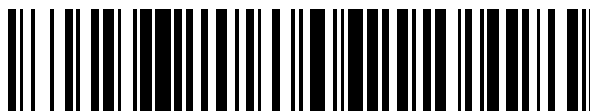


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 856**

51 Int. Cl.:

C07D 209/14 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2014 PCT/IN2014/000109**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15083179**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2014 E 14725245 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 3077375**

54 Título: **Procedimiento para la producción a gran escala de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato**

30 Prioridad:

02.12.2013 IN 5537CH2013

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

24.10.2017

73 Titular/es:

**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
Serene Chambers, Road - 5, Avenue - 7,
Banjara Hills
Hyderabad - 500034 Andhra Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

**NIROGI, RAMAKRISHNA;
KAMBHAMPATI, RAMA SASTRI;
SHINDE, ANIL KARBHARI y
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 638 856 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción a gran escala de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato

Campo de la invención

- 5 La presente invención comprende un procedimiento para la síntesis de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato, que es adecuado para adaptación a la fabricación a gran escala.

Antecedentes de la invención

- 10 El receptor 5-HT₆ es uno de los objetivos terapéuticos potenciales para el desarrollo de potenciadores cognitivos. El receptor 5-HT₆ está localizado exclusivamente en el sistema nervioso central, en áreas importantes para el aprendizaje y la memoria. En los últimos años varios estudios han demostrado que los antagonistas del receptor 5-HT₆ muestran un efecto beneficioso sobre la cognición en varios modelos de animales. Varios antagonistas de 5-HT₆ avanzaron a la clínica.

- 15 Dimesilato de 1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato es un agente farmacéutico prometedor, que es un antagonista selectivo del receptor 5-HT₆ destinado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de la memoria y la cognición como Hiperactividad deficiente en atención, Parkinson y Esquizofrenia.

- 20 Actualmente el dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazin-1-yl)metil]-1H-indol monohidrato está siendo sometido a ensayos clínicos diseñados para confirmar su eficiencia. La demanda por dimesilato 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato como una sustancia fármaco ha aumentado sustancialmente con el advenimiento de sus pruebas clínicas. Se proyecta la necesidad futura de cantidades mucho más grandes debido a la comercialización de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato.

- 25 Para la persona experta en la técnica, es un hecho bien conocido que diferentes parámetros cambiarán durante la fabricación de un compuesto a gran escala cuando se comparan con los procedimientos sintéticos seguidos en el laboratorio. Por lo tanto, es necesario establecer y optimizar el procedimiento de fabricación a gran escala. Se divulgaron 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol y sus sales aceptables farmacéuticamente, y su síntesis por Ramakrishna et al. en el documento WO 2004/048330. El procedimiento para la preparación de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato divulgado aquí, se probó que era insatisfactorio para la adaptación a la fabricación a gran escala. Por lo tanto se hizo altamente deseable establecer el procedimiento de fabricación de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato. Por lo tanto, se estableció y se optimizó el procedimiento de fabricación de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato, que es susceptible a la síntesis a gran escala de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato.
- 35

Resumen de la invención

El principal objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento de fabricación bien optimizado, a gran escala para dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato.

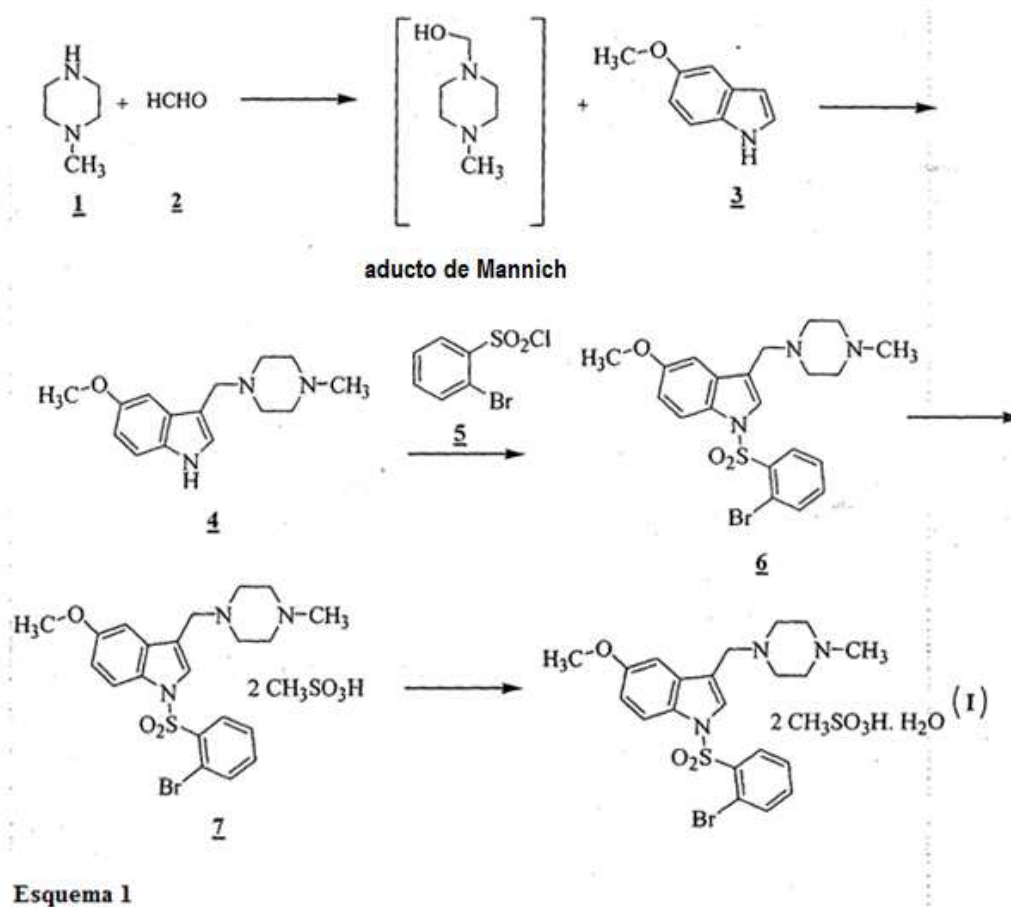
- 40 Otro objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento para obtener monohidrato de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-insol sustancialmente puro.

Otro objetivo de esta invención es mostrar la compatibilidad del procedimiento para producir dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato en una gran escala que usa un equipo de procedimiento químico a gran escala.

- 45 Aún otro objetivo de esta invención es proporcionar un procedimiento comercial para la producción de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato a gran escala.

Descripción detallada de la invención

- 50 El procedimiento de fabricación a gran escala para preparación de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de fórmula (I) de la presente invención es ilustrado por el Esquema-1 como se da abajo:



Paso 1 (i): Convertir 1-Metilpiperazina de la fórmula 1 en la presencia de ácido acético y formaldehído acuoso de la fórmula 2 para obtener el aducto de Mannich. La temperatura de reacción puede variar de 15 °C a 35 °C y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 30 °C. La duración de la reacción puede variar de 1.5 horas a 2.5 horas, preferiblemente por un periodo de 2 horas.

Paso (ii): Hacer reaccionar el aducto de Mannich, como se obtuvo anteriormente, con 5-metoxiindol de la fórmula 3 en la presencia en metanol para obtener la base técnica de Mannich, 5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol de la fórmula 4. La temperatura de reacción puede variar de 15 °C to 40 °C y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 35 °C. La duración de la reacción puede variar de 2.5 horas a 3.5 horas, preferiblemente por un periodo de 3 horas.

Paso (iii): Se cristalizó la anterior base de Mannich técnica obtenida, 5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol de la fórmula 4 en tolueno mediante calentamiento de la solución a 85 °C - 95 °C por un periodo de 1 horas, seguido por el enfriamiento de la solución a 10 °C - 15 °C por un periodo de 3 horas.

Paso (iv): El 5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol cristalizado obtenido anteriormente de la fórmula 4 se recrystalizó en tolueno mediante calentamiento de la solución a 95 °C - 105 °C por un periodo de 2 horas, seguido por el enfriamiento de la solución a 10 °C - 15 °C por el periodo de 3 horas.

Paso (v): hacer reaccionar el 5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol cristalino obtenido anteriormente de la fórmula 4 con cloruro de 2-bromobenzenosulfonilo de la fórmula 5 en tetrahidrofurano en la presencia de hidróxido de potasio para obtener 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol de la fórmula 6. La temperatura de reacción puede variar de 20 °C a 40 °C y preferiblemente a una temperatura que varía desde 25 °C a 35 °C. La duración de la reacción puede variar de 3.5 horas a 4.5 horas, preferiblemente por un periodo de 4 horas.

Paso (vi): Convertir el 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol obtenido anteriormente de la fórmula 6 en la presencia de etanol y ácido metansulfónico a dimetilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol de la fórmula 7. La temperatura de reacción

puede variar de 15 °C a 35 °C y preferiblemente a una temperatura que varía desde 25 °C a 30 °C. La duración de la reacción puede variar de 18 horas a 22 horas, preferiblemente por un periodo de 24 horas.

5 Paso (vii): convertir el dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol obtenido anteriormente de la fórmula 7 en la presencia de etanol acuoso y pasta de carbono para obtener dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de la fórmula (I). La temperatura de reacción puede variar de 75 °C to 85 °C y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 75 °C a 80 °C. La duración de la reacción puede variar de 0.5 horas a 1.5 horas, preferiblemente por un periodo de 45 minutos.

10 los detalles de la invención se dan en el ejemplo proporcionado abajo. Se llevaron a cabo las operaciones del procedimiento completo bajo una capa de nitrógeno:

Ejemplo 1: preparación de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato

Paso (i) & (ii): preparación de 5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol

Paso (i):

15 Se cargó en el reactor 1-Metilpiperazina (15 Kg, 0.15 Kg Mol). Se enfrió la masa a 5 °C - 10 °C. Se añadió agua desmineralizada (12 Kg) a la anterior masa lentamente, manteniendo la temperatura de la masa a 10 °C - 20 °C, durante un periodo de 30 minutos. Después se añadió ácido acético (6.16 Kg, 0.103 Kg Mol) a la anterior masa en 20 minutos, manteniendo la temperatura de la masa a 10 °C - 20 °C. Se agitó la masa adicionalmente por otros 15 - 20 minutos a 10 °C - 20 °C y se añadió la solución de formaldehído (15.67 Kg, 30 % p/v, 0.1567 Kg Mol) en 60 minutos manteniendo la temperatura de la masa a 15 °C - 20 °C. Se agitó la masa de reacción resultante espesa, de color rojo por otras 2 horas a 20 °C - 30 °C para obtener el aducto de Mannich.

Paso (ii):

25 Simultáneamente en un reactor separado se cargaron 125 Kg de metanol a 25 °C - 35 °C. Se añadieron 5-metoxiindol (20 Kg, 0.1359 Kg Mol) y se agitó la masa para obtener una solución clara. Se enfrió la masa a 8 °C - 10 °C en 1.5 horas mediante la circulación de salmuera en la chaqueta del reactor. El aducto de Mannich, preparada como arriba, se cargó en un reactor que contiene una solución metanólica enfriada de 5-metoxiindol a partir de un tanque de adición durante un periodo de 50 - 60 minutos, mientras se mantiene la temperatura de la masa de reacción a 8 °C - 16 °C. Después de completar la adición, se le permitió a la temperatura de masa aumentar a 20 °C - 35 °C. Después la masa de reacción se agitó adicionalmente por 3 horas a 20 °C - 35 °C. Después de completar la 30 reacción (cromatografía de capa delgada), la masa de reacción se descargó en contenedores limpios y secos.

Se cargó otro reactor con 400 L de agua desmineralizada seguido por la adición de 20 Kg de solución de lejía a 20 °C - 35 °C. El contenido se enfrió a 10 °C - 15 °C bajo agitación. Se añadió la masa de reacción anterior en los contenedores al reactor, manteniendo la temperatura de la masa a 10 °C - 15 °C en 30 - 40 minutos. Se ajustó el pH final de la solución a 9 - 12, si es necesario añadiendo algo más de solución de lejía. Después se extrajo el producto con acetato de etilo (1 x 260 L & 4 x 160 L) manteniendo la temperatura de la masa a 10 °C - 15 °C durante toda la 35 operación. Se ajustó el pH de la capa acuosa a 9 - 12 antes de cada extracción.

Se lavó la capa orgánica combinada con (2 x 170 Kg) de solución de salmuera (la solución de salmuera se preparó añadiendo 95 Kg de sal al vacío a 245 Kg de agua desmineralizada) a 20 °C - 35 °C. Se secaron los extractos orgánicos totales, obtenidos después del lavado con salmuera, sobre 35 Kg de sulfato de sodio anhídrido bajo 40 agitación durante 30 minutos a 20 °C - 35 °C.

Se cargó y filtró la capa orgánica en otro reactor limpio. Se retiró el solvente totalmente bajo 500 - 600 mm de vacío de Hg, a 20 °C - 45 °C.

Se enfrió la masa residual, obtenida de ésta forma, a temperatura ambiente y se cargaron 60 L de tolueno y se agitaron los contenidos a 20 °C - 45 °C durante 15 minutos. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida (500 - 700 mm de vacío de Hg) a 45 °C - 65 °C. La operación se repitió nuevamente mediante la adición de 60 L y se agitaron los contenidos a 20 °C - 45 °C durante 15 min. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida (500 - 700 mm de vacío de Hg) a 45 °C - 65 °C nuevamente para asegurar la eliminación total del acetato de etilo para evitar pérdidas durante el paso de recristalización. El producto técnico residual, 5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol, obtenido de esta forma, se recristalizó dos veces, según los detalles dados a 50 continuación, para obtener el producto de pureza deseada.

Paso (iii): cristalización de 5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol

Se cargaron 61 Kg de tolueno en el anterior reactor que contiene el producto técnico, 5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol. Se calentaron los contenidos a 85 °C - 95 °C y se mantuvieron durante una hora a 85 °C - 95 °C. Se le permitió a la solución clara, obtenida de ésta forma, enfriar a 30 °C - 40 °C circulando agua a

temperatura ambiente en la chaqueta del reactor. La masa se enfrió adicionalmente a 10 °C - 15 °C y se mantuvo durante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtró la masa sólida cristalina a través de Nutsche y se lavó el sólido en el Nutsche con 18 L de tolueno enfriado (10 °C - 15 °C) y se succiono bien. El material se lavó adicionalmente con 20 L de n-hexano y se succionó en seco para obtener 22.7 Kg de material cristalino.

5 Paso (iv): Recristalización de 5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol

Se cargaron 40 Kg de tolueno en un reactor seguido por la adición del 5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (22.7 Kg) obtenido en el primer paso de cristalización bajo agitación. Se calentaron los contenidos a 95°C - 105 °C y se mantuvieron durante 2 horas para obtener una solución clara. Se le permitió a la masa enfriarse a 35 °C - 40 °C circulando agua a temperatura ambiente en la chaqueta. Se enfrió adicionalmente a 10 °C - 15 °C y se mantuvo durante 3 horas a 10°C - 15 °C. Se filtró la masa sólida cristalina a través del Nutsche y se lavó el sólido en el Nutsche con 8 L de tolueno enfriado (10 °C - 15 °C) y se succiono bien. Se lavó el material adicionalmente con 15 L de n-hexano y se succionó en seco. El material se secó adicionalmente en secadores de bandeja a 20 °C - 25 °C para obtener el producto del título, como polvo cristalino blanco.

Peso del material cristalizado: 19.95 Kg;

15 Rendimiento (en base a la carga de 5-metoxiindol): 56.6 %;

Pureza de HPLC: 99.74 %;

Impurezas totales: 0.26 %;

Ensayo: 100.6 %;

Contenido de humedad: 0.24 %;

20 Intervalo de fusión (°C): 139 - 140.6;

Espectros IR (cm⁻¹): 3125, 2951, 1875, 1622, 1585, 1492, 1351, 1288, 1215, 1059, 930, 654; ¹H - RMN (CDCl₃, δ ppm): 2.30 (3H, s), 2.5 (8H, bs), 3.71 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.83 - 6.86 (1H, dd, J = 8.81, 2.7 Hz), 7.01 (1H, d, J = 2.06 Hz), 7.18 - 7.20 (2H, m), 8.91 (1H, s); ¹³C - RMN (CDCl₃, δ ppm): 45.89, 52.79, 53.39, 55.11, 55.83, 101.3, 111.39, 111.75, 111.81, 124.88, 128.45, 131.48, 153.77;

25 Masa [M+H]⁺: 260.3.

Paso (v): Preparación de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol

Se cargó tetrahidrofurano (85.78 Kg) en un reactor a 20 °C - 35 °C. Después se cargó el 5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol cristalizado (21.5 Kg, 0.0829 Kg Mol) en el reactor a 20 - 35 °C y se agitó el pozo de masa. Se enfrió la masa a 10 °C - 20 °C con agua fría en la chaqueta. Se cargó el hidróxido de potasio en polvo (16.11 Kg) a la suspensión anterior a 10 °C - 20 °C en 10 minutos bajo agitación. Se observó ligera exotermia. La temperatura de masa aumento de 15.1 °C a 16.3 °C. La masa se agitó adicionalmente durante 60 minutos a 10 °C. 20 °C. Se añadió una solución de cloruro de 2-bromobencenosulfonilo (27.71 Kg, 0.1084 Kg Mol) en 41.72 Kg tetrahidrofurano a través de un tanque de adición a una rata constante en 60 minutos a 10 °C - 30 °C. La reacción fue exotérmica y la temperatura de masa subió de 16 °C a 30 °C. Después se retiró el agua fría de la chaqueta y se agitó la masa durante 3 horas 25 °C - 35 °C. A medida que la reacción iba progresando la masa se engrosaba debido a la formación de cloruro de potasio. El progreso de la reacción se monitoreo mediante cromatografía de capa delgada (Sistema de eluyente: Cloroformo y Metanol en proporción 8: 2 y el producto es relativamente no polar). Ya que la cromatografía de capa delgada muestra la presencia del material de inicio (5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol), se añadió otro lote de cloruro de 2-bromobencenosulfonilo (4.5 Kg, 0.0176 Kg Mol) disuelto en 13.71 Kg tetrahidrofurano a la masa de reacción a 30 °C en 25 minutos. No se observó exotermia. Se agitó la masa de reacción adicionalmente durante 60 minutos a 30 °C - 35 °C. Ya que el material de partida estaba ausente como por cromatografía de capa delgada, se tomó para el estudio adicional.

Mientras tanto se cargaron 360 L de agua desmineralizada en otro reactor y se enfriaron los contenidos a 10 °C - 15 °C. La masa de reacción anterior se enfrió en agua fría en 60 minutos (la temperatura de masa fue 12.1 °C). El pH de la masa de reacción se ajustó a ~ 9.5 con una solución acuosa de hidróxido de potasio. Se extrajo el producto con (4 x 155 L) acetato de etilo manteniendo la temperatura de la masa a 10 °C - 15 °C. Se ajustó el pH de la capa acuosa a ~ 9.5 antes de cada extracción. Se tomó la capa orgánica combinada para extracción del producto en ácido acético acuoso.

Se disolvió ácido acético (8.69 Kg, 0.1448 Kg Mol) en 137 L de agua desmineralizada y se enfrió la masa a 10 °C - 15 °C. Se cargaron los extractos orgánicos anteriores y se agitaron durante 30 minutos a 10 °C - 15 °C. Se dejó sedimentar la masa durante 20 minutos y se separó el extracto de ácido acético acuoso inferior que contenía el producto en un reactor limpio fresco.

Adicionalmente, se repitió tres veces el procedimiento de extracción y separación con solución acuosa de ácido acético fresca usando 3 x 145 Kg de solución acuosa de ácido acético (preparada disolviendo 25.74 Kg, 0.429 Kg Mol de ácido acético en 412 L de agua desmineralizada) siguiendo el procedimiento similar mencionado anteriormente, que mantiene la temperatura de masa a 10 °C - 15 °C. Se introdujeron los extractos de ácido acético acuosos combinados (que contenía el producto) en el reactor. Se lavaron con 44 L de acetato de etilo mediante agitación de la masa a 10 °C - 15 °C durante 15 minutos, seguido por 15 minutos de sedimentación. Se separó la capa de producto acuoso. Se halló que el pH de la solución fue 4.5. Se enfrió la masa a 10 °C - 15 °C y se ajustó el pH de la solución a ~ 9.5 con solución de lejía cáustica fría (31 Kg). Se extrajo el producto con (4 x 155 L) de acetato de etilo, manteniendo la temperatura de la masa a 10 °C - 15 °C. Se ajustó la capa acuosa de pH a ~ 9.5 antes de cada extracción.

La capa orgánica se lavó con (2 x 112 kg) de solución de salmuera (preparada a partir de 51.6 kg de sal de vacío y 175 L de agua) a 10°C - 15°C. La capa orgánica se secó sobre 32 Kg de sulfato sódico anhidro a 20°C-35°C y se filtró en otro reactor limpio. El solvente se eliminó bajo 500 - 600 mm de Hg circulando entre 50°C y 55°C de agua en la chaqueta del reactor.

Se cargaron a la masa residual en el reactor después de la eliminación del solvente, 36 L de metanol seguido por 72 L de isopropanol. Se calentó la masa de reacción a temperatura de reflujo (65 °C - 75 °C). A una temperatura de masa ~ 70 °C se obtuvo una solución transparente. La masa se dejó enfriar a 35 - 45°C con circulación de agua a temperatura ambiente en la envoltura del reactor. Además, se enfrió a 15 °C - 20 °C mediante la circulación de salmuera en la chaqueta y se mantuvo bajo agitación durante 2 horas a 15 °C - 20 °C. Los sólidos se filtraron a través de los Nutsche y se succionaron bien bajo vacío. La torta se lavó con 36 L de isopropanol (15 °C - 20 °C) y se succionó bien. El material sólido húmedo (37,76 Kg) se tomó en un secador de bandejas y se secó al aire a 25 °C - 35 °C durante 60 minutos. Además, se secó a 40 °C-45 °C durante 6 horas para obtener 32.64 kg del producto del título.

Rendimiento total: 82.3 % (en base a la base de Mannich cargada);

Pureza de HPLC: 99.36 %;

Impureza principal individual: 0.29 %;

Impurezas totales: 0.64 %;

Ensayo: 100.5 %;

Perdida por secado en 105 °C: 0.21 %;

Intervalo de fusión (°C): 128.1 - 129.2;

Espectros IR (cm⁻¹): 2931, 2786, 1607, 1474, 1369, 1222, 1178, 1032, 737, 597;

¹H - RMN (CDCl₃, δ ppm): 2.29 (3H, s), 2.32 - 2.50 (8H, bs), 3.62 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.83 - 6.86 (1H, dd, J = 8.98, 2.46 Hz), 7.19 - 7.20 (1H, d, J = 2.42 Hz), 7.36 - 7.40 (1H, dt, J = 7.68, 1.56 Hz), 7.45 - 7.47 (1H, t, J = 7.50 Hz), 7.53 - 7.55 (1H, d, J = 9.00, Hz), 7.64 - 7.66 (2H, m), 8.03 - 8.05 (1H, dd, J = 7.89, 1.54 Hz);

¹³C - RMN (CDCl₃, δ ppm): 45.94, 53.07, 53.33, 55.17, 55.60, 103.28, 113.20, 113.69, 117.83, 120.42, 127.05, 127.69, 129.57, 131.16, 131.57, 134.48, 135.90, 138.09, 156.12; Masa [M+H]⁺: 478.1, 480.1.

Paso (vi): Preparación de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol

Se cargaron 182.5 Kg de etanol absoluto en un reactor a 20 °C - 35 °C. Después se cargó 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (obtenido en el paso anterior, 32.02 Kg, 0.067 Kg Mol) bajo agitación en un lote individual a 20 °C - 35 °C (temperatura de masa), se añadió ácido metanosulfónico (13.9 Kg, 0.1446 Kg Mol) lentamente a la masa de reacción anterior desde un tanque de sostenimiento en 60 minutos, manteniendo la temperatura de masa a 20 °C - 35 °C. No se obtuvo ninguna solución clara en ninguna etapa. La masa se volvió gruesa, pero agitable. Se agitó la masa de reacción durante 24 horas manteniendo la temperatura de masa entre 25 °C - 30 °C. Se filtró la masa a través de Nutsche bajo atmósfera de nitrógeno y se succionó bien. Se lavó exhaustivamente la torta, obtenida de esta forma, con 48 L de alcohol de etilo (lavado de pasta), se succionó bien y se lavó nuevamente la torta con 18 L de alcohol de etilo (lavado con atomizador) seguido por lavado con n-hexano (27 L). Se succionó en seco para obtener 70.23 Kg de torta húmeda. Se tomó la torta húmeda en un secador de bandejas y se secó a 20 °C - 35 °C durante 10 horas para obtener 49.43 Kg de producto (LOD: ~ 9.57 %).

Peso del producto en una base seca: 44.65 Kg

Rendimiento de la sal: cuantitativo (en base a 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1Hindol cargado);

Pureza de HPLC: 99.69 %;

Impurezas totales: 0.31 %;

Contenido de sal: 27.39 %.

Paso (vii): preparación de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato

5 Se cargaron 415 Kg de etanol acuoso (95 % de etanol & 5 % de agua) en un reactor, seguido por la adición de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (44.65 Kg, 0.0666 Kg Mol, obtenido del paso anterior) a 20 °C - 35 °C. Mientras tanto se preparó de manera separada la pasta de carbono añadiendo 6.7 Kg de polvo de carbono en 18 Kg de etanol acuoso (95 % de etanol & 5 % de agua). Después se transfirió la pasta de carbono al reactor y se calentó la masa de reacción a 75 °C - 80 °C en circulación de agua
10 caliente a 80 °C - 90 °C en la chaqueta del reactor durante 45 minutos. Se filtró la masa caliente en otro reactor limpio, se lavó el lecho de carbono con 54.25 Kg de etanol acuoso (95% de etanol & 5% de agua) a 75 °C - 80 °C. Se calentaron los contenidos del reactor a temperatura de reflujo (76 °C - 78 °C) durante 30 minutos para obtener una solución clara. La masa se dejó enfriar por sí sola a 45 °C en 10 horas mediante aplicación de aire comprimido en la chaqueta del reactor. Se enfrió adicionalmente a 10 °C - 15 °C con circulación de aire frío en la chaqueta y se
15 mantuvo bajo agitación durante 3 horas. Se filtró el material cristalino a través de una centrífuga y se lavó el material en la centrífuga con 18.6 Kg de etanol acuoso (95 % de etanol & 5 % de agua) (10 °C - 15 °C) y se secó por centrifugación. Se secó con aire el material completo en un secador de bandejas durante 14 horas a 20 °C - 35 °C. Se molió, se tamizó y se recolectó el material en una bolsa de poli para obtener 37.7 Kg del producto del título. El material uniforme se muestreo para análisis.

20 Peso del producto seco: 37.7 Kg;

Rendimiento de la sal: 82.2 %;

Pureza de HPLC: 99.7 %;

Impureza individual: 0.3 %;

Ensayo: 99.9 %;

25 Contenido de humedad: 2.61 %;

Contenido de sal (Dimesilato): 27.56 %;

Intervalo de fusión (°C): 218.0 - 220.0;

Espectros IR (cm⁻¹): 3148, 3012, 1611, 1590, 1471, 1446, 1439, 1382, 1220, 1194, 1180, 1045, 775, 596;

30 ¹H - RMN (D₂O, δ ppm): 2.65 (6H, s), 2.89 (3H, s), 3.52 (8H, bs), 3.70 (3H, s), 4.46 (2H, s), 6.75 - 6.78 (1H, dd, J = 9.07, 2.02 Hz), 7.10 - 7.11 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.32 - 7.38 (2H, m), 7.44 - 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.54 - 7.56 (1H, dd, J = 7.79 Hz), 8.04 (1H, s), 8.14 - 8.16 (1H, d, J = 7.94 Hz);

¹³C - RMN (δ ppm): 38.42, 42.79, 48.19, 50.35, 55.80, 102.57, 108.20, 113.72, 114.07, 119.62, 128.25, 128.56, 130.17, 131.80, 132.15, 135.28, 135.95, 156.21;

Masa [M+H]⁺: 478,480.

35 Ventajas:

1. Se divulga en esta solicitud de patente, un procedimiento robusto y bien optimizado para la fabricación de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato. Este procedimiento es adecuado para la fabricación a gran escala de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato sin ninguna prueba y error.

40 2. Se fabricó la sal de dimesilato farmacéuticamente aceptable de la base de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol usando materias primas comercialmente disponibles y económicamente viables

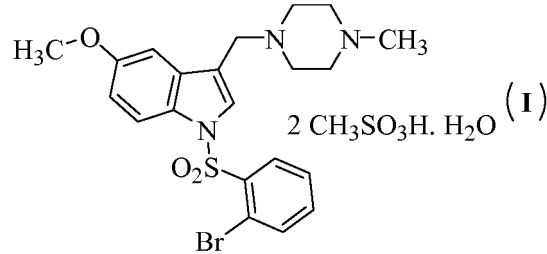
3. El procedimiento ofrece purificación de la base de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol mediante tratamiento acuoso con ácido acético seguido por recristalización en metanol y mezcla de isopropanol para eliminar las impurezas indeseables estrechamente relacionadas.

45 4. El procedimiento descrito en esta solicitud de patente no implica purificaciones de columnas en ninguna etapa. Se desarrollaron métodos de cristalización en cada etapa para obtener producto puro, que elimina así los problemas de manipulación de materiales.

5. El procedimiento implica productos cristalinos en todas las etapas intermedias aisladas. Por lo tanto, el procedimiento divulgado es adecuado para una mayor escala hasta el nivel de tonelada.

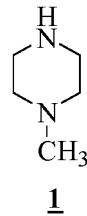
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento adecuado para la producción a gran escala de dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de la fórmula (I), que comprende:

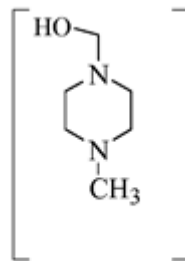


5

Paso (i): Hacer reaccionar 1-metilpiperazina de la fórmula 1



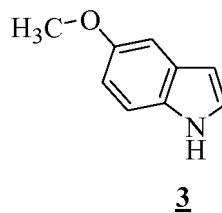
en la presencia de ácido acético y formaldehído acuoso de la fórmula 2 a una temperatura en el intervalo de 15 °C a 35 °C por un periodo de 1.5 horas a 2.5 horas para obtener el aducto de Mannich;



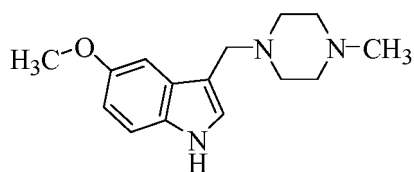
aducto de Mannich

10

Paso (ii): Hacer reaccionar el aducto de Mannich con 5-metoxiindol de la fórmula 3



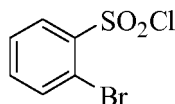
en la presencia en metanol a una temperatura en el intervalo de 15 °C to 40 °C por un periodo de 2.5 horas a 3.5 horas para obtener 5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol de la fórmula 4;

**4**

Paso (iii): Cristalizar 5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol de la fórmula 4 en tolueno calentando la solución a 85 °C - 95 °C por un periodo de 1 hora, seguido por el enfriamiento de la solución a 10 °C - 15 °C por el periodo de 3 horas;

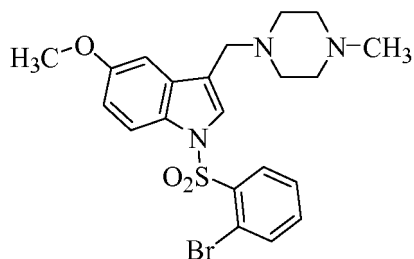
- 5 Paso (iv): recrystalizar 5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol de la fórmula 4 en tolueno calentando la solución a 95 °C - 105 °C por un periodo de 2 horas, seguido por el enfriamiento de la solución a 10 °C - 15 °C por un periodo de 3 horas;

Paso (v): hacer reaccionar el 5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol cristalino obtenido anteriormente de la fórmula 4 con cloruro de 2-bromobencenosulfonilo de la fórmula 5;

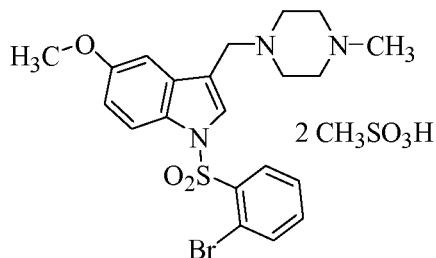
**5**

10

en la presencia de tetrahidrofurano e hidróxido de potasio a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 40 °C por un periodo de 3.5 horas a 4.5 horas para obtener 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol de la fórmula 6;

**6**

- 15 Paso (vi): convertir 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol de la fórmula 6 en la presencia de etanol y ácido metasulfónico a una temperatura en el intervalo de 15 °C a 35 °C por un periodo de 18 horas a 24 horas para obtener dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol de la fórmula 7;

**7**

- 20 Paso (vii): convertir dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol de la fórmula 7 en la presencia de etanol acuoso y pasta de carbono a una temperatura en el intervalo de 75 °C a 85 °C por un periodo de 0.5 horas - 1.5 horas para obtener dimesilato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato de la fórmula (I).

- 25 2. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 1, en el que la temperatura usada en el Paso (i) es 20 °C a 30 °C.

3. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 1, en el que la duración de la reacción en el Paso (i) es 2 horas.
4. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 1, en el que la temperatura usada en el Paso (ii) es 20 °C to 35 °C.
- 5 5. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 1, en el que la duración de la reacción en el Paso (ii) es 3 horas.
6. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 1, en el que la temperatura usada en el Paso (v) es 25 °C to 35 °C.
- 10 7. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 1, en el que la duración de la reacción en el Paso (v) es 4 horas.
8. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 1, en el que la temperatura usada en el Paso (vi) es 25 °C to 30 °C.
9. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 1, en el que la duración de la reacción en el Paso (vi) es 24 horas.
- 15 10. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 1, en el que la temperatura usada en el Paso (vii) es 75 °C to 80 °C.
11. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 1, en el que la duración de la reacción en el Paso (vii) es 45 minutos.
- 20 12. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 1, en el que la pureza de dimesilato 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol monohidrato es mayor de 99 %.