluyen especialmente hidratos y  
10 alcoholatos, por ejemplo isopropanolato.

En una realización preferida, la presente invención se relaciona con un polimorfo de compuesto de fórmula (I) caracterizado por que su difractograma de rayos X de polvo (registrado con una fuente de rayos-X de cobre) presenta picos a 11,9, 14,6, 15,4, 17,1,  
15 18,4, 21,0, 23,4 y 23,9 °2θ ± 0,2 °2θ.

La expresión “± 0,2 °2θ” hace referencia al error de la medida y significa que el valor indicado para cada uno de los picos puede estar comprendido en el rango definido por el valor indicado - 0,2 °2θ y el valor indicado + 0,2 °2θ.

20

En una realización preferida, el polimorfo del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por que su difractograma de rayos X de polvo (registrado con una fuente de rayos-X de cobre) además presenta picos a 11,7, 14,4, 16,7 y 18,9 °2θ ± 0,2 °2θ. Más preferiblemente, el difractograma de rayos X de polvo (registrado con una fuente de rayos-X de cobre) de dicho  
25 polimorfo además presenta picos a 19,0, 19,8, 22,2, 24,4 y 25,1 °2θ ± 0,2 °2θ. Más preferiblemente, el difractograma de rayos X de polvo (registrado con una fuente de rayos-X de cobre) de dicho polimorfo además presenta picos a 3,0, 9,2, 9,4, 12,3, 14,9, 17,9, 20,2, 24,7, 25,9, 29,0, 29,3 y 30,1 °2θ ± 0,2 °2θ. En una realización particular, el polimorfo está caracterizado por difractograma de rayos X en polvo (registrado con una fuente de rayos-X  
30 de cobre) que presenta los picos, y preferiblemente también las intensidades relativas, mostrados en la Tabla 1.

Tabla 1. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto de fórmula (I)

<i>Posición (°2θ)</i>	<i>Intensidad relativa (%)</i>	<i>Posición (°2θ)</i>	<i>Intensidad relativa (%)</i>
3,0	6,1	7,2	3,61

<i>Posición (°2θ)</i>	<i>Intensidad relativa (%)</i>
9,2	6,81
9,4	7,52
9,9	1,5
11,7	17,82
11,9	31,48
12,3	8,08
14,4	16,73
14,6	40,83
14,9	8,79
15,4	37,41
16,7	16,05
17,1	34,63
17,9	8,26
18,4	20,63
18,9	19,06
19,0	12,14
19,4	4,81
19,8	14,53
20,2	6,96
21,0	27,11

<i>Posición (°2θ)</i>	<i>Intensidad relativa (%)</i>
22,2	9,63
22,7	5,9
22,8	5,87
23,4	100
23,9	29,07
24,4	12,61
24,7	6,05
25,1	9,86
25,9	6,37
26,8	5,22
27,6	2,97
28,3	1,87
28,7	4,79
29,0	7,72
29,3	6,45
30,1	7,12
30,7	2,22
31,4	4,37
31,9	3,77

En una realización particular, dicho polimorfo del compuesto de fórmula (I) presenta un difractograma de rayos X en polvo (registrado con una fuente de rayos-X de cobre) sustancialmente como el que se muestra en la Figura 1.

5

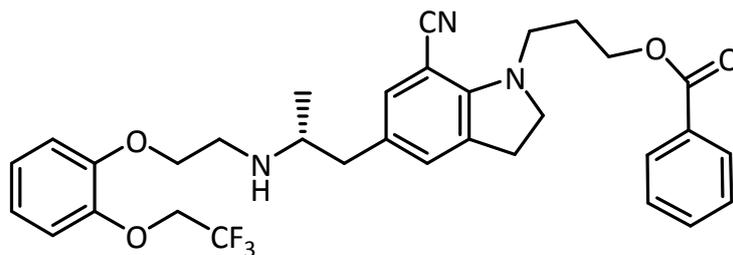
Dicho polimorfo puede obtenerse mediante recristalización del compuesto de fórmula (I) de isopropanol.

En el presente documento los términos “compuesto de fórmula (I)”, “sal de fórmula (I)”, “sal del ácido maleico de fórmula (I)” se utilizan indistintamente y hacen referencia a la sal de ácido maleico del benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}propilo.

Procedimiento de preparación de la sal de fórmula (I)

En un segundo aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de la sal del ácido maleico de fórmula (I) definida anteriormente, que comprende:

a) tratar el compuesto de fórmula (II)



(II)

con ácido maleico; y

b) aislar la sal del ácido maleico de fórmula (I).

La etapa a) se realiza preferiblemente en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, terc-butanol, n-butanol y mezclas de los mismos, preferiblemente isopropanol.

15

Dicho disolvente puede opcionalmente contener además, como otros componentes minoritarios presentes en no más de un 20% v/v, preferiblemente en no más de un 15% v/v, más preferiblemente en no más de un 10% v/v, más preferiblemente en no más de un 5% v/v, aún más preferiblemente en no más de un 1% v/v. Dichos componentes minoritarios pueden ser, entre otros, agua y disolventes polares apróticos.

20

El término “disolvente polar aprótico” se refiere a un disolvente polar que no tiene átomos de hidrógeno unidos a un átomo electronegativo y capaces de formar puentes de hidrógeno como por ejemplo átomos de hidrógeno de los grupos OH y NH y cuya constante dieléctrica es de al menos 3, siendo dicha constante dieléctrica la razón entre la capacidad eléctrica de un capacitor lleno de disolvente y la capacidad eléctrica del capacitor a 20-25 °C. Los valores de la constante dieléctrica de varios disolventes se describe, por ejemplo en “Vogel’s Textbook of Practical Organic Chemistry”, 5ª edición, Apéndice. Ejemplos de disolventes polares apróticos son acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de butilo, acetona, metilisobutilcetona, etilmetilcetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, nitrometano y carbonato de propileno, entre otros.

25

30

En particular, el disolvente polar aprótico, presente como componente minoritario del disolvente utilizado en la etapa a) es el disolvente polar aprótico utilizado en la preparación del compuesto de fórmula (II), preferiblemente acetonitrilo.

5

El volumen de disolvente adecuado para la etapa a) lo puede determinar fácilmente el experto en la materia y dependerá del disolvente particular utilizado. Preferiblemente se utilizan entre 20 L y 60 L de disolvente por cada kg de ácido maleico, más preferiblemente entre 30 L y 50 L de disolvente por cada kg de ácido maleico, aún más preferiblemente entre 10 35 L y 45 L por cada kg de ácido maleico, lo más preferido aproximadamente 40 L por cada kg de ácido maleico.

El tratamiento de la etapa a) se realiza preferiblemente con agitación de la mezcla de compuesto de fórmula (II), ácido maleico y disolvente hasta disolución, más preferiblemente 15 a una temperatura de entre 40 °C y 60 °C, aún más preferiblemente entre 45 °C y 55 °C, lo más preferido aproximadamente 50 °C.

Una vez se ha disuelto dicha mezcla, preferiblemente ésta se enfría a una temperatura no superior a 25 °C, más preferiblemente de entre 15 °C y 25 °C, más preferiblemente entre 20 20 °C y 25 °C, aún más preferiblemente aproximadamente 20 °C, manteniendo la agitación, preferiblemente entre 10 h y 50 h, más preferiblemente entre 10 h y 40 h, más preferiblemente entre 10 h y 30 h, más preferiblemente entre 10 h y 20 h, más preferiblemente al menos 15 h.

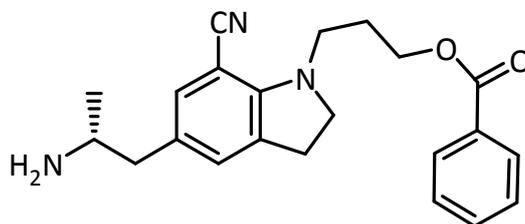
25 En una realización particular, el ácido maleico y el compuesto de fórmula (II) de la etapa a) están en una relación molar de entre 1,5:1 y 1:1, preferiblemente de entre 1,2:1 y 1:1, más preferiblemente de entre 1,1:1 y 1:1, más preferiblemente de aproximadamente 1,1:1.

En el contexto de la presente invención, debe considerarse que los extremos de los rangos 30 mencionados forman parte de dichos rangos a menos que se indique lo contrario.

La síntesis del compuesto de fórmula (II) se ha descrito previamente, por ejemplo en los documentos EP 1806340 A1 y WO 2021/147019 A1, que se incorporan por referencia a este respecto.

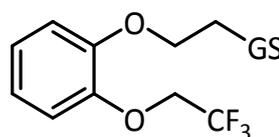
35

En una realización particular, el compuesto de fórmula (II) de la etapa a) se obtiene mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo



(III)

5 con un compuesto de fórmula (IV)



(IV),

en donde GS es un grupo saliente,

en un un disolvente polar aprótico, y en presencia de una base, para dar el compuesto de

10 fórmula (II).

El término “grupo saliente” hace referencia al fragmento de la molécula que es desplazado por el grupo amino del compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto (II). Los grupos salientes son conocidos por el experto en la materia. Ejemplos de grupos salientes  
 15 adecuados para el compuesto de fórmula (IV) son C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfoniloxi, tal como metanosulfoniloxi (CH<sub>3</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>); C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilsulfoniloxi, tal como trifluorometanosulfoniloxi (CF<sub>3</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>); arilsulfoniloxi, tal como bencenosulfoniloxi (Ph-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>), toluenosulfoniloxi ((*p*-CH<sub>3</sub>)-Ph-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>), *p*-bromobencenosulfoniloxi ((*p*-Br)-Ph-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>), *o*-nitrobencenosulfoniloxi ((*o*-NO<sub>2</sub>)-Ph-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>) y *p*-nitrobencenosulfoniloxi ((*p*-NO<sub>2</sub>)-Ph-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>); átomo de halógeno, tal como cloro  
 20 (Cl<sup>-</sup>), bromo (Br<sup>-</sup>) y yodo (I<sup>-</sup>). Preferiblemente el grupo saliente se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilsulfoniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> haloalquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, y átomo de halógeno. Más preferiblemente el grupo saliente se selecciona del grupo que consiste en metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi, cloro, bromo y yodo. Aún  
 25 más preferiblemente el grupo saliente se selecciona del grupo que consiste en metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi y toluenosulfoniloxi. En la realización más preferida el grupo saliente es metanosulfoniloxi.

El término “alquilo” o “alquil” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones,  
 30 que tiene el número de átomos de carbono indicado en cada caso (por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

significa que tiene de 1 a 6 átomos de carbono) y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Ejemplos de alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.

- 5 El término “aril” o “arilo” se refiere a un radical hidrocarbonado aromático que consiste en átomos de carbono e hidrógeno que contiene entre 6 y 18 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, tal como fenilo, naftilo o antracilo, preferiblemente fenilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (tal como uno, dos o tres sustituyentes) seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halógeno y nitro (NO<sub>2</sub>).
- 10

El término “halógeno” o “halo” se refiere a un átomo seleccionado de F, Cl, Br y I.

- El término “alquilsulfoniloxi” se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que está unido a un grupo sulfoniloxi (-SO<sub>3</sub>-) y en donde dicho grupo sulfoniloxi está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Ejemplo de alquilsulfoniloxi es metanosulfoniloxi.
- 15

- El término “haloalquilsulfoniloxi” se refiere a un grupo alquilsulfoniloxi tal como se ha definido anteriormente, que comprende además uno o más (tal como uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis) átomos de halógeno como sustituyentes del grupo alquilo. Ejemplo de haloalquilsulfoniloxi es trifluorometanosulfoniloxi.
- 20

- El término “arilsulfoniloxi” se refiere a un grupo arilo tal como se ha definido anteriormente que está unido a un grupo sulfoniloxi (-SO<sub>3</sub>-) y en donde dicho grupo sulfoniloxi está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Ejemplos de arilsulfoniloxi son bencenosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi, *p*-bromobencenosulfoniloxi, *o*-nitrobencenosulfoniloxi y *p*-nitrobencenosulfoniloxi.
- 25

- En una realización particular, el disolvente polar aprótico utilizado en la obtención del compuesto de fórmula (II) de la etapa a) mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (IV) se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de butilo, acetona, metilisobutilcetona, etilmetilcetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, nitrometano y carbonato de propileno, y mezcla de los mismos. Preferiblemente el disolvente orgánico utilizado es acetonitrilo.
- 30
- 35

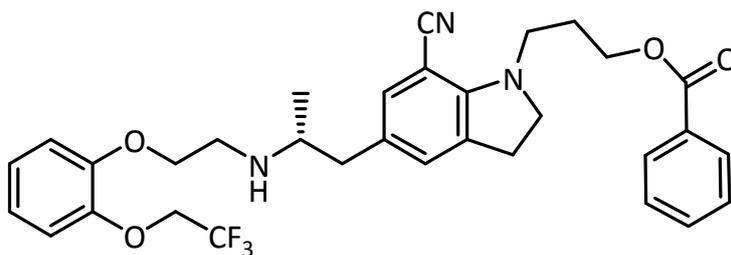
En una realización preferida, en la obtención del compuesto de fórmula (II) de la etapa a) mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (IV), tal como se ha descrito anteriormente, se utiliza la sal del ácido tartárico del compuesto de fórmula (III), preferiblemente la sal del ácido (2R,3R)-(+)-tartárico.

En la obtención del compuesto de fórmula (II) de la etapa a) mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (IV) se utiliza una base. Dicha base se puede ser una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio), un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio), o también puede ser una base orgánica, como por ejemplo una di- o tri-alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo trietilamina, dietilamina y diisopropilamina). En una realización particular la base es una base inorgánica, más preferiblemente un carbonato de metal alcalino, aún más preferiblemente carbonato de potasio. Preferiblemente, la base y el compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo están en una relación molar de entre 3:1 y 1:1, preferiblemente entre 2,5:1 y 1:1, más preferiblemente 2:1 y 1:1.

En la obtención del compuesto de fórmula (II) de la etapa a) mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (IV), dicho tratamiento se realiza preferiblemente con agitación a temperatura de reflujo del disolvente. Preferiblemente dicho tratamiento se realiza mediante agitación entre 10 h y 50 h, más preferiblemente entre 10 h y 40 h, más preferiblemente entre 10 h y 30 h, más preferiblemente aproximadamente 24 h.

En la obtención del compuesto de fórmula (II) de la etapa a) mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (IV), el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (III) o la sal del mismo están en una relación molar de entre 1,5:1, preferiblemente de entre 1,2:1.

Una vez realizada la etapa a) de tratamiento del compuesto de fórmula (II)



(II)

con ácido maleico, la siguiente etapa del procedimiento de obtención de la sal de fórmula (I) es aislar dicha sal (etapa b)), es decir, separar la sal de fórmula (I) del medio de reacción.

5

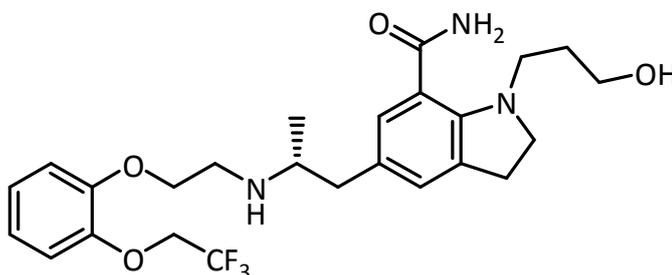
El aislamiento de la sal de fórmula (I) se puede realizar mediante procedimientos habituales en la técnica como por ejemplo centrifugación, filtración o combinación de ambos.

Opcionalmente, la sal de fórmula (I) se puede purificar (etapa c)) utilizando técnicas habituales, como por ejemplo, mediante lavados con un disolvente (en particular uno o más lavados, tal como uno, dos o tres lavados), preferiblemente con el disolvente utilizado en la etapa a), mediante recristalización o mediante combinación de ambas técnicas. En una realización particular, la sal de fórmula (I) se purifica mediante uno o más lavados con el disolvente utilizado en la etapa a).

15

#### Procedimiento de preparación de silodosina

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un procedimiento de preparación de silodosina de fórmula (V)



(V)

que comprende hidrolizar la sal de fórmula (I) para dar la silodosina de fórmula (V).

En una realización preferida, la sal de fórmula (I) se obtiene mediante un procedimiento tal como se ha definido anteriormente.

25

La obtención de silodosina a partir de dicha sal de fórmula (I) comprende la hidrólisis del éster del ácido benzoico para dar el grupo alcohol correspondiente y la hidrólisis del grupo nitrilo para dar el grupo amido correspondiente y rendir, por tanto, la silodosina. Dichas hidrólisis se pueden dar de forma simultánea o primero se puede hidrolizar el grupo éster y  
5 después el grupo nitrilo. Dichas hidrólisis del éster y del nitrilo se pueden realizar en un mismo reactor (reacción conocida “*one pot*”) o por etapas en diferentes reactores, preferiblemente se realizan en un mismo reactor.

La hidrólisis del grupo éster puede realizarse mediante condiciones de reacción habituales  
10 de hidrólisis de un éster para dar el alcohol correspondiente, que son conocidas por el experto en la materia y se describen, por ejemplo, en March’s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure [Michael B. Smith y Jerry March, 6ª edición, Wiley-Interscience, John Wile & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey, 2007]. En una realización particular dicha hidrólisis se lleva a cabo mediante el tratamiento con una base tal como un  
15 hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Preferiblemente la base utilizada es un hidróxido de metal alcalino, más preferiblemente hidróxido de sodio. Dicha hidrólisis también puede realizarse mediante el tratamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o  
20 ácido nítrico.

La hidrólisis del grupo nitrilo puede realizarse mediante condiciones de reacción habituales de hidrólisis de un nitrilo para dar la amida correspondiente, que son conocidas por el experto en la materia y se describen, por ejemplo, en March’s Advanced Organic Chemistry:  
25 Reactions, Mechanisms and Structure [Michael B. Smith y Jerry March, 6ª edición, Wiley-Interscience, John Wile & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey, 2007]. En una realización particular dicha hidrólisis se lleva a cabo mediante el tratamiento con una base tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio o  
30 carbonato de cesio. Preferiblemente, la base utilizada es un hidróxido de metal alcalino, más preferiblemente hidróxido de sodio. Dicha hidrólisis también puede realizarse mediante el tratamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico. Preferiblemente la hidrólisis del grupo nitrilo se lleva a cabo en presencia de un agente oxidante, preferiblemente peróxido de hidrógeno.

35

Por tanto, en una realización particular, la hidrólisis de la sal de fórmula (I) para dar silodosina se realiza en presencia de una base o un ácido, tal como se han definido anteriormente, más preferiblemente en presencia de una base, aún más preferiblemente en presencia de un hidróxido de metal alcalino, preferiblemente hidróxido de sodio. Dicho  
5 tratamiento permite hidrolizar tanto el éster como el nitrilo de la sal de fórmula (I) además de generar la base libre de la sal.

En una realización más preferida, la hidrólisis se realiza además en presencia de un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno.

10

Un disolventes adecuado para llevar a cabo la hidrólisis de la sal de fórmula (I) es dimetilsulfóxido. Por tanto, en una realización particular se utiliza dimetilsulfóxido como disolvente.

15 La hidrólisis se realiza preferiblemente con agitación a una temperatura de entre 20 °C y 60 °C, aún más preferiblemente entre 30 °C y 50 °C, lo más preferido aproximadamente 40 °C, preferiblemente entre 10 min y 60 min, más preferiblemente entre 10 min y 40 min, aún más preferiblemente entre 15 min y 30 min.

20 La silodosina se puede aislar del medio de reacción mediante procedimientos habituales en técnica, tales como extracción líquido-líquido, centrifugación, filtración o combinación de los mismos. Por ejemplo, mediante extracción líquido-líquido y filtración.

La silodosina obtenida puede purificarse mediante lavados, recristalización o combinación  
25 de ambos. Por ejemplo mediante lavado con tolueno, recristalización de tolueno o acetato de isopropilo, tanto lavado como recristalización de tolueno o lavado con tolueno y recristalización de acetato de isopropilo. También se pueden obtener diferentes polimorfos de silodosina, como por ejemplo el polimorfo beta y el polimorfo gamma de silodosina, polimorfos descritos previamente en el documento EP 1 541 554 B1.

30

En una realización particular, los polimorfos beta o gamma de silodosina presentan un tamaño de partícula  $D_{90}$  de 200  $\mu\text{m}$  a 800  $\mu\text{m}$ .

Se puede reducir el tamaño de partícula de la silodosina o de cualquiera de sus polimorfos,  
35 cuyo  $D_{90}$  es de 200  $\mu\text{m}$  a 800  $\mu\text{m}$ , mediante técnicas conocidas por el experto en la materia, tales como molturación, micronización, trituración, o mezcla de dichas técnicas

opcionalmente acompañadas por una o más operaciones de tamizado. En particular, se puede realizar una reducción del tamaño de partícula por molturación y/o micronización.

5 En una realización particular, el polimorfo gamma molturado de silodosina se caracteriza por los siguientes tamaños de partícula:  $D_{90} = 45,5 \mu\text{m}$  y/o  $D[4,3] = 20,1 \mu\text{m}$ .

En otra realización particular, el polimorfo gamma micronizado de silodosina se caracteriza por los siguientes tamaños de partícula:  $D_{90} = 12 \mu\text{m}$  y/o  $D[4,3] = 6,8 \mu\text{m}$ .

10 En otra realización particular, el polimorfo beta molturado de silodosina se caracteriza por los siguientes tamaños de partícula:  $D_{90} = 73,7 \mu\text{m}$ ,  $D_{50} = 27,5 \mu\text{m}$  y/o  $D[4,3] = 37,7 \mu\text{m}$ .

La notación  $D_x$  que también se puede escribir como  $D(v, 0,X)$  significa que el X% en volumen de las partículas tienen un diámetro inferior del diámetro especificado D. Por tanto,  
15  $D_{90}$  (o  $D(v, 0,9)$ ) de  $100 \mu\text{m}$  significa que el 90% en volumen de las partículas tienen un diámetro inferior a  $100 \mu\text{m}$ .

La notación  $D[4,3]$  se refiere al diámetro de partícula medio (por volumen).

20 El tamaño de partícula se puede determinar mediante técnicas habituales y conocidas por el experto en la material, tal como difracción láser, en particular mediante un analizador de tamaño de partícula Malvern modelo Mastersizer 2000 utilizando el protocolo experimental descrito en el apartado correspondiente de materiales y métodos de los ejemplos.

25 Los siguientes ejemplos no limitativos pretenden ilustrar la presente invención y no deben interpretarse como limitaciones del alcance de la presente invención.

### **Ejemplos**

30 Materiales y métodos

*Resonancia magnética nuclear (RMN):*

Equipo Bruker, 300 MHz para  $^1\text{H}$ -RMN y 75,5 MHz para  $^{13}\text{C}$ -RMN. El disolvente deuterado es  $\text{CDCl}_3$ .

35

*Espectroscopia de infrarrojo (IR):*

Equipo Perkin Elmer FT-IR con la técnica de ATR (medición directa).

*HPLC-Espectrometría de masas (EM):*

Sistema Alliance-Waters 2695 equipado con detector PDA y conectado a un equipo de  
5 ionización “single quadripolo” ESCi+/- micromass ZQ.

*Difracción de rayos X en polvo:*

La muestra en polvo se dispuso entre películas de poliéster de 3,6 micras de grosor. Se  
utilizó un difractómetro en polvo PANalytical X’Pert PRO MPD  $\theta/\theta$  de 540 mm de radio o de  
10 240 mm de radio, en una configuración de haz convergente con un espejo focalizador y una  
geometría de transmisión con las muestras planas dispuestas entre dos películas de baja  
absorción. Radiación Cu K $\alpha$  ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ). Potencia de trabajo: 45 kV – 40 mA. Rendijas de  
haz incidente a una altura de haz de 0,4 mm. Rendija *Soller* de 0,02 radianes de haz  
incidente y difractado. Detector *PIXcel*: Longitud activa = 3,347 °. Escaneos de  $2\theta/\theta$  de 2 a  
15 40 ° $2\theta$  con un paso de 0,026 ° $2\theta$  y un tiempo de medida de 300 segundos por paso  
(difractómetro de 540 mm de radio), o alternativamente escaneos de  $2\theta/\theta$  de 5 a 30 ° $2\theta$  con  
un paso de 0,026 ° $2\theta$  y un tiempo de medida de 2000 segundos por paso (difractómetro de  
240 mm de radio).

20 *Tamaño de partícula:*

Condiciones instrumentales:

Aparato: Malvern Mastersizer 2000

Accesorio: Hydro 2000SM (A)

Recirculación: 2.500 rpm

25 Dispersante: Agua purificada, grado milli-Q

Preparación de la muestra: En un vidrio reloj, se pesan aproximadamente 50 mg de  
muestra, se adicionan de 3 a 5 gotas de Nonidet P40 (nonilfenilpolietilenglicol) al 0,2% y se  
mezcla con una espátula hasta formar una pasta homogénea procurando deshacer los  
aglomerados de partículas del producto. Se transfiere la pasta a un vaso de 50 mL con la  
30 ayuda de 10 mL de agua que se añaden con gotero intentando arrastrar el máximo de  
muestra. Se deja la solución en un baño de ultrasonidos durante 1 minuto, tiempo en el cual  
se realiza la alineación y el fondo (*background*) del equipo recirculando agua por el circuito.

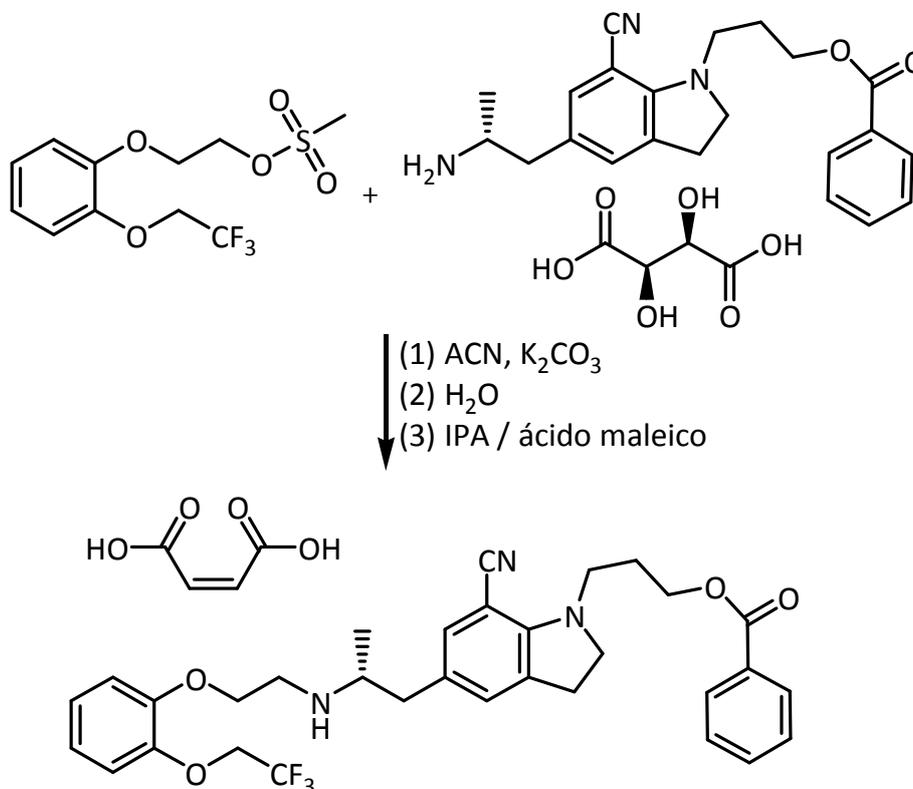
Procedimiento: Sin dejar reposar la muestra y con la ayuda de un gotero se adiciona la  
cantidad de suspensión a estudiar necesaria, en la unidad de dispersión, para obtener una  
35 obscuración aproximada de un 15%. Se realiza la lectura después de comprobar que la



HCl en EtOH	2	EtOH	Disolución
HBr	2	EtOH	Disolución
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2	EtOH	Disolución
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	3	EtOH	Disolución
Acético	2	EtOH	Disolución
Metanosulfónico	2	EtOH	Disolución
Tartárico	1	EtOH	Sólido
Oxálico	1,02	EtOH	Sólido

Los resultados de la Tabla 2 muestran que, únicamente los ácidos tartárico y oxálico (descritos en el estado de la técnica) y el ácido maleico (presente invención) rinden la sal del benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}propilo en forma sólida y por tanto adecuada para separar de la impureza dialquilada en el procedimiento de obtención de silodosina.

Ejemplo 2. Síntesis de la sal del ácido maleico del benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}propilo de fórmula (I)



10

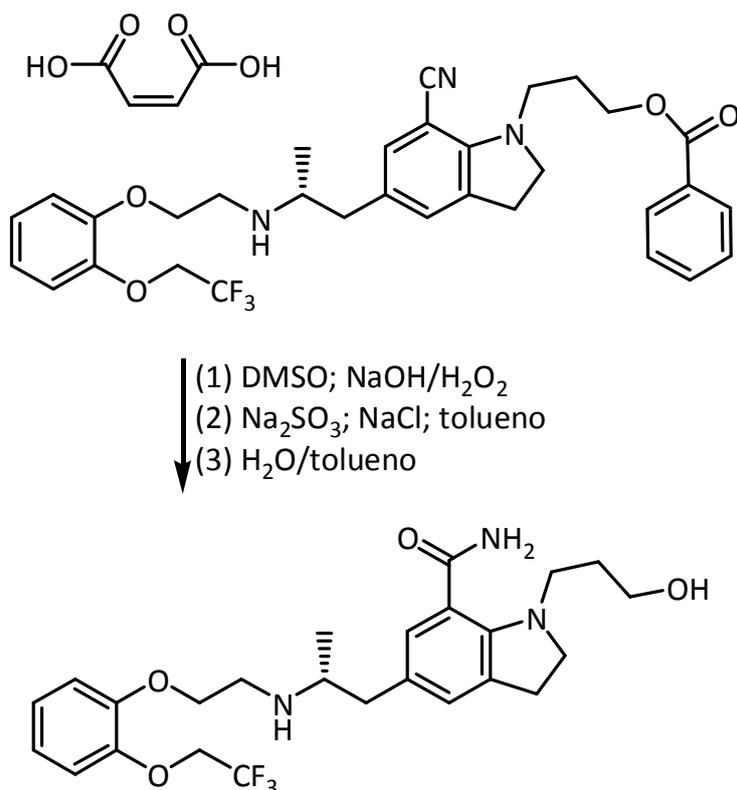
Se cargaron en un reactor 5-[(2R)-2-aminopropil]-1-[3-(bezoiloxi)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo (2R,3R)-2,3-dichidroxibutanodioato (sal de tartrato del compuesto de fórmula

(III); 1kg), metanosulfonato de 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etilo (0,7 kg) y carbonato de potasio (0,5 kg). Se cargó acetonitrilo (ACN, 5 L) en el reactor bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se mezcló y calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno el contenido del reactor. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 24 h. A continuación el reactor se enfrió a 50 °C y se cargó agua (3 L) en el reactor. El contenido del reactor se enfrió y se mantuvo a 20 °C durante 15 min. Se dejó que las fases se separaran, se eliminó la fase acuosa y el contenido restante se destiló a presión reducida a 70 °C. Se cargó isopropanol (IPA, 5 L) en el reactor y una disolución de ácido maleico (0,25 kg) en isopropanol (5 L). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se mantuvo a esta temperatura hasta disolución completa. El contenido del reactor se enfrió y se mantuvo a 20 °C durante al menos 15 h. La suspensión obtenida se centrifugó, se lavó con isopropanol (3 L) y se dejó escurrir durante 3 h. A continuación, el producto obtenido se secó al vacío durante 2 h a temperatura ambiente y durante aproximadamente 5 h a 35 °C. El difractograma de rayos X en polvo del sólido obtenido se muestra en la Figura 1 y los picos se listan en la Tabla 1 (descrita anteriormente).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1,37 (d,  $J= 6,6$  Hz, 3H), 2,13 (qn,  $J= 6,6$  Hz, 2H), 2,69 (dd,  $J= 9,0, 13,8$  Hz, 1H), 2,93 (t,  $J= 8,7$  Hz, 2H), 3,10 (dd,  $J= 5,1, 13,5$  Hz, 1H), 3,40-3,60 (m, 5H), 3,73 (t,  $J= 7,2$  Hz, 2H), 4,37 (t,  $J= 3,9$  Hz, 2H), 4,38 (q,  $J= 8,4$  Hz, 2H), 4,44 (t,  $J= 6,5$  Hz, 2H), 6,22 (s, 2H), 6,80-7,00 (m, 6H), 7,43 (t,  $J= 7,5$  Hz, 2H), 7,56 (tt,  $J= 1,6, 7,65$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J= 8,4$  Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  15,4, 27,0, 27,1, 38,5, 43,9, 45,0, 53,2, 55,6, 62,4, 65,0, 67,3, 87,7, 115,3, 116,4, 119,1, 122,6, 123,4, 123,9, 124,2, 128,3, 129,4, 129,6, 130,0, 132,0, 132,9, 133,2, 135,8, 147,4, 148,0, 152,0, 166,7, 169,8 ppm. EM (m/z): 582,8  $[\text{M}+1]^+$ . IR:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2200, 1717.

25

### Ejemplo 3. Síntesis del polimorfo gamma de silodosina



Se cargaron en un reactor la sal del ácido maleico del benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}propilo de fórmula (I) obtenida en el ejemplo 2 (1 kg) y dimetilsulfóxido (DMSO, 6 L) y se agitó la mezcla. A

5 continuación se añadió una disolución de hidróxido de sodio 5 N (1,4 L). Se añadió lentamente peróxido de hidrógeno al 33% (1,8 L) manteniendo la temperatura a aproximadamente 40 °C y se mantuvo la mezcla del reactor a 40 °C durante 15-30 min bajo agitación. A continuación, se añadió una disolución acuosa de sulfito sódico al 5% (1,9 L) sobre el contenido del reactor y con agitación. Se cargó una disolución acuosa saturada de

10 cloruro sódico (8 L) sobre el mismo reactor. Después, se añadió tolueno (10 L) y el contenido del reactor se calentó a 70 °C durante al menos 15 min. Se paró la agitación, se dejó que las fases se separaran y se eliminó la fase acuosa. El contenido del reactor se enfrió y se agitó durante al menos 2 h a 25 °C. La suspensión se centrifugó y dejó escurrir, se lavó con tolueno (5 L) y se dejó escurrir otra vez. El difractograma de rayos X en polvo

15 del polimorfo gamma de silodosina se muestra en la figura 2.

#### Ejemplo 4. Síntesis del polimorfo gamma de silodosina

Se cargaron en un reactor silodosina obtenida en el ejemplo 3 (1 kg), agua (5 L) y tolueno

20 (18 L) y se agitó a 65 °C. La mezcla se dejó decantar y se eliminó la fase acuosa. La mezcla se agitó y calentó a 65 °C hasta disolución completa. La disolución se enfrió a 50 °C y se

sembró con silodosina forma gamma. El contenido del reactor se enfrió y la suspensión se agitó a 25 °C durante al menos 2 h. La suspensión se centrifugó, se lavó con tolueno y se dejó escurrir. El difractograma de rayos X en polvo del polimorfo gamma de silodosina se muestra en la figura 2. La silodosina polimorfo gamma obtenida presenta un  $D_{90}$  de 200  $\mu\text{m}$  a 800  $\mu\text{m}$ . A continuación, el sólido obtenido se moltura y se microniza obteniéndose silodosina polimorfo gamma con los siguientes tamaños de partícula:

- polimorfo gamma molturado de silodosina  $D_{90} = 45,5 \mu\text{m}$  y  $D[4,3] = 20,1 \mu\text{m}$ ;
- polimorfo gamma micronizado de silodosina  $D_{90} = 12 \mu\text{m}$  y  $D[4,3] = 6,8 \mu\text{m}$ .

#### 10 Ejemplo 5. Síntesis del polimorfo beta de silodosina

Se cargaron en un reactor silodosina obtenida en el ejemplo 4 (1 kg) y acetato de isopropilo (15 L). La mezcla se agitó y calentó a 70-75°C hasta total disolución. Se enfrió a 50 °C y se sembró con silodosina forma beta. Se agitó a 50 °C durante 30 min. Se enfrió gradualmente hasta 0-5°C y se mantuvo a esta temperatura 1h. Se centrifugó el producto y se lavó con acetato de isopropilo (5 L). Se secó a 75°C con vacío durante 4 h. El difractograma de rayos X en polvo del polimorfo beta de silodosina obtenido se muestra en la Figura 3. La silodosina polimorfo beta obtenida presenta un  $D_{90}$  de 200  $\mu\text{m}$  a 800  $\mu\text{m}$ . A continuación, el sólido obtenido se moltura obteniéndose silodosina polimorfo beta con los siguientes tamaños de partícula:  $D_{90} = 73,7 \mu\text{m}$ ,  $D_{50} = 27,5 \mu\text{m}$ ,  $D[4,3] = 37,7 \mu\text{m}$ .

#### Ejemplo 6. Formulaciones de silodosina

Ingredientes de las formulaciones (las cantidades se expresan en % p/p):

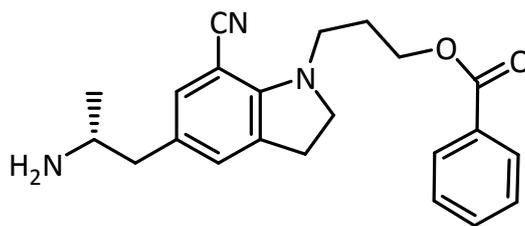
25 Silodosina (beta o gamma):	2,3%
Manitol:	80,7%
Almidón pregelatinizado 1500:	15,0%
Laurilsulfato sódico:	1,0%
Esterarato de magnesio:	1,0%

30

Las formulaciones de silodosina se prepararon mediante mezcla simple de los componentes, primero la silodosina (utilizando los tamaños de partícula y polimorfos descritos en los ejemplos 4 y 5) con el manitol y posteriormente con el resto de ingredientes de la formulación. Finalmente se encapsuló y se introdujo en blísters de PVC-PVDC 90 g/m<sup>2</sup> (cloruro de polivinilo-cloruro de polivinilideno). Una parte se introdujo en frascos de HDPE (polietileno de alta densidad).

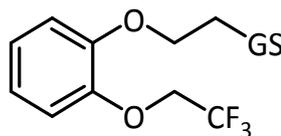
35





(III)

con un compuesto de fórmula (IV)



(IV),

5

en donde GS es un grupo saliente,

en un disolvente polar aprótico y en presencia de una base, para dar el compuesto de fórmula (II).

10 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en donde se trata la sal del ácido tartárico del compuesto de fórmula (III).

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en donde la sal del ácido tartárico es una sal del ácido (2R,3R)-(+)-tartárico.

15

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde el grupo saliente GS del compuesto de fórmula (IV) se selecciona del grupo que consiste en metanosulfonilo, toluenosulfonilo y trifluorometanosulfonilo, preferiblemente metanosulfonilo.

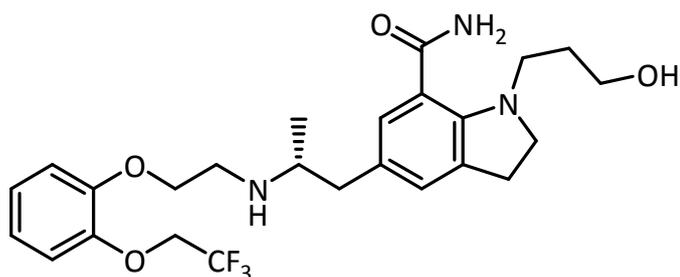
20

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde el disolvente polar aprótico es acetonitrilo.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde la base es carbonato de potasio.

25

11. Procedimiento de preparación de silodosina de fórmula (V)



(V)

que comprende hidrolizar la sal de fórmula (I) según la reivindicación 1 para dar la silodosina de fórmula (V).

5

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en donde la sal de fórmula (I) se obtiene mediante el procedimiento definido en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10.

10

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en donde la hidrólisis se realiza en presencia de un hidróxido de metal alcalino.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, en donde el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio.

15

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde la hidrólisis se realiza en presencia de un agente oxidante.

16. Procedimiento según la reivindicación 15, en donde el agente oxidante es peróxido de hidrógeno.

20

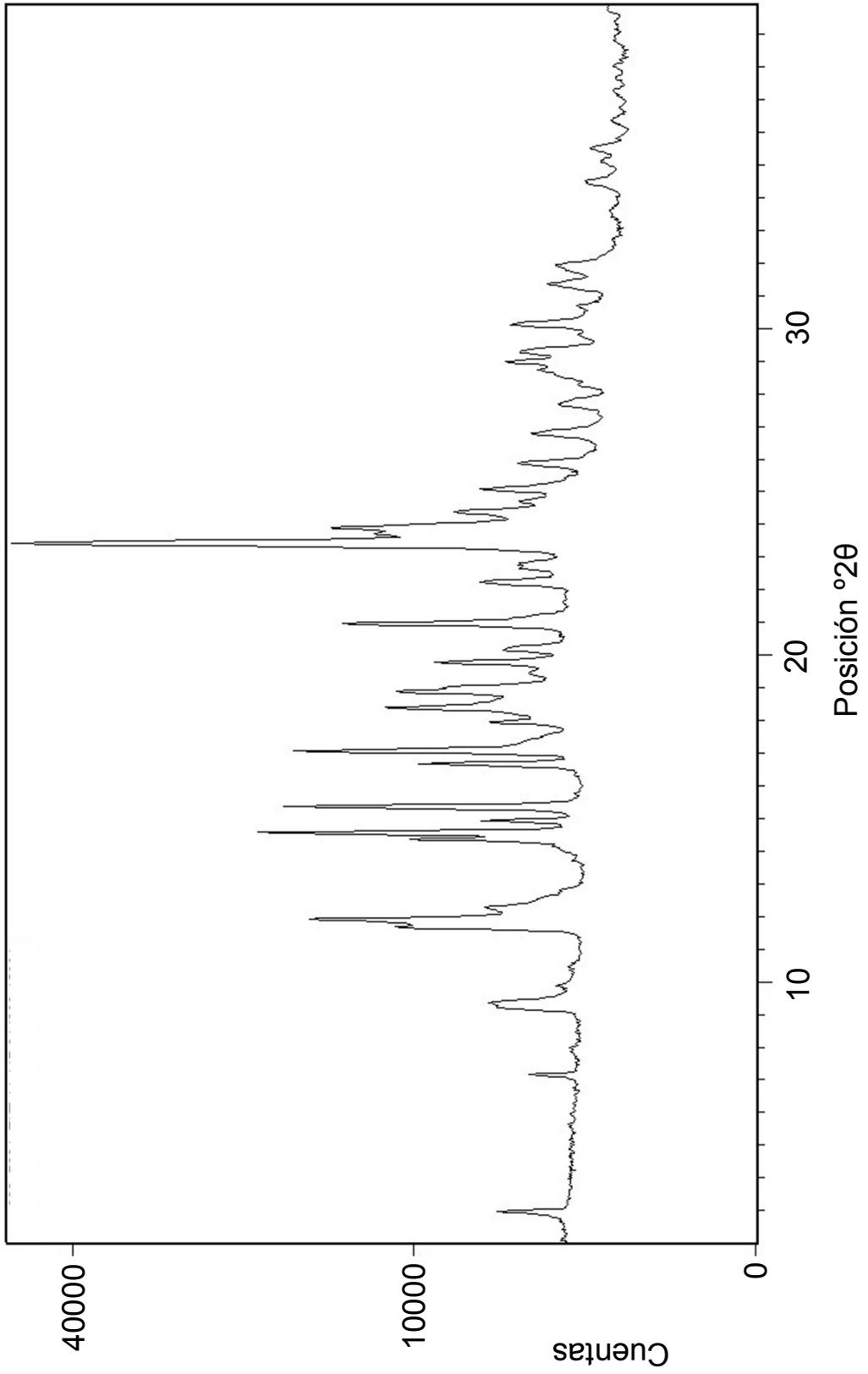


FIG. 1

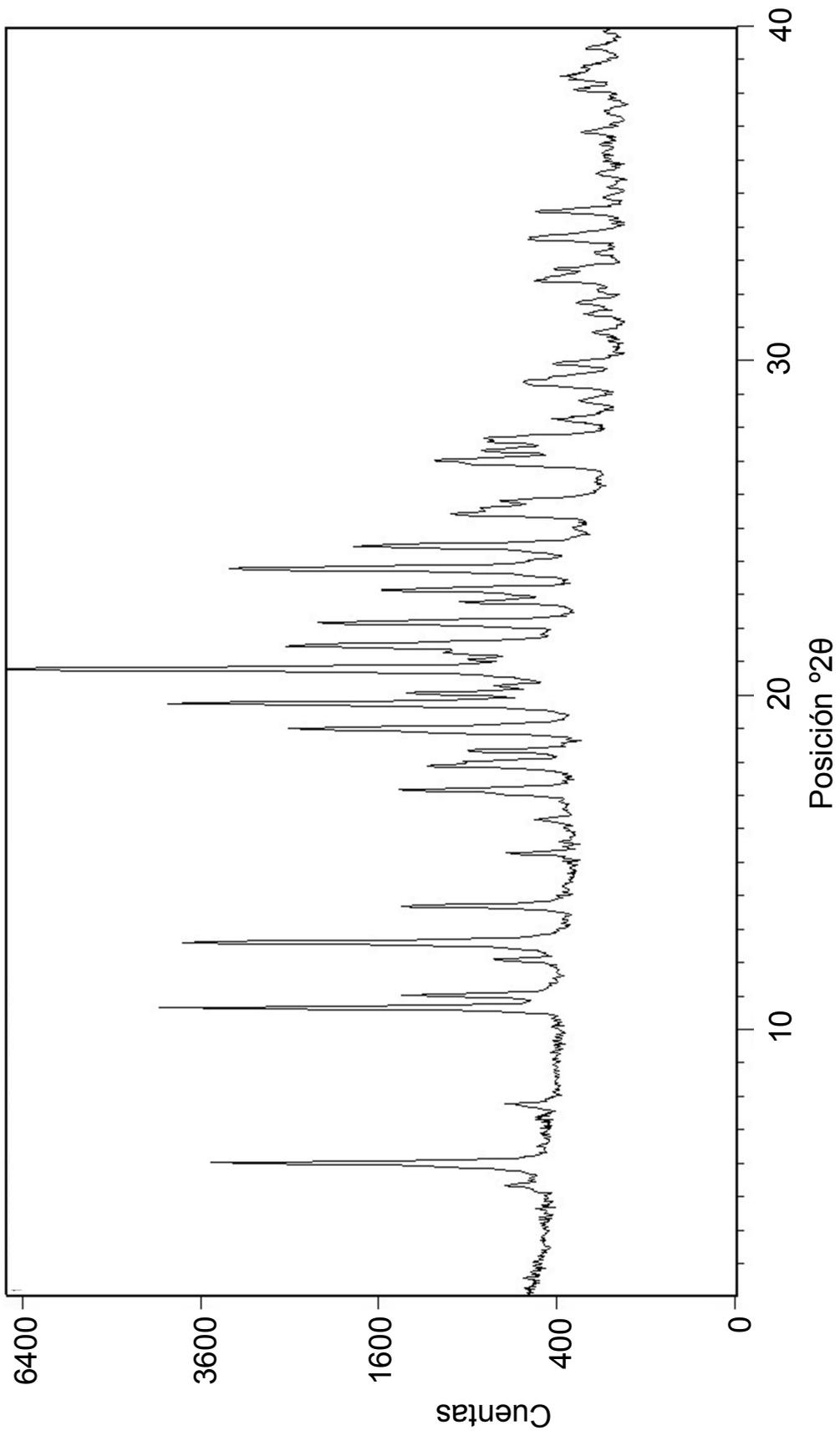


FIG. 2

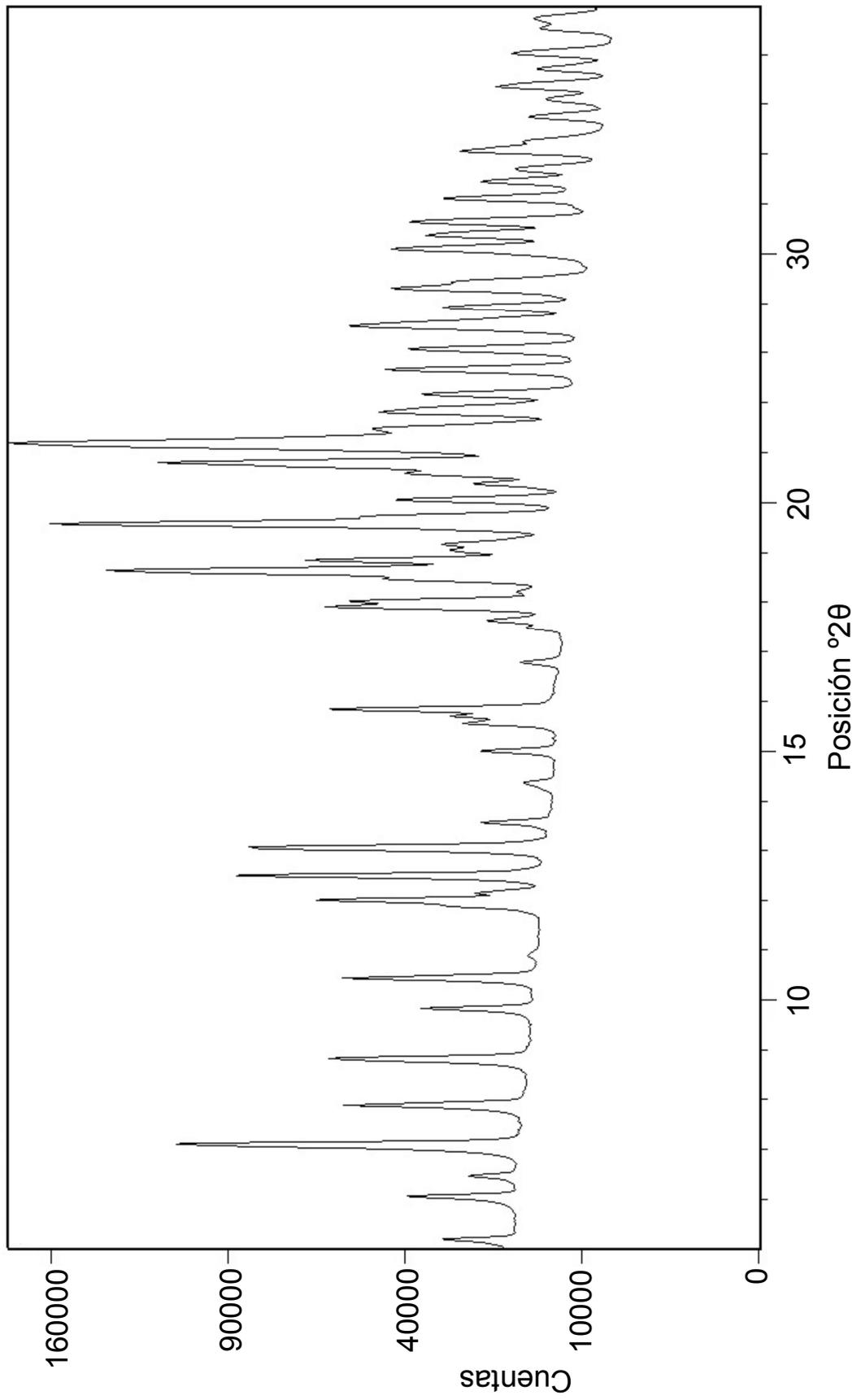


FIG. 3



- ②① N.º solicitud: 201531398  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 30.09.2015  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D209/42** (2006.01)  
**A61K31/404** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2015085827 A1 (SHANGHAI SYNCORES TECHNOLOGIES INC & ZHEJIANG HUAHAI PHARM CO LTD) 18.06.2015 (resumen y esquema) [en línea] [recuperado el 29.03.2016]. Recuperado de: Base de datos WPI/Thomson. Número de Acceso AN: 2015-35548U.	1-5,12,13
Y		6-11,14-17
Y	WO 2012131710 A2 (PANACEA BIOTEC LTD) 04.10.2012, página 4, fórmula I; página 26, línea 6 – página 27, línea 13; página 30, ejemplo 6; páginas 33-34, ejemplo 9, procedimientos 1 y 2.	6-11,14-17
A	CN 102382029 A (ZHEJIANG HUAHAI PHARM CO., LTD) 21.03.2012, (resumen) [en línea] [recuperado el 29.03.2016]. Recuperado de: Base de datos EPODOC/EPO.	1-17
A	EP 1806340 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 11.07.2007, párrafo [0001]; reivindicaciones 1-12.	1-17
A	WO 2013056852 A1 (SANDOZ AG) 25.04.2013, página 2, líneas 1-8; página 13, líneas 14-18; página 14, esquema 5.	1-17
A	WO 2015015512 A2 (IND-SWIFT LABORATORIES LIMITED) 05.02.2015, página 1, líneas 4-6; página 12, línea 4 – página 13, línea 4.	1-17

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

<b>Fecha de realización del informe</b> 31.03.2016	<b>Examinador</b> G. Esteban García	<b>Página</b> 1/5
---	--	----------------------

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, HCAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP, EMBASE, CHEMSPIDER, PUBCHEM, PUBMED, GOOGLE SCHOLAR

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 31.03.2016

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 2, 3, 5-11, 14-17	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1, 4, 12, 13	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-17	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2015085827 A1 (SHANGHAI SYNCORES TECHNOLOGIES INC & ZHEJIANG HUAHAI PHARM CO LTD)	18.06.2015
D02	WO 2012/131710 A2 (PANACEA BIOTEC LTD)	04.10.2012

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

El objeto de la invención es una sal del ácido maleico de fórmula **I**, un procedimiento para la obtención de la misma y un procedimiento para la preparación de silodosina de fórmula **V** que comprende la hidrólisis de la sal de fórmula **I**.

**Novedad** (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes 11/1986):

El documento D01 divulga un procedimiento para la preparación de silodosina (**VI**) que comprende la reacción de hidrogenación-desbencilación del compuesto **I**, 5-[(*R*)-2-((*S*)-(1-fenil-etil)-{2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxy]-etil}-amino)-propil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-7-carbonitrilo (que presenta el grupo hidroxilo terminal libre o protegido, por ejemplo como benzoilo, cuando R es formilario no sustituido), seguida de la reacción del producto obtenido con ácido maleico para dar lugar al correspondiente maleato de fórmula **V**, cuya hidrólisis permite llegar a silodosina. Teniendo en cuenta que el compuesto **I** divulgado en D01 es el compuesto **II** de la invención que presenta el grupo amino de éste protegido como 1-feniletilo, su hidrogenación dará lugar al compuesto **II** de la invención (cuando R es un grupo benzoilo en la fórmula **I** de D01) y la reacción de éste con ácido maleico proporcionará exactamente la sal **I** de la invención (ver resumen y esquema).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1, 4, 12, 13** no es nuevo según lo divulgado en el documento D01.

**Actividad inventiva** (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986):

Las reivindicaciones dependientes **2 y 3** se refieren a una sal de fórmula **I** en forma cristalina. Aunque el documento D01 no menciona ninguna forma cristalina del compuesto de fórmula **I** y, por tanto, la forma cristalina de la invención es nueva, se considera que, en ausencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente asociado a esta forma cristalina, no es posible reconocer para ella actividad inventiva.

Del mismo modo, la reivindicación dependiente **5** se refiere al disolvente utilizado en el procedimiento de obtención de la sal de ácido maleico **I** de la invención. A pesar de que el documento D01 no divulga específicamente esta característica técnica, se considera que la selección de las condiciones experimentales más adecuadas para llevar a cabo la reacción forma parte de la práctica rutinaria del experto en la materia, sin que ello requiera el ejercicio de actividad inventiva por su parte.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **2, 3, 5** carece de actividad inventiva a la luz de lo divulgado en el documento D01.

La reivindicación dependiente **6** se refiere al procedimiento de preparación de la sal de ácido maleico **I** de la invención en el que el compuesto de partida **II** se ha obtenido previamente por tratamiento de una amina de fórmula **III** con un compuesto derivado de 1,2-dihidroxibenceno de fórmula **IV**.

Por otro lado, las reivindicaciones dependientes **14-17** se refieren a la naturaleza de los reactivos empleados del procedimiento de hidrólisis de la sal de fórmula **I**.

Aunque estas características técnicas no aparecen divulgadas en el documento D01, sí se encuentran recogidas en el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención.

Así, el documento D02 divulga un procedimiento para la síntesis de silodosina que comprende una etapa de reacción de un compuesto de fórmula **I**, sal tartrato de benzoato de 3-(5-((*R*)-2-aminopropil)-7-cianoindolin-1-il)propilo (compuesto **III** de la invención; ver página 4, fórmula **I**), con metanosulfonato de 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxy]etilo (fórmula **XIII** en D02, compuesto **IV** de la invención), lo que da lugar al compuesto de fórmula **XIV** (compuesto **II** de la invención) (ver página 26, línea 6-página 27, línea 1). En concreto, el ácido tartárico utilizado para obtener el tartrato **I** es ácido L-(+)-tartárico (ver página 30, ejemplo 6).

La reacción de dicha sal de ácido tartárico **I** con el compuesto **XIII** se lleva a cabo en un disolvente inerte, que puede ser acetonitrilo (ver página 27, líneas 9-13) y en presencia de carbonato sódico (ver página 33, ejemplo 9, procedimiento 1). La eliminación del grupo benzoilo protector del hidroxilo terminal del compuesto **XIV** en presencia de hidróxido potásico y la posterior hidrólisis del grupo nitrilo a amida da lugar a silodosina (ver página 27, líneas 2-5; páginas 33-34, ejemplo 9, procedimiento 2).

Se considera que el procedimiento objeto de las reivindicaciones **6-11** es el resultado de la mera yuxtaposición de las etapas divulgadas en los documentos D01 y D02, por lo que no es posible reconocer actividad inventiva para estas reivindicaciones.

Del mismo modo, se considera que el experto en la materia se plantearía, con razonables expectativas de éxito, la utilización de los reactivos empleados en el procedimiento de hidrólisis del compuesto **XIV** (compuesto **II** de la invención) divulgado en el documento D02 en la hidrólisis del compuesto **I** de la invención (teniendo en cuenta que dicho compuesto **I** no es más que la sal de adición del compuesto **II**), por lo que el objeto de las reivindicaciones **14-17** carece igualmente de actividad inventiva.

Por consiguiente, se considera que el objeto de las reivindicaciones **6-11**, **14-17** no presenta actividad inventiva a la luz de la combinación de las enseñanzas técnicas divulgadas en los documentos D01 y D02.

En consecuencia, se considera que el conjunto de las reivindicaciones **1-17** no reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva establecidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.