

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 838**

51 Int. Cl.:

**C07C 51/367** (2006.01)  
**C07C 63/68** (2006.01)  
**C07C 319/20** (2006.01)  
**C07C 323/42** (2006.01)  
**C07C 233/65** (2006.01)  
**C07C 235/42** (2006.01)  
**C07D 211/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2010 PCT/KR2010/004212**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011 WO11004980**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2010 E 10797254 (9)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2452931**

54 Título: **Método para preparar derivados tricíclicos**

30 Prioridad:

**08.07.2009 KR 20090061983**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.09.2017**

73 Titular/es:

**JEIL PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
745-5, Banpo-dong Seocho-Gu  
Seoul 137-040, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, MYUNG-HWA;  
YE, IN-HAE y  
CHOI, JONG-HEE**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 633 838 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

Método para preparar derivados tricíclicos

**Campo técnico**

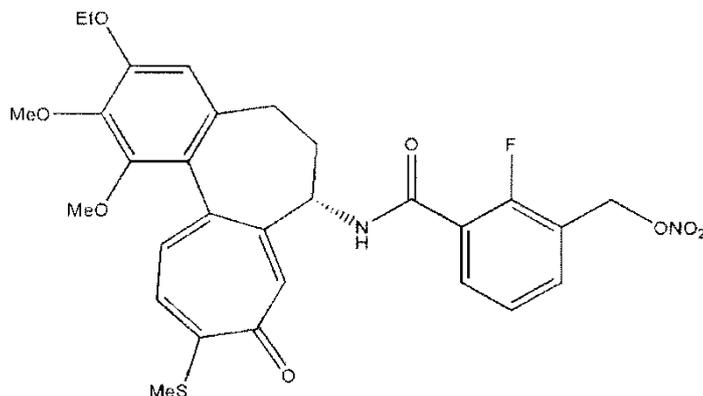
5 La presente invención se refiere a un método para preparar un producto intermedio de un derivado tricíclico con alta pureza y alto rendimiento, y a un método para preparar un derivado tricíclico usando el producto intermedio.

**Técnica anterior**

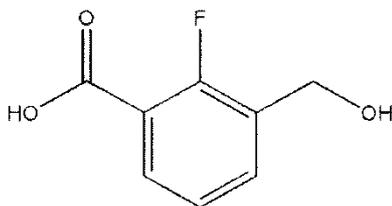
10 Se sabe que un derivado tricíclico tiene una citotoxicidad muy fuerte con respecto a una línea de células cancerosas; disminuye significativamente la toxicidad más que inyecciones de colchicina o taxol en una prueba de toxicidad en animales; disminuye significativamente el tamaño y peso del tumor; y suprime fuertemente la angiogénesis en células HUVEC de modo que puede usarse de manera útil como fármaco anticancerígeno, antiproliferativo e inhibidor de la angiogénesis.

La solicitud de patente WO2004113281 da a conocer un método para sintetizar un compuesto representado por la siguiente fórmula química 2 que es un producto intermedio importante para sintetizar un compuesto de derivado tricíclico representado por la siguiente fórmula química 1:

15 [Fórmula química 1]

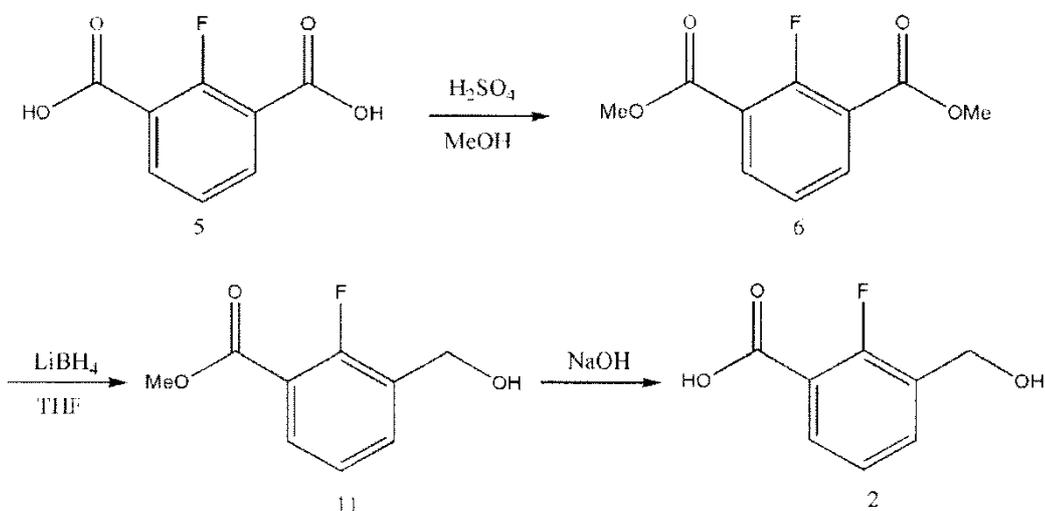


[Fórmula química 2]



20 Tal como se muestra en la siguiente fórmula de reacción 4, el compuesto de producto intermedio de fórmula química 2 se sintetiza mediante hidrólisis, tras sintetizar un compuesto de fórmula química 6, mediante esterificación de un compuesto de fórmula química 5 y metanol, y sintetizar un compuesto de fórmula química 11 con un grupo éster reducido mediante una reacción de reducción que usa borohidruro de litio ( $\text{LiBH}_4$ ) como agente reductor:

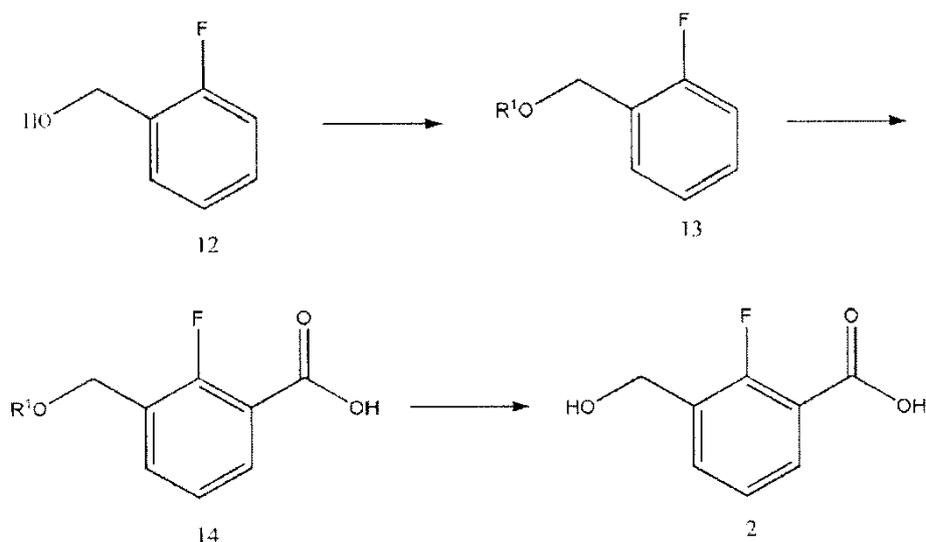
[Fórmula química 4]



Sin embargo, el método de preparación de la fórmula de reacción 4 no es adecuado para aplicarlo a la producción industrial porque este método usa borohidruro de litio ( $\text{LiBH}_4$ ) como agente reductor, que reacciona violentamente con agua provocando que se genere gas nocivo y gas inflamable, y también tiene riesgo de ignición. Adicionalmente, en el caso de usar borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) o hidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ) que se manejan más fácilmente como agente reductor, existe la limitación de que disminuye la selectividad para reducir de ese modo los dos grupos éster del compuesto de fórmula química 6. Además, el método de preparación de la fórmula de reacción 4 tiene limitaciones en cuanto a que el compuesto de fórmula química 11 se purifica usando cromatografía en columna y su rendimiento es también muy bajo, como el 58%, y cuando el compuesto de fórmula química 11 se purifica con una recristalización, no se eliminan completamente las impurezas y el compuesto de derivado tricíclico de fórmula química 1 que es el compuesto objetivo final tiene baja pureza.

Además, [European Journal of Organic Chemistry, 15, 2508(2002)] da a conocer un método para sintetizar un compuesto de producto intermedio de fórmula química 2 mediante reacción de desprotección, tras preparar una disolución añadiendo, a  $-78^\circ\text{C}$ , sec-butil-litio y N,N,N',N'',N''-pentametildietilentiamina a alcohol 2-fluorobencílico de fórmula química 13 con un grupo hidroxilo protegido y luego sintetizando un producto intermedio de fórmula química 14 añadiendo la disolución a dióxido de carbono en fase sólida, tal como se muestra en la siguiente fórmula de reacción 5:

[Fórmula de reacción 5]



(en la que,  $\text{R}^1$  es grupo metoximetilo o grupo triisopropilsililo).

Sin embargo, el método de preparación de la fórmula de reacción 5 no es preferible en un aspecto industrial porque

5 cuando el grupo hidroxilo en la fórmula química 12 se protege con grupo metoximetilo, el rendimiento es muy bajo, como el 36%, y cuando el grupo hidroxilo se protege con grupo triisopropilsililo, aumenta el rendimiento hasta el 61%, pero para la reacción de desprotección debe usarse dietileterato de trifluoruro de boro con fuerte toxicidad y corrosividad, y alto riesgo de incendio. Además, un procedimiento que usa sec-butil-litio con riesgo de ignición no es adecuado para aplicarlo a la producción industrial. Además, no hay conocimiento en cuanto a si puede o no aplicarse industrialmente un procedimiento para mantener una temperatura de reacción de -78°C para hacer avanzar la reacción y un procedimiento para añadir por goteo una disolución de -75°C a dióxido de carbono en fase sólida.

10 El procedimiento para preparar el compuesto de derivado tricíclico de fórmula química 1 a partir del compuesto de producto intermedio de fórmula química 2 se da a conocer en la patente existente (registro de patente coreana n.º 0667464). Sin embargo, este método convencional proporciona un método de cromatografía en columna como método para purificar el compuesto de producto intermedio de fórmula química 2, los productos intermedios obtenidos en cada etapa, y el compuesto de derivado tricíclico de fórmula química 1 que es el producto final. Según este método, cuando la cantidad de purificación es pequeña, puede obtenerse el compuesto con alta pureza; sin embargo, no puede purificarse una gran cantidad del compuesto y por tanto la cromatografía en columna no es industrialmente adecuada. Además, la cromatografía en columna usa una cantidad en exceso de gel de sílice caro para provocar que se produzca un desecho industrial adicional, y por tanto no es económico.

20 Por tanto, aunque los presentes inventores han estado llevando a cabo un estudio sobre un método para preparar el derivado tricíclico de fórmula química 1 con el fin de solucionar los problemas de las técnicas convencionales, los presentes inventores encontraron un método de preparación de alto rendimiento para sintetizar y purificar el compuesto de fórmula química 1 con alta pureza a partir del compuesto de producto intermedio de fórmula química 2 que se sintetizó usando un producto intermedio preparado con un nuevo método, y finalmente los inventores han completado la presente invención.

## Divulgación

### Problema técnico

25 Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar un nuevo derivado tricíclico con alta productividad y viabilidad económica.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar un compuesto de fórmula química 2 con alto rendimiento y pureza.

30 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de producto intermedio producido durante un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula química 2 con alto rendimiento y pureza.

### Solución técnica

Con el fin de lograr los objetos anteriores, la presente invención proporciona un método para preparar un derivado tricíclico con alta productividad y viabilidad económica.

35 Además, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula química 2 con alto rendimiento y pureza, incluyendo el método: introducir un grupo hidroxilo esterificando y sustituyendo el compuesto de ácido 2-fluoroisoftálico; introducir un grupo piperidilo; introducir un grupo hidroxilo mediante reacción de reducción; y entonces hidrolizar el compuesto resultante.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de producto intermedio que se produce durante un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula química 2.

### Efectos ventajosos

45 Según el método de la presente invención, es posible proporcionar un derivado tricíclico y un producto intermedio del mismo con alta productividad y viabilidad económica así como con alta pureza y rendimiento purificando un compuesto usando recristalización en lugar de métodos típicos de uso de cromatografía en columna. Además, el método de la presente invención puede usarse de manera útil para producción en masa industrial porque se usa borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio con bajo riesgo de incendio en lugar de métodos de uso típicos de borohidruro de litio que no es industrialmente aplicable debido al alto riesgo de incendio.

### Mejor modo

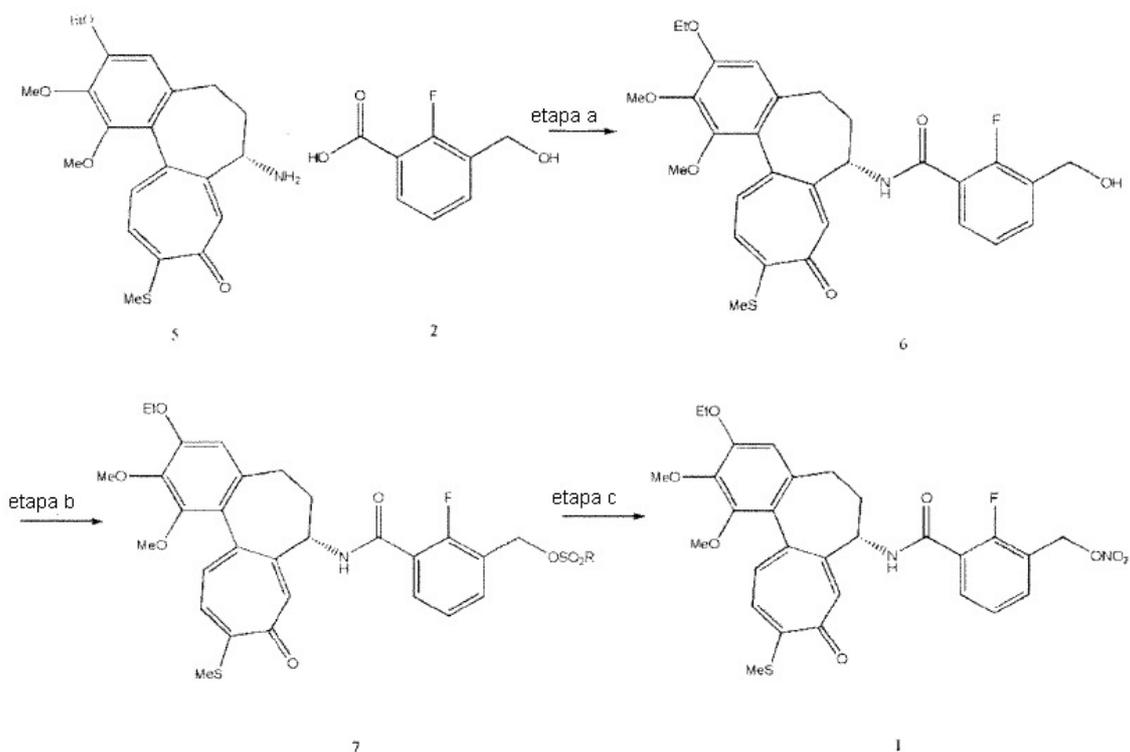
50 A continuación en el presente documento, se describirá la presente invención en más detalle. Tal como se muestra en la siguiente fórmula de reacción 1, se presenta un método para preparar un derivado tricíclico de fórmula química 1, incluyendo el método:

(etapa a) preparar un compuesto de acoplamiento de fórmula química 6 amidando un compuesto de fórmula química 5 y un compuesto de fórmula química 2;

(etapa b) introducir un grupo sulfonilo ( $-\text{SO}_2\text{R}$ ) sustituyendo un compuesto de fórmula química 6 preparado durante la etapa a con compuesto de haluro de sulfonilo ( $\text{RSO}_2\text{Y}$ ) en condiciones básicas; y

(etapa c) introducir un grupo nitro sustituyendo un compuesto de fórmula química 7 preparado durante la etapa b:

[Fórmula de reacción 1]



5

A continuación en el presente documento, se describirá más específicamente el método de preparación según la presente invención para cada etapa.

En primer lugar, la etapa a es preparar un compuesto de acoplamiento de fórmula química 6 amidando un compuesto de fórmula química 5 y un compuesto de fórmula química 2.

- 10 La amidación puede realizarse en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC). La reacción puede realizarse sin usar una base, pero se realiza generalmente usando un disolvente que no afecte de manera adversa a la amidación, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dietil éter, tolueno, dimetilformamida y similares, en presencia de una base que puede usarse para amidación, por ejemplo, piridina, trietilamina, dietilisopropilamina, N-metilmorfolina y similares. La reacción puede realizarse generalmente a de baja temperatura a alta temperatura, pero no se limita específicamente a las mismas. Preferiblemente, la reacción se realiza a temperatura ambiente.

A continuación, la etapa b es introducir grupo sulfonilo ( $-\text{SO}_2\text{R}$ ) sustituyendo un compuesto de fórmula química 6 preparado durante la etapa a con compuesto de haluro de sulfonilo ( $\text{RSO}_2\text{Y}$ ) en condiciones básicas.

- 20 La sustitución puede introducir grupo sulfonilo ( $-\text{SO}_2\text{R}$ ) disolviendo el compuesto de fórmula química 6 usando amina terciaria, tal como trietilamina, tributilamina, diisobutiletilamina, piridina y similares, como base, y luego haciendo reaccionar la disolución resultante con compuesto de haluro de sulfonilo ( $\text{RSO}_2\text{Y}$ ). En este momento, R del compuesto de haluro de sulfonilo ( $\text{RSO}_2\text{Y}$ ) es alquilo C1-C4 sustituido con halógeno o no sustituido, o fenilo sustituido con alquilo C1-C4 o no sustituido, e Y del compuesto de haluro de sulfonilo ( $\text{RSO}_2\text{Y}$ ) es flúor o cloro. El ejemplo preferible del compuesto de haluro de sulfonilo ( $\text{RSO}_2\text{Y}$ ) puede incluir cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, y similares. Pueden introducirse grupo metanosulfonilo, grupo p-toluenosulfonilo, grupo trifluorometanosulfonilo y similares mediante la reacción de sustitución. Pueden usarse diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dietil éter y similares como disolventes. La reacción puede realizarse generalmente a de baja temperatura a alta temperatura, pero no se limita específicamente a las mismas.
- 30 Preferiblemente, la reacción puede realizarse a baja temperatura o temperatura ambiente.

A continuación, la etapa c es introducir un grupo nitro sustituyendo el compuesto de fórmula química 7 preparado durante la etapa b.

5 La sustitución puede realizarse en presencia de un disolvente que no afecte de manera adversa a la reacción, por ejemplo, cloroformo, disolución acuosa de acetonitrilo, diclorometano o similares, usando nitrato de plata ( $\text{AgNO}_3$ ), nitrato de t-butilamonio ( $\text{Bu}_4\text{NNO}_3$ ), y similares. La reacción puede realizarse generalmente a de baja temperatura a alta temperatura, pero no se limita específicamente a las mismas. Preferiblemente, la reacción puede realizarse en el intervalo de temperatura de  $40^\circ\text{C}$  a  $60^\circ\text{C}$ .

10 El método de preparación puede incluir además purificar los compuestos preparados durante las etapas respectivas mediante recristalización. El método de preparación según la presente invención permite que se potencien el rendimiento y la pureza del compuesto así como la productividad y la viabilidad económica purificando un compuesto mediante recristalización, que difiere de los métodos de cromatografía en columna típicos que usan gel de sílice. En este momento, es preferible que la temperatura de recristalización esté en el intervalo de  $0^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$ . Un disolvente usado para la recristalización en cada etapa es tal como sigue.

15 La etapa b puede usar un compuesto obtenido purificando el compuesto de fórmula química 6, que se prepara durante la etapa a, mediante recristalización. Para la recristalización, pueden usarse metanol, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, o una mezcla de los mismos como disolvente de recristalización, y puede usarse preferiblemente una mezcla de disolventes de acetonitrilo y acetato de etilo.

20 Además, la etapa c puede usar un compuesto obtenido purificando el compuesto de fórmula química 7, que se prepara durante la etapa b, mediante recristalización. Para la recristalización, pueden usarse acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno y similares como disolvente de recristalización, y puede usarse preferiblemente acetonitrilo.

Además, el compuesto de fórmula química 1 preparado durante la etapa c puede purificarse con la recristalización. Para la recristalización, puede usarse una mezcla de disolventes de metanol y etanol como disolvente de recristalización.

25 La presente invención, tal como se muestra en la siguiente fórmula de reacción 2, proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula química 2, incluyendo el método:

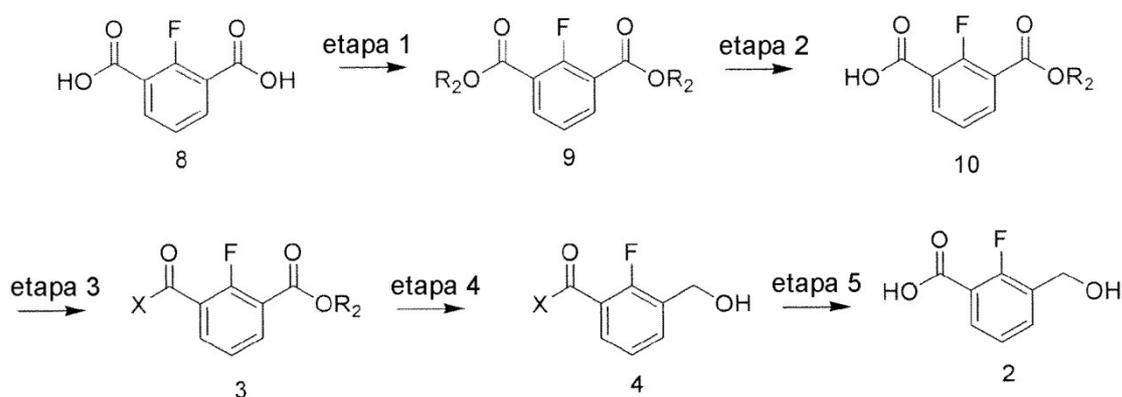
(etapa 1) esterificar un compuesto del ácido 2-fluoroisoftálico de fórmula química 8 y alcohol;

(etapa 2) preparar un compuesto de fórmula química 10 hidrolizando un compuesto de fórmula química 9 preparado durante la etapa 1;

30 (etapa 3) preparar un compuesto de fórmula química 3 amidando el compuesto de fórmula química 10 preparado durante la etapa 2 con un compuesto de amina;

(etapa 4) preparar un compuesto de fórmula química 4 reduciendo el compuesto de fórmula química 3 preparado durante la etapa 3; y

(etapa 5) hidrolizar el compuesto de fórmula química 4 preparado durante la etapa 4:



35 (en la que, R<sup>2</sup> es alquilo de cadena lineal o ramificada C1-C8, y X es un grupo cicloamino C4-C6, o un grupo mono o dialquilamino sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificada C1-C4).

A continuación en el presente documento, se describirá en más detalle el método de preparación según la presente invención.

En primer lugar, la etapa 1 es esterificar el compuesto de ácido 2-fluoroisoftálico de fórmula química 8 y alcohol.

La esterificación puede realizarse haciendo reaccionar un compuesto con alcohol en presencia de un catalizador de ácido. Además, puede usarse preferiblemente alcohol de cadena lineal o ramificada C1-C8 como el alcohol, y pueden usarse más preferiblemente, metanol, etanol, propanol, butanol, y similares.

5 A continuación, la etapa 2 es preparar un compuesto de fórmula química 10 hidrolizando el compuesto de fórmula química 9 preparado durante la etapa 1.

10 La hidrólisis puede realizarse disolviendo el compuesto de fórmula química 9 en un disolvente, y haciendo reaccionar la disolución resultante con una base. El disolvente puede incluir metanol, etanol, acetona, y similares, y puede usarse de manera preferible metanol. La base puede incluir hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares, y puede usarse preferiblemente hidróxido de potasio. La reacción puede realizarse generalmente a de baja temperatura a alta temperatura, pero no se limita específicamente a las mismas. Es preferible que la reacción se realice a temperatura ambiente durante de 30 a 50 horas.

15 La técnica anterior para preparar el compuesto de fórmula química 10 (J. Amer. Chem. Soc., 65, 2308) puede preparar el compuesto de fórmula química 10 con un rendimiento del 40 al 47% hidrolizando con hidróxido de litio o monoesterificando el compuesto de fórmula química 8; sin embargo, el método de preparación según la presente invención puede preparar el compuesto de fórmula química 10 con alto rendimiento, es decir, el 75%.

A continuación, la etapa 3 es preparar el compuesto de fórmula química 3 amidando el compuesto de fórmula química 10 preparado durante la etapa 2 con un compuesto de amina.

20 Un método de acoplamiento para formar enlaces amida haciendo reaccionar el compuesto de ácido de fórmula química 10 con un compuesto de amina puede incluir un método de ácido-haluro, un método de compuesto activo-éster, un método de anhídrido mixto, y similares, y puede usarse preferiblemente el método de anhídrido mixto. En el caso de usar el método de anhídrido mixto, puede aumentarse el rendimiento a la vez que se suprime una reacción secundaria al mínimo. El compuesto de amina puede ser preferiblemente cicloamina C4-C6 o mono o dialquilamina sustituida con alquilo de cadena lineal o ramificada C1-C4. La cicloamina puede ser más preferiblemente piperidina o pirrolidina, y la alquilamina puede ser más preferiblemente dimetilamina o dietilamina.

25 La amidación puede realizarse sin una base, pero puede realizarse generalmente en presencia de una base que puede usarse para la amidación, por ejemplo, piridina, trietilamina, dietilisopropilamina, N-metilmorfolina, y similares, usando un disolvente que no afecte de manera adversa a la amidación, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dietil éter, tolueno, dimetilformamida y similares. La reacción puede realizarse generalmente a de baja temperatura a alta temperatura, pero no se limita a las mismas. Preferiblemente, la reacción puede realizarse a temperatura ambiente.

30 A continuación, la etapa 4 es preparar un compuesto de fórmula química 4 reduciendo el compuesto de fórmula química 3 preparado durante la etapa 3.

La reducción puede realizarse disolviendo el compuesto de fórmula química 3 en un disolvente, añadiendo por goteo un agente reductor, y sometiendo a reflujo y agitando la disolución resultante durante de 1 a 3 horas.

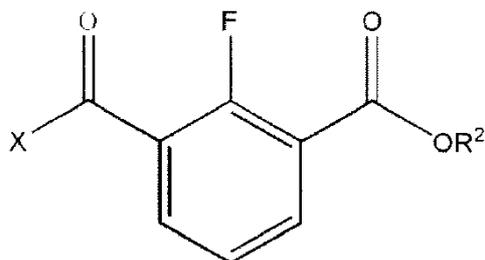
35 El agente reductor puede ser borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) o hidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ), y puede usarse preferiblemente borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ).

40 Según un método convencional para preparar un compuesto de producto intermedio de fórmula química 2 dado a conocer en el registro de patente coreana n.º 0667464, se usa borohidruro de litio ( $\text{LiBH}_4$ ) como agente reductor con el fin de reducir el grupo éster, pero el borohidruro de litio ( $\text{LiBH}_4$ ) reacciona violentamente con agua provocando que se genere gas nocivo y gas inflamable, y también tiene un riesgo de ignición. Por tanto, el método convencional no es adecuado para aplicarlo a producción industrial. Además, incluso en el caso de usar borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) o hidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ) que se manejan más fácilmente como agente reductor, existe también la desventaja de que disminuye la selectividad para reducir de ese modo los dos grupos éster del compuesto de fórmula química 6. Sin embargo, puesto que el método de preparación según la presente invención usa borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) o hidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ) que tienen un bajo riesgo de incendio o explosión en comparación con borohidruro de litio, el método de la invención puede aplicarse adecuadamente a la producción en masa industrial y también mejora el rendimiento. Además, el método de la invención puede superar también la desventaja de la baja selectividad producida al usar el agente reductor descrito anteriormente porque los enlaces amida se forman amidando el compuesto de fórmula química 10 y piperidina en la etapa 3.

50 A continuación, la etapa 5 es hidrolizar el compuesto de fórmula química 4 preparado durante la etapa 4. La hidrólisis puede realizarse sometiendo a reflujo y agitando durante de 30 a 50 horas en presencia de una base. Pueden usarse hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, y similares como base.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula química 3 que es un producto intermedio producido durante la preparación del compuesto de fórmula química 2:

55 [Fórmula química 3]



en la que,

R<sup>2</sup> es alquilo de cadena lineal o ramificada C1-C8; y

5 X es grupo cicloamino C4-C6, o grupo mono o dialquilamino sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificada C1-C4,

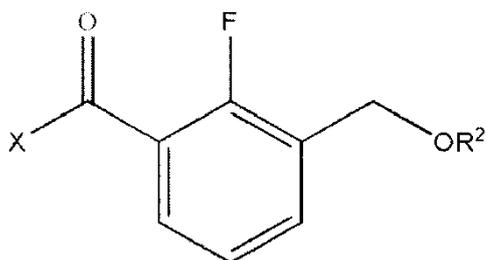
preferiblemente,

R<sup>2</sup> es metilo, etilo, propilo o butilo,

X es grupo piperidilo, grupo pirrolidinilo, grupo dimetilamino o grupo dietilamino.

10 La presente invención también proporciona un compuesto de la siguiente fórmula química 4 que es un producto intermedio producido durante la preparación del compuesto de fórmula química 2:

[Fórmula química 4]



(en la que,

R<sup>2</sup> y X son los mismos tal como se definieron en la fórmula química 3).

15 Además, la presente invención, tal como se muestra en la siguiente fórmula de reacción 3, proporciona un método para preparar un derivado tricíclico de fórmula química 1, incluyendo el método:

(etapa A) esterificar un compuesto de ácido 2-fluoroisoftálico de fórmula química 8 y alcohol;

(etapa B) preparar un compuesto de fórmula química 10 hidrolizando el compuesto de fórmula química 9 preparado durante la etapa A;

20 (etapa C) preparar un compuesto de fórmula química 3 amidando el compuesto de fórmula química 10 preparado durante la etapa B con un compuesto de amina;

(etapa D) preparar un compuesto de fórmula química 4 reduciendo el compuesto de fórmula química 3 preparado durante la etapa C;

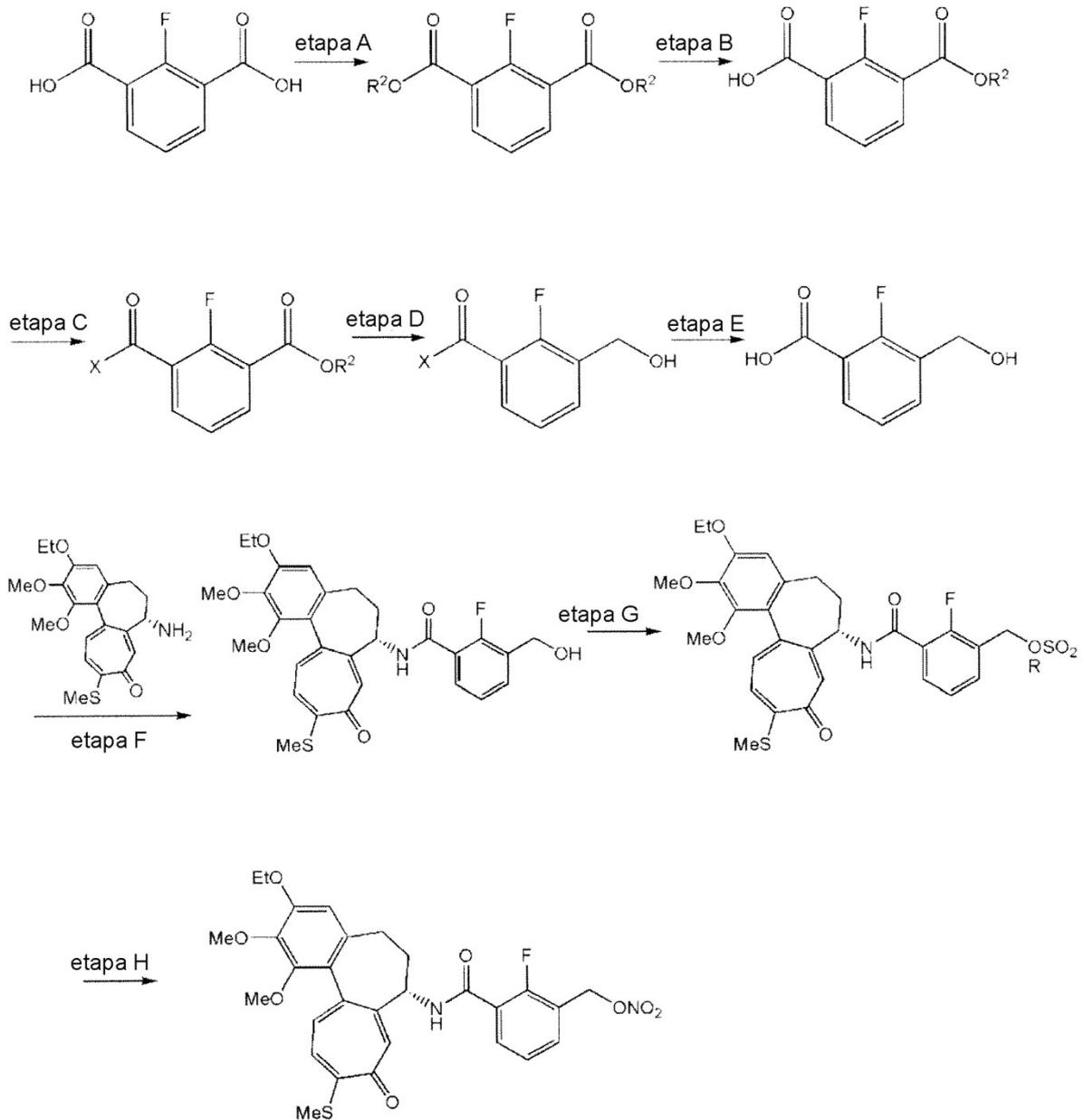
(etapa E) hidrolizar el compuesto de fórmula química 4 preparado durante la etapa D;

25 (etapa F) preparar un compuesto de acoplamiento de fórmula química 6 amidando el compuesto de fórmula química 2 y el compuesto de fórmula química 5 preparado durante la etapa E;

(etapa G) introducir un grupo sulfonilo (-SO<sub>2</sub>R) sustituyendo el compuesto de fórmula química 6 preparado durante la etapa F en condiciones básicas; y

(etapa H) introducir un grupo nitro sustituyendo el compuesto de fórmula química 7 preparado durante la etapa G:

[Fórmula de reacción 3]



(en la que,

$R^2$  es alquilo de cadena lineal o ramificada C1-C8;

5 X es grupo cicloamino C4-C6, o grupo mono o dialquilamino sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificada C1-C4;

R es alquilo C1-C4 sustituido con halógeno o no sustituido, o fenilo sustituido con alquilo C1-C4 o no sustituido.

La etapa A a la etapa E pueden realizarse con el mismo método que el de la etapa 1 a la etapa 5 de la fórmula de reacción 1, y de la etapa F a la etapa H pueden realizarse con el mismo método que el de la etapa a a la etapa c de la fórmula de reacción 2.

10

**Modo para realizar la invención**

A continuación en el presente documento, se describirá la presente invención en más detalle.

<Ejemplo 1> Preparación de ácido 2-fluoro-3-(hidroximetil)benzoico

Etapa 1: Preparación de 2-fluoroisofталato de dimetilo

5 Se disolvieron 430 g (2,34 mol) de ácido 2-fluoroisofталico en 4,3 l de metanol; se añadió por goteo ácido sulfúrico con cantidad catalítica; y luego se sometió a reflujo y agitó la disolución resultante. Se añadieron 860 ml de una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada a la mezcla de reacción terminada, y luego se destiló a presión reducida con metanol. Se añadieron 860 ml de agua destilada y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y luego se secó para obtener 471 g de 2-fluoroisofталato de dimetilo en una fase sólida blanca.

Rendimiento: el 95,0%

10 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,10-8,06 (m, 2H), 7,43 (t, 1H, J=8,0 Hz), 3,86(s, 6H)

Etapa 2: Preparación de ácido 2-fluoro-3-(metoxicarbonil)benzoico

15 Se disolvieron 471 g (2,22 mol, 1,0 eq.) de 2-fluoroisofталato de dimetilo obtenido de la etapa 1 en 4 l de metanol, y luego se añadieron por goteo al mismo 143 g (2,55 mol, 1,15 eq.) de hidróxido de potasio que se disolvieron en 1 l de metanol a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 40 horas a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción, se destiló el metanol a presión reducida, se añadieron 2,5 l de agua destilada, y luego se lavó la mezcla resultante con 1,0 l de acetato de etilo. Se enfrió la fase acuosa obtenida hasta 0°C, y luego se añadieron lentamente 318 ml de ácido clorhídrico. Se agitó durante 2 horas a 0°C; se filtraron los cristales producidos; se lavaron con agua; y luego se secaron para obtener 330 g de ácido 2-fluoro-3-(metoxicarbonil)benzoico en una fase sólida blanca.

20 Rendimiento: el 75,0%

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,10-8,04(m, 2H), 7,41(t, 1H, J=8,0 Hz), 3,87(s, 3H)

Etapa 3: Preparación de 2-fluoro-3-(piperidin-1-carbonil)benzoato de metilo

25 Se añadieron 162 ml (1,47 mol, 1,05 eq.) de N-metilmorfolina a la disolución mixta de 278 g (1,4 mol, 1,0 eq.) de ácido 2-fluoro-3-(metoxicarbonil)benzoico obtenido de la etapa 2 y 2,7 l de diclorometano, y luego se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se añadieron lentamente 191 ml (1,47 mol, 1,05 eq.) de clorocromato de isobutilo, y luego se agitó durante 1 hora a 0°C. Se añadieron lentamente 139 ml (1,4 mol, 1,0 eq.) de piperidina, y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción, se lavó la disolución de reacción con 560 ml de una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada, 560 ml de una disolución acuosa de cloruro de amonio saturada y 1 l de agua destilada en ese orden. Se deshidrató la fase orgánica obtenida con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para obtener 371 g de 2-fluoro-3-(piperidin-1-carbonil)benzoato de metilo en fase oleosa de color amarillo rojizo.

Rendimiento: el 99%

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,92(td, 1H, J=7,6 Hz, J=1,6 Hz), 7,64-7,60(m, 1H), 7,38(t, 1H, J=7,6 Hz), 3,85(s, 3H), 3,60(a, 2H), 3,14(a, 2H), 1,16-1,40(m, 6H)

35 Etapa 4: Preparación de (2-fluoro-3-(hidroximetilfenil)(piperidin-1-il)metanona

40 Se disolvieron 1,73 g (6,52 mmol, 1,0 eq.) de 2-fluoro-3-(piperidin-1-carbonil)benzoato obtenido de la etapa 3 en 17 ml de tetrahidrofurano, y luego se añadieron por goteo 987 mg (26,1 mmol, 4,0 eq.) de borohidruro de sodio que se disolvieron en 4,3 ml de agua destilada. Se sometió a reflujo y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, luego se añadió ácido clorhídrico para acidificar la disolución (pH ~2,0), y luego se extrajo la disolución con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de bicarbonato de sodio diluida, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro; y luego se concentró a presión reducida. Se añadieron 8 ml de acetato de etilo al compuesto obtenido en una fase sólida blanca, y luego se sometió a reflujo y se agitó durante 30 minutos. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró el sólido resultante y luego se secó para obtener 1,33 g de (2-fluoro-3-(hidroximetilfenil)(piperidin-1-il)metanona.

45 Rendimiento: el 94,4%

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,56-7,50(m, 1H), 7,27-7,22(m, 2H), 5,36(t, 1H, J=6,0 Hz), 4,56(d, 2H, J=6,0 Hz), 3,60 (a, 2H), 3,17-3,15(m, 2H), 1,60-1,39(m, 6H)

Etapa 5: Preparación de ácido 2-fluoro-3-(hidroximetil)benzoico

50 Se añadieron 37,1 g (0,927 mol, 5,0 eq.) de hidróxido de sodio a la mezcla de 44,0 g (0,185 mol) de (2-fluoro-3-(hidroximetil-fenil)(piperidin-1-il)metanona y 220 ml de agua destilada, y luego se sometió a reflujo y se agitó durante 40 horas. Tras finalizar la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se lavó la fase

acuosa con diclorometano; se enfrió hasta 0°C; y luego se añadió ácido clorhídrico para acidificar (pH=2,0). Se extrajo con acetato de etilo; se deshidrató la fase orgánica obtenida con sulfato de magnesio anhidro; se filtró; y luego se concentró para obtener 29,5 g de ácido 2-fluoro-3-(hidroximetil)benzoico en una fase sólida blanca.

Rendimiento: el 93,6%

5 1H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,74 (t, 1H, J=3,2 Hz), 7,68 (t, 1H, J=3,2 Hz), 7,27(t, 1H, J=3,2 Hz), 4,57(s, 2H)

<Ejemplo 2> Preparación de N-3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il)-2-fluoro-3-nitrooximetilbenzamida

Etapa a: Preparación de N-3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il)-2-fluoro-3-hidroximetilbenzamida

10 Se disolvieron 163 g (421 mmol, 1,0 eq.) de (7S)-7-amino-3-etoxi-1,2,-dimetoxi-10-metilsulfanil-6,7-dihidro-5H-benzo[a]heptalen-9-ona en 1,4 l de diclorometano, y luego se añadieron 105 g (547 mmol, 1,3 eq.) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 5,7 g (42,1 mmol, 0,1 eq.) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol. Se añadieron 93,6 g (54,7 mmol, 1,3 eq.) de ácido 2-fluoro-3-(hidroximetil)benzoico y luego se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción, se lavó la mezcla de reacción con agua purificada; se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro; y luego se concentró a presión reducida para obtener un producto en una fase sólida amarilla. Se añadió la disolución mixta de 300 ml de acetonitrilo y 250 ml de acetato de etilo al producto obtenido, y luego se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 2 horas a 0°C. Se filtró el sólido resultante, se lavó con acetato de etilo y luego se secó para obtener 211 g de N-(3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il)-2-fluoro-3-hidroximetilbenzamida en una fase sólida amarilla.

20 Rendimiento: el 92,9%

Pureza (mediante HPLC): el 98,4%

1H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,12(d, 1H, J=7,6 Hz), 7,58(t, 1H, J=7,2 Hz), 7,38(t, 1H, J=7,2 Hz), 7,30-7,17(m, 4H), 6,80(s, 1H), 5,41(t, 1H, J=5,6 Hz), 4,59(d, 2H, J=5,6 Hz), 4,56-4,50(m, 1H), 4,17-4,08(m, 2H), 3,82(s, 3H), 3,59(s, 3H), 2,67-2,60(m, 1H), 2,42(s, 3H), 2,29-1,97(m, 3H), 1,38(t, 3H, J=6,8 Hz).

25 Etapa b: Preparación de éster 3-(3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidrobenzo[a]heptalen-7-il-carbamoi)-2-fluoro-bencílico del ácido metanosulfónico

30 Se enfrió hasta 0°C la mezcla de 500 ml de diclorometano y 50 g (92,7 mmol, 1,0 eq.) de N-(3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il)-2-fluoro-3-hidroximetilbenzamida obtenida durante la etapa a en el ejemplo 2, y luego se añadieron 20,6 ml (148 mmol, 1,6 eq.) de trietilamina a la mezcla. Se añadieron por goteo 10,7 ml (139 mmol, 1,5 eq.) de cloruro de metanosulfonilo a la mezcla de reacción, y luego se agitó durante 30 minutos a 0°C. Tras finalizar la reacción, se lavó la mezcla de reacción con 300 ml de agua purificada, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida para obtener de ese modo un producto en fase sólida amarilla. Se añadieron 100 ml de acetonitrilo al producto obtenido, y luego se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego durante 2 horas a 0°C. Se filtró el sólido resultante y se secó para obtener 51,4 g de éster 3-(3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoi)-2-fluoro-bencílico en una fase sólida amarilla.

Rendimiento: el 89,8%

Pureza (mediante HPLC): el 96,7%

40 1H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,24 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,68(t, 1H, J=7,2 Hz), 7,57(t, 1H, J=7,2 Hz), 7,36-7,16(m, 4H), 6,81(s, 1H), 5,35(s, 2H), 4,56-4,50(m, 1H), 4,14-4,09(m, 2H), 3,82(s, 3H), 3,59(s, 3H), 3,29(s, 3H), 2,66-2,61(m, 1H), 2,42(s, 3H), 2,30-1,97(m, 3H), 1,38(t, 3H, J=6,8 Hz)

Etapa c: Preparación de N-(3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il)-2-fluoro-3-nitrooximetilbenzamida

45 Se añadieron 68,8 g (405 mmol, 4,5 eq.) de nitrato de plata a la mezcla de 500 ml de acetonitrilo y 55,6 g (90,1 mmol, 1,0 eq.) de éster 3-(3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il-carbamoi)-2-fluoro-bencílico obtenido de la etapa b del ejemplo 2, y luego se agitó durante 18 horas a 50°C. Tras finalizar la reacción, se añadió agua purificada y luego se extrajo la mezcla con diclorometano. Se deshidrató la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró sobre un lecho de gel de sílice y luego se concentró a presión reducida para obtener un producto. Se añadieron metanol y etanol al producto obtenido, y luego se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego durante 1 hora a 0°C. Se filtró el sólido resultante y luego se secó para obtener 38,8 g de N-(3-etoxi-1,2-dimetoxi-10-metilsulfanil-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidro-benzo[a]heptalen-7-il)-2-fluoro-3-nitrooximetilbenzamida en una fase sólida amarilla.

Rendimiento: el 73,7%

Pureza (mediante HPLC): el 99,8%

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,24 (d, 1H, J=6,0 Hz), 7,71-7,56(m, 2H), 7,36-7,16(m, 4H), 6,81(s, 1H), 5,69(s, 2H), 4,56-4,50(m, 1H), 4,15-4,09(m, 2H), 3,82(s, 3H), 3,59(s, 3H), 2,66-2,61(m, 1H), 2,42(s, 3H), 2,28-1,97(m, 3H), 1,38(t, 3H, J=6,8 Hz)

5 **Aplicabilidad industrial**

La presente invención, que se refiere a un método para preparar un producto intermedio de derivado tricíclico con alto rendimiento y pureza, y a un método para preparar un derivado tricíclico usando el producto intermedio, puede proporcionar derivado tricíclico con alta pureza y rendimiento así como con alta productividad y viabilidad económica en comparación con los métodos típicos, y también puede usarse de manera útil para producción industrial en masa.

10 Por tanto, la presente invención es industrialmente aplicable.

## REIVINDICACIONES

1. Método para preparar un compuesto de fórmula química 2, tal como se muestra en la siguiente fórmula de reacción 2, comprendiendo el método:

(etapa 1) esterificar un compuesto de ácido 2-fluoroisoftálico de fórmula química 8 y alcohol;

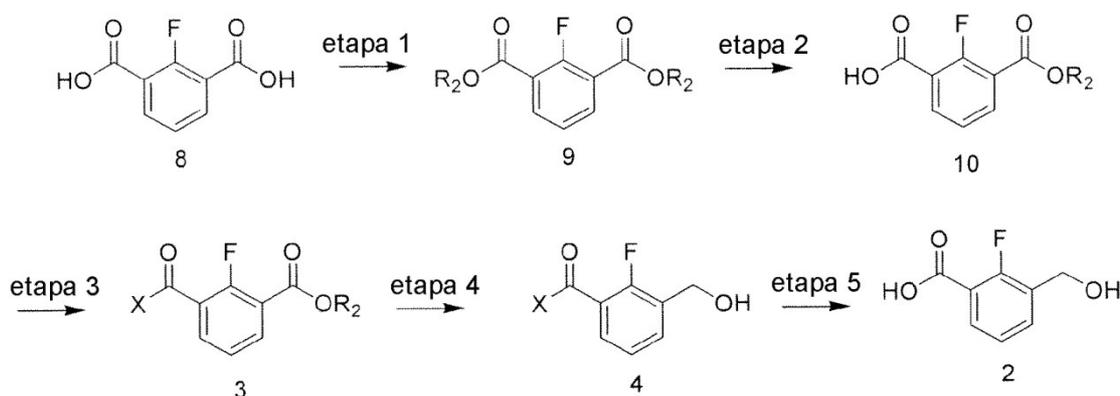
- 5 (etapa 2) preparar un compuesto de fórmula química 10 hidrolizando el compuesto de fórmula química 9 preparado durante la etapa 1;

(etapa 3) preparar un compuesto de fórmula química 3 amidando el compuesto de fórmula química 10 preparado durante la etapa 2 con un compuesto de amina;

- 10 (etapa 4) preparar un compuesto de fórmula química 4 reduciendo el compuesto de fórmula química 3 preparado durante la etapa 3; y

(etapa 5) hidrolizar el compuesto de fórmula química 4 preparado durante la etapa 4:

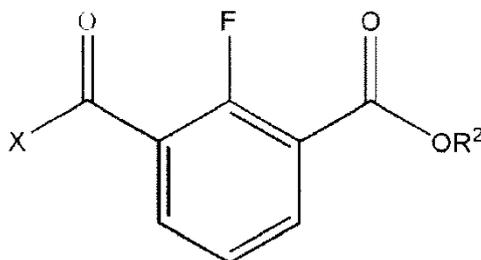
[Fórmula de reacción 2]



en la que

- 15 R<sup>2</sup> es alquilo de cadena lineal o ramificada C1-C8, y X es grupo cicloamino C4-C6, o grupo mono o dialquilamino sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificada C1-C4.
2. Método según la reivindicación 1, en el que el alcohol de la etapa 1 es alcohol de cadena lineal o ramificada C1-C8.
3. Método según la reivindicación 1, en el que la amidación de la etapa 3 usa un método de anhídrido mixto.
- 20 4. Método según la reivindicación 1, en el que el compuesto de amina de la etapa 3 es cicloamina C4-C6, o mono o dialquilamina sustituida con alquilo de cadena lineal o ramificada C1-C4.
5. Método según la reivindicación 4, en el que la cicloamina es piperidina o pirrolidina y la alquilamina es dimetilamina o dietilamina.
- 25 6. Método según la reivindicación 1, en el que la reducción de la etapa 4 usa borohidruro de sodio (NaBH<sub>4</sub>) o hidruro de litio y aluminio (LiAlH<sub>4</sub>) como agente reductor.
7. Método según la reivindicación 1, en el que la etapa 5 usa un compuesto obtenido purificando el compuesto de fórmula química 4 preparado durante la etapa 4, mediante recrystalización.
8. Método según la reivindicación 7, en el que la recrystalización usa uno seleccionado del grupo que consiste en dietil éter, tetrahidrofurano y acetato de etilo como disolvente de recrystalización.
- 30 9. Compuesto de la siguiente fórmula química 3 que es un producto intermedio producido en la preparación del compuesto de fórmula química 2:

[Fórmula química 3]

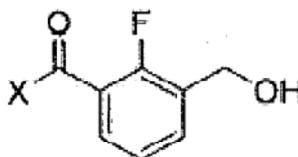


en la que

R<sup>2</sup> es alquilo de cadena lineal o ramificada C1-C8; y X es grupo cicloamino C4-C6, o grupo mono o dialquilamino sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificada C1-C4.

- 5 10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que el R<sup>2</sup> es metilo, etilo, propilo o butilo; y X es grupo piperidilo, grupo pirrolidilo, grupo dimetilamino o grupo dietilamino.
11. Compuesto de la siguiente fórmula química 4 que es un producto intermedio producido en la preparación del compuesto de fórmula química 2:

[Fórmula química 4]



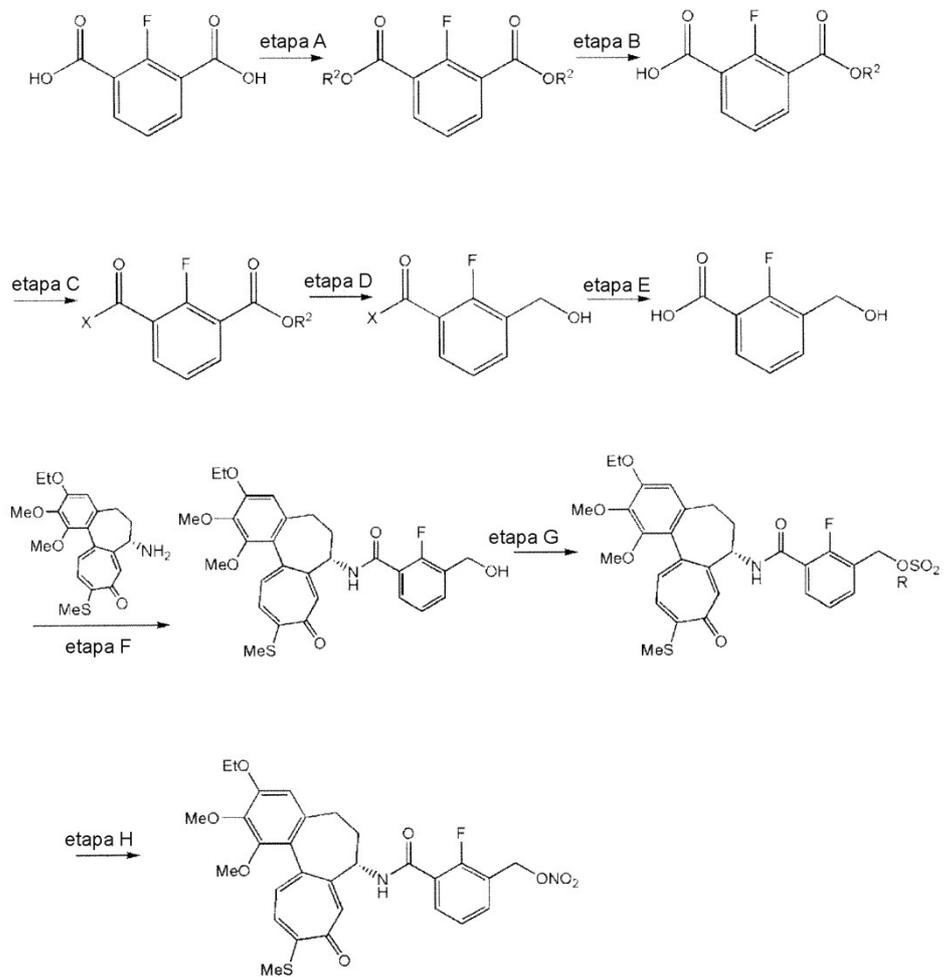
10

en la que

X es el mismo que se definió en la fórmula química 3 de la reivindicación 9.

12. Método según la reivindicación 1, tal como se muestra en la siguiente fórmula de reacción 3, que comprende además las etapas:
- 15 (etapa F) preparar un compuesto de acoplamiento de fórmula química 6 amidando el compuesto de fórmula química 5 y el compuesto de fórmula química 2 preparados durante la etapa E;
- (etapa G) introducir un grupo sulfonilo (-SO<sub>2</sub>R) sustituyendo el compuesto de fórmula química 6 preparado durante la etapa F en condiciones básicas; y
- 20 (etapa H) introducir un grupo nitro sustituyendo el compuesto de fórmula química 7 preparado durante la etapa G:

[Fórmula química 3]



en la que

$R^2$  es alquilo de cadena lineal o ramificada C1-C8; X es grupo cicloamino C4-C6, o grupo mono o dialquilamino sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificada C1-C4; y R es alquilo C1-C4 sustituido con halógeno o no sustituido, o fenilo sustituido con alquilo C1-C4 o no sustituido.