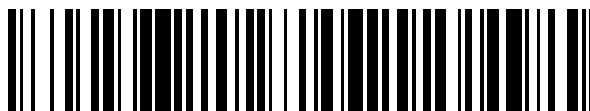


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 196**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2012 PCT/EP2012/004378**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO13056842**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2012 E 12783113 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2768806**

54 Título: **Método para preparar silodosina**

30 Prioridad:

21.10.2011 EP 11008484
21.10.2011 US 201161549800 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.10.2017

73 Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

KUMAR LUTHRA, PARVEN;
BHUTA, SACHIN;
ABHINAY, CHANDRAKANT PISE;
DATTATRAYA, N., CHAVAN y
SHASHIKANT, D., METKAR

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 639 196 T3

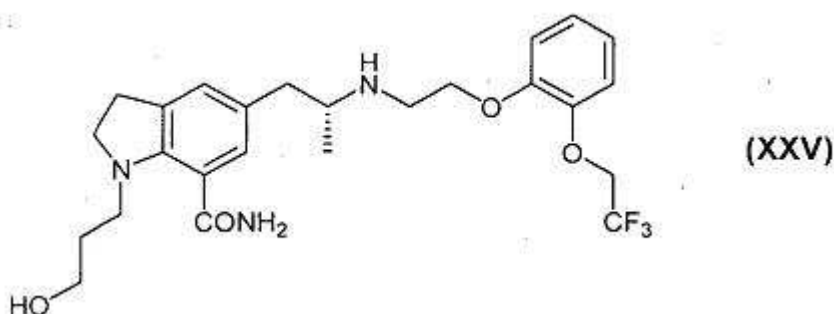
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

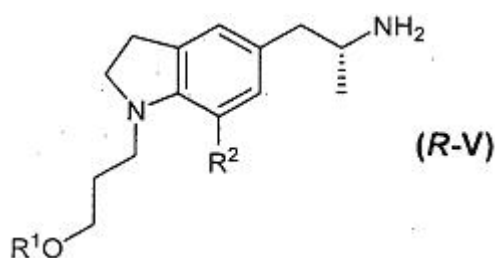
Método para preparar silodosina

La presente invención se relaciona con un proceso para preparar silodosina con una gran pureza óptica.

- 5 La silodosina está disponible comercialmente bajo las marcas RAPAFLO® o UROREC®, como una formulación en cápsulas de uso oral que contienen 4 mg u 8 mg del fármaco. Las cápsulas deben tomarse por vía oral una vez al día para tratar los signos y los síntomas de la hiperplasia prostática benigna. En US 5387603 y EP 0 600 675 se describe la silodosina como un agente terapéutico para tratar la disurea asociada a la hiperplasia prostática benigna. La estructura molecular de la silodosina (XXV) se representa a continuación.



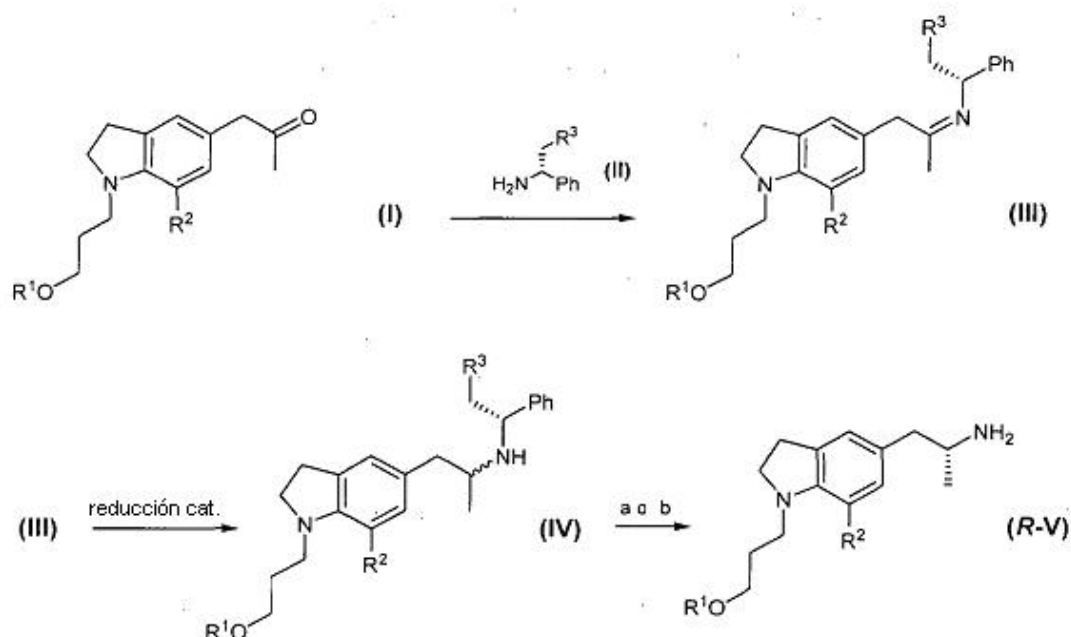
- 10 La síntesis de la silodosina es relativamente compleja y requiere una secuencia de varios pasos. Un intermediario fundamental para la síntesis de la silodosina es el compuesto de amina ópticamente activo representado por la fórmula general R-V



donde R₁ representa un grupo protector y R₂ representa un grupo ciano (CN) o carbamilo (CONH₂).

- 15 El intermediario R-V comprende el átomo de carbono asimétrico que le confiere actividad óptica a la silodosina. Por ende, es importante obtener el compuesto R-V con una pureza óptica alta, debido a que según los métodos informados en los antecedentes técnicos, la pureza óptica del compuesto R-V determina la pureza óptica del producto final, la silodosina.
- 20 En JP 2001-199956 se describe un proceso para preparar un compuesto de fórmula R-V, que comprende hacer reaccionar 1-(3-benzoiloxipropil)-7-ciano-5-(2-oxopropil)-2,3-dihidroindol o el derivado de 7-carbamilo correspondiente con una amina ópticamente activa, es decir, L-2-fenilglicinol o L-1-feniletanamina, para obtener un compuesto de imino de fórmula III, según se representa en el siguiente esquema 1.

Esquema 1. JP 2001-199956



$R^1 = CPh$; $R^2 = CN$ o $CONH_2$; $R^3 = H$ u OH

a:

1. desprotección catalítica

5 2. cristalización fraccionada con ácido L-tartárico

b:

1. separación cromatográfica

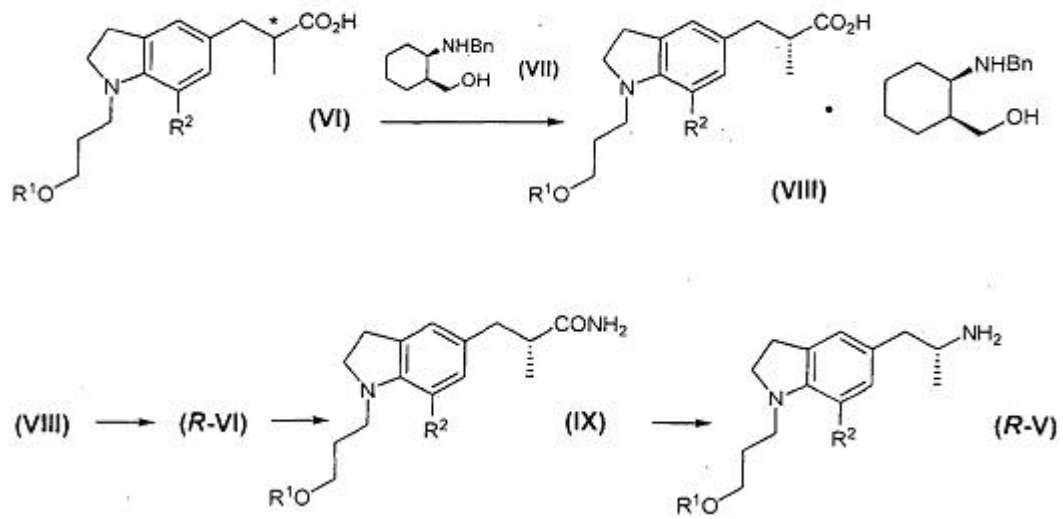
2. desprotección catalítica

10 La imina ópticamente activa III se somete a una hidrogenación catalítica con óxido de platino (IV) como catalizador, de manera tal de proveer los diastereómeros IV en una proporción de 3,8:1. Luego se separa el auxiliar quiral II mediante una hidrogenación catalítica, con paladio al 10% sobre carbono, es decir, bajo condiciones típicas para provocar la escisión y la eliminación de los grupos protectores bencílicos de los átomos de nitrógeno u oxígeno. Mediante la reacción de desprotección catalítica, se obtiene el intermediario R-V deseado con una pureza óptica correspondiente a la proporción entre los diastereómeros obtenidos en el paso precedente, es decir, la proporción entre los compuestos R-V y S-V es de aproximadamente 3,8:1, lo que corresponde a una pureza óptica con un exceso enantiomérico (e.e.) de aproximadamente 58,3%.

15 Para incrementar la pureza óptica del intermediario R-V, en JP 2001-199956 se sugiere someter el enantiómero deseado a una cristalización fraccionada con ácido L-tartárico. Después de una serie de cristalizaciones fraccionadas, se obtiene el compuesto R-V con una pureza óptica con un exceso enantiomérico de 97,6%. Como alternativa, los diastereómeros del compuesto de fórmula IV se separan usando técnicas de cromatografía, por ejemplo, una cromatografía en una columna de gel de sílice. A partir del diastereómero R-IV puro, se obtiene el enantiómero R-V deseado con una pureza óptica con un e.e. de 100%, después de eliminar el auxiliar quiral II con hidrógeno con paladio al 10% sobre carbono como catalizador.

25 Se describe otro abordaje para sintetizar el intermediario fundamental R-V en JP 2002-265444. La ruta de síntesis descrita se representa en el siguiente esquema 2.

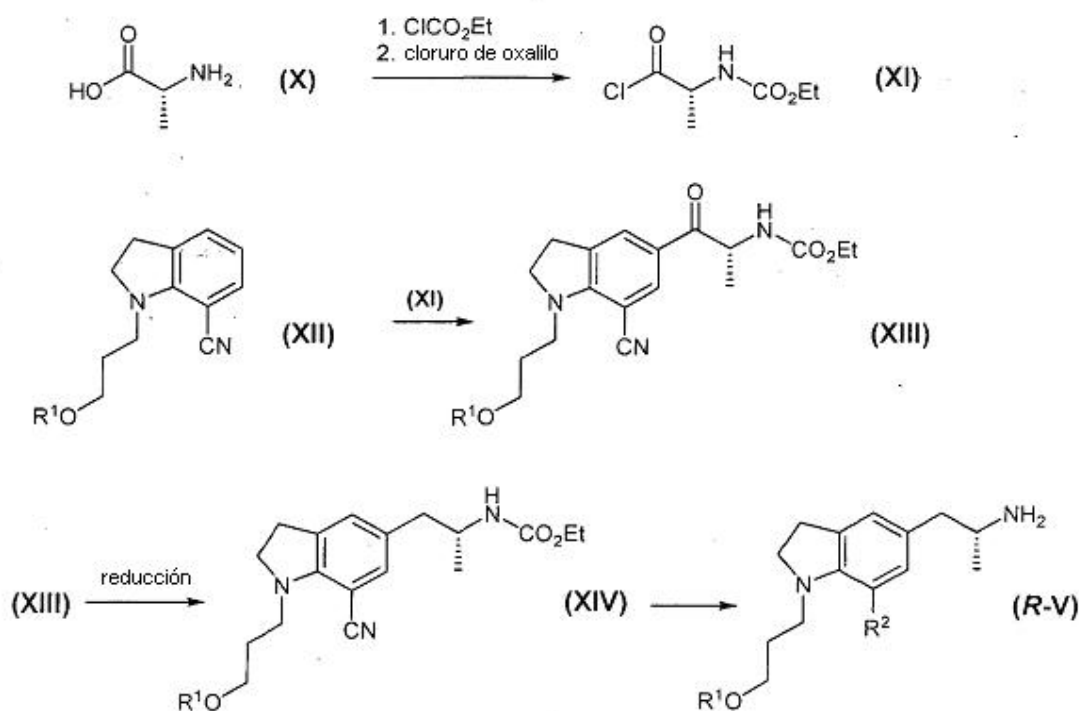
Esquema 2. JP 2002-265444



$R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}(\text{Bn}); R^2 = \text{CN}$

- 5 El proceso abarca hacer reaccionar una mezcla enantiomérica del compuesto de fórmula VI con (1*S*,2*R*)-2-bencilaminociclohexano metanol (*VII*) para obtener una mezcla diastereomérica que contiene la sal *VIII*. Después de una serie de cristalizaciones, se obtiene el diastereoisómero *VIII* con una pureza óptica con un exceso diastereomérico (e.d.) de 92,8%. Luego se trata la sal *VIII* con una solución acuosa ácida para liberar el ácido *R-VI*. Después de someter la solución acuosa a una extracción con acetato de etilo, se convierte el ácido *R-VI* en la amida correspondiente *IX*. Finalmente, el compuesto *IX* se somete a una reacción de reordenamiento tipo Hofmann para obtener el intermediario deseado *R-V*.
- 10 En WO 2011/030356 se describe un proceso para preparar el intermediario *R-V* donde se evita la resolución de los enantiómeros de los intermediarios específicos con auxiliares quirales o bases ópticamente activas. La ruta de síntesis descrita en WO 2011/030356 comienza con L-alanina (*X*), un aminoácido ópticamente activo de origen natural. El proceso descrito en WO 2011/030356 se representa en el siguiente esquema 3.

Esquema 3. WO 2011/030356



R¹ = trimetilsililo (TMS), terbutil dimetilsililo (TBDMS), alilo, bencilo, propargilo

R² = CN o CONH₂

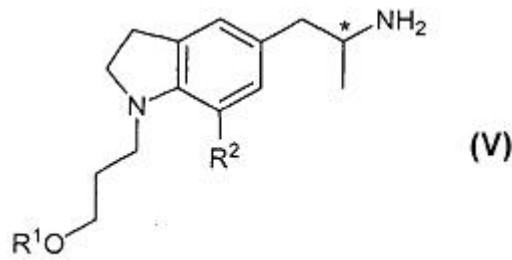
5 El aminoácido es protegido mediante la adición de cloroformiato de etilo, y posteriormente es activado mediante la adición de cloruro de oxalilo, de manera tal de obtener *R*-(*N*-etoxicarbonil)alanina como un cloruro de acilo (XI). Este cloruro de acilo se hace reaccionar con 1-(3-hidroxipropil)-7-ciano-2,3-dihidroindol protegido con un hidroxilo de fórmula XII, en una reacción de acilación de Friedel-Crafts, para obtener un compuesto de fórmula XIII. El grupo oxo en el compuesto XIII se reduce para proveer un compuesto de fórmula XIV, que posteriormente se somete a una reacción de hidrólisis para producir el intermediario fundamental *R*-V.

10 Un objetivo de la presente invención fue proveer un proceso para preparar silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta donde el fármaco pudiera obtenerse con una pureza óptica alta y un rendimiento superior, en comparación con los procesos de los antecedentes técnicos.

Este objetivo se cumplió con el contenido que se define en las reivindicaciones.

15 Se descubrió que no es necesario proveer el intermediario fundamental *R*-V con una pureza óptica alta para obtener silodosina con una pureza óptica suficientemente alta, es decir, silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta con una pureza óptica con un e.e. de al menos 95%, preferiblemente un e.e. de al menos 98%, más preferiblemente un e.e. de al menos 99%, y aun más preferiblemente un e.e. de al menos 99,9%. Sorprendentemente, se descubrió que si el intermediario fundamental *R*-V se provee con una pureza óptica con un e.e. de al menos 85%, puede obtenerse silodosina en bruto con la misma pureza óptica, un e.e. de al menos 85%, la cual puede purificarse fácilmente mediante una cristalización para obtener el fármaco con una pureza óptica alta.

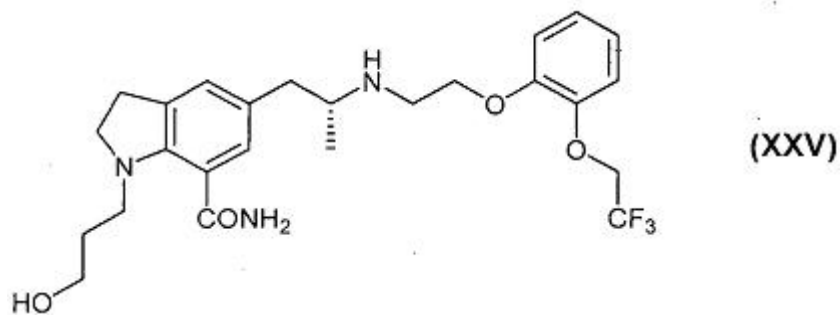
20 Por consiguiente, no es necesario obtener el compuesto *R*-V con una pureza óptica alta para obtener el producto final, la silodosina, con una pureza óptica alta. También se descubrió que el compuesto *R*-V puede obtenerse con una pureza óptica suficientemente alta, es decir, un e.e. de al menos 85%, resolviendo los enantiómeros presentes en una mezcla racémica de un compuesto representado por la fórmula general V



donde * representa el centro asimétrico, R¹ es un grupo protector y R² es ciano o carbamilo.

5 Los grupos protectores de hidroxilo apropiados son bien conocidos en la técnica y pueden ser eliminados bajo condiciones convencionales sin alterar el resto de la molécula. Los grupos protectores de hidroxilo particularmente apropiados abarcan, por ejemplo, grupos triorganosililo, por ejemplo, triC₁₋₆-alquilsililo, por ejemplo, trimetilsililo (TMS) o *tert*-butil dimetilsililo (TBDMS), grupos organocarbonilo u organooxicarbonilo, por ejemplo, acetilo, benzoilo (COPh), C₁₋₆-alcoxicarbonilo 4-metoxibenciloxicarbonilo, grupos C₂₋₆-alquilo no saturados, por ejemplo, alilo o propargilo, y el grupo bencilo (Bn).

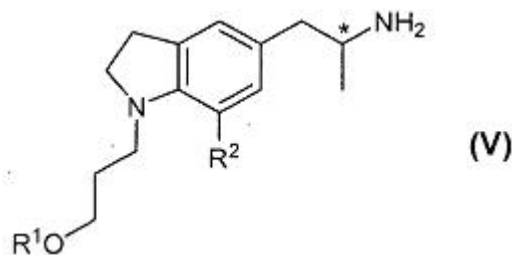
Por consiguiente, la presente invención se relaciona con un proceso para preparar silodosina de fórmula XXV



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, que comprende los siguientes pasos:

(a) separar los enantiómeros presentes en una mezcla racémica de un compuesto representado por la fórmula general V, donde *R-V* se provee con una pureza óptica con un e.e. de al menos 85%

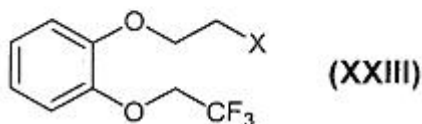
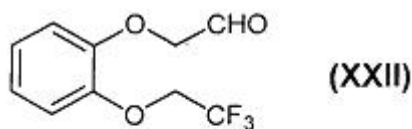


15 donde * representa el centro asimétrico,

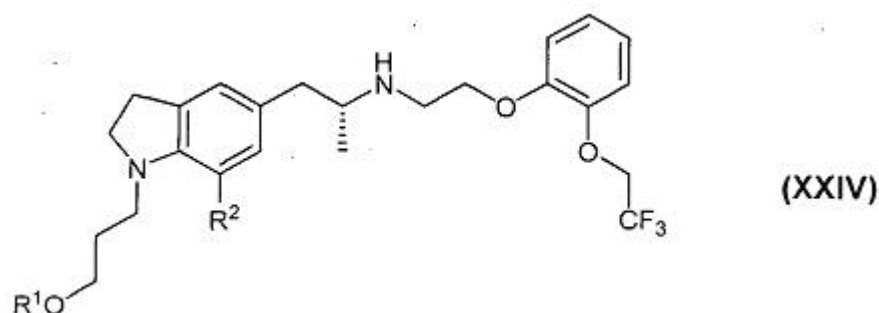
R¹ es un grupo protector y

R² es ciano o carbamilo;

20 (b) hacer reaccionar el enantiómero R del compuesto de fórmula V (*R-V*), donde *R-V* se provee con una pureza óptica con un e.e. de al menos 85%, con un compuesto representado por la fórmula XXII bajo condiciones de animación reductiva, o bien con un compuesto representado por la fórmula XXIII



donde X representa un grupo saliente, para obtener un compuesto representado por la fórmula general XXIV



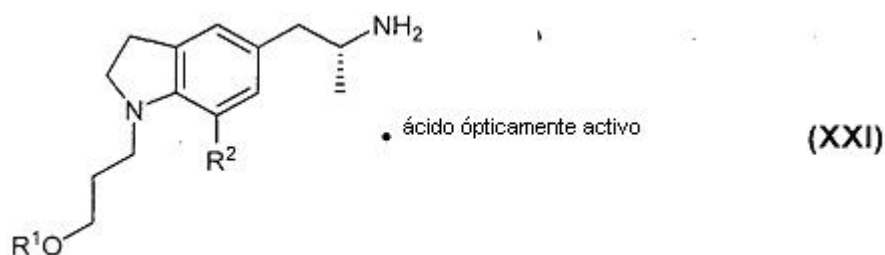
donde R¹ y R² tienen el significado provisto con anterioridad;

- 5 (c) desproteger el compuesto de fórmula XXIV, y si R² es ciano, realizar una reacción de hidrólisis para proveer silodosina con una pureza óptica con un e.e. de al menos 85%; y
- (d) opcionalmente purificar la silodosina obtenida en el paso (c) mediante una cristalización a partir de un solvente, de modo tal de incrementar la pureza óptica de la silodosina hasta un e.e. de al menos 95%, donde el solvente en el paso (d) contiene un éster de un ácido carboxílico.
- 10 Si en el paso (a) anterior, la mezcla del compuesto de fórmula V solamente se resuelve parcialmente, de manera tal que la silodosina o la sal farmacéuticamente aceptable de ésta obtenida en el paso (c) tengan una pureza óptica con un e.e. de entre 85% y 95%, preferiblemente un e.e. de entre 85% y 98%, es necesario purificar la silodosina obtenida en el paso (c) mediante una cristalización a partir de un solvente para incrementar la pureza óptica hasta un e.e. de al menos 95%, preferiblemente un e.e. de al menos 98%, más preferiblemente un e.e. de al menos 99%, y aun más preferiblemente un e.e. de al menos 99,9%.

El solvente usado en el paso (d) contiene un éster de un ácido carboxílico, preferiblemente es un éster de un ácido carboxílico. Preferiblemente, el éster de un ácido carboxílico es un acetato de C₁₋₆-alquilo, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo o una mezcla de éstos.

La separación del compuesto de fórmula R-V en el paso (a) puede abarcar

- 20 (i) disolver el compuesto de fórmula V y un ácido ópticamente activo en un solvente para obtener una solución de una mezcla diastereomérica que contiene un compuesto representado por la fórmula general XXI



donde R¹ y R² tienen el significado provisto con anterioridad;

(ii) separar el compuesto de fórmula XXI de la solución de la mezcla diastereomérica obtenida en el paso (i) mediante una cristalización,

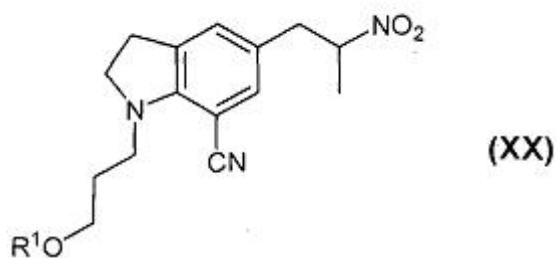
(iii) disolver el compuesto de fórmula XXI y una base en agua, y

5 (iv) extraer el compuesto de fórmula R-V de la solución acuosa obtenida en el paso (iii) con un solvente inmiscible en agua.

10 Preferiblemente, el ácido ópticamente activo es ácido L-tartárico. Más preferiblemente, el compuesto de fórmula XXI es la sal de L-tartrato de 5-(2R-aminopropil)-1-(3-benzoiloxipropil)-7-ciano-2,3-dihidroindol (tartrato de XXI, R¹ = C₆H₅, R² = CN), que puede obtenerse a partir de una solución que contiene acetona y agua como solventes, con una pureza óptica con un e.e. de aproximadamente 85%, en apenas dos cristalizaciones (véase el paso (ii) anterior).

El solvente inmiscible con agua usado en el paso de extracción (iv) preferiblemente contiene o es un éster de un ácido carboxílico. El éster de un ácido carboxílico puede ser un acetato de C₁₋₆-alquilo, preferiblemente acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo o una mezcla de éstos.

15 El compuesto V usado en el proceso de la presente invención puede obtenerse reduciendo un compuesto representado por la fórmula general XX

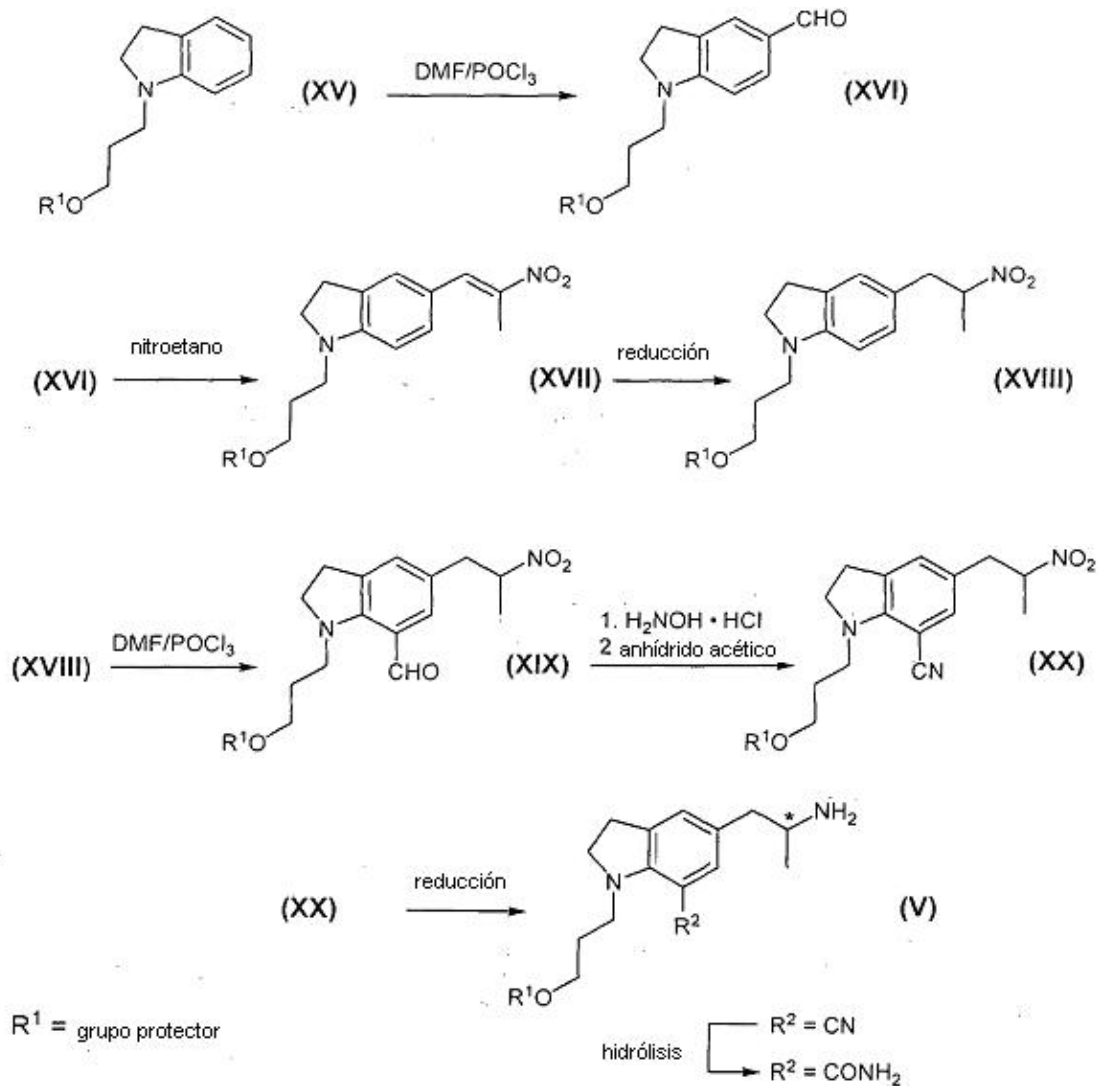


donde R¹ tiene el significado provisto con anterioridad.

La reducción del compuesto XX usualmente abarca una hidrogenación catalítica, por ejemplo, con platino sobre carbón vegetal (por ejemplo, Pt al 5%/C) u óxido de platino (IV) como catalizador.

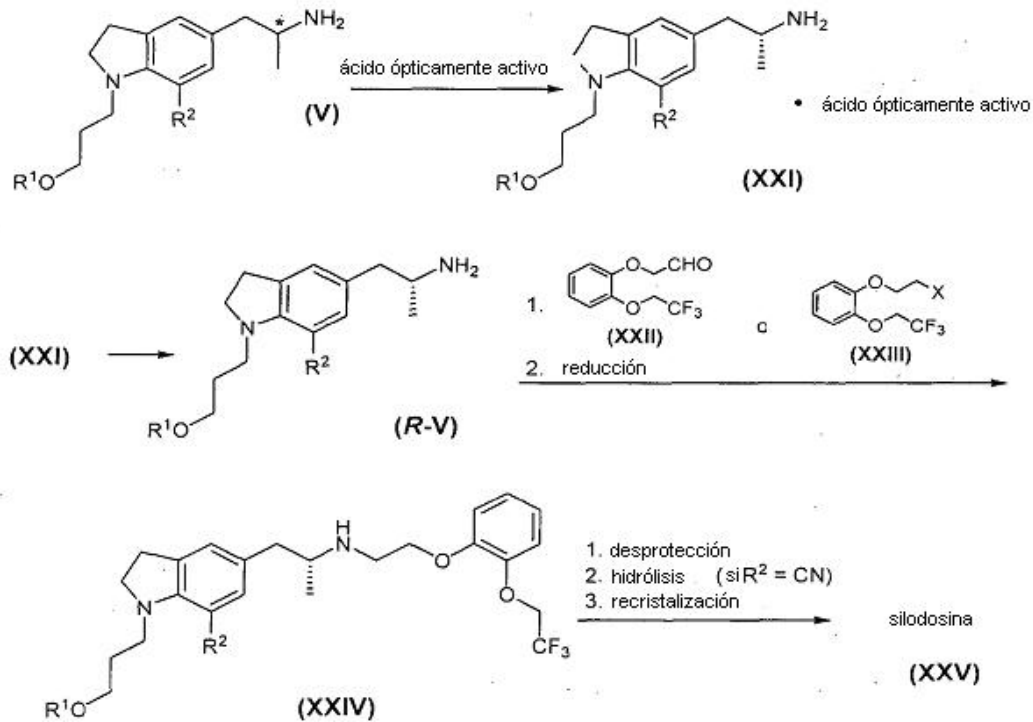
20 La síntesis del compuesto de fórmula XX se describe en JP 2001-199956. La síntesis del compuesto XX y su conversión en el compuesto V, que es una mezcla racémica que contiene los compuestos R-V y S-V en cantidades idénticas, se representa en el siguiente esquema 4.

Esquema 4. Síntesis del compuesto V (racemato)



- 5 Según se describe en JP 2001-199956, el compuesto protegido con hidroxilo XV, es decir, 1-(3-hidroxipropil)-2,3-dihidroindol protegido con hidroxilo, se somete a una reacción de Vilsmeier con dimetilformamida (DMF) y cloruro de fosforilo ($POCl_3$) para proveer el derivado de 5-formilo XVI con una selectividad alta. Mediante la condensación del aldol con nitroetano, se obtiene el compuesto XVII, que posteriormente se reduce, por ejemplo, con boranato de sodio, para obtener el compuesto de nitro XVIII. En una segunda reacción de Vilsmeier, se introduce un grupo formilo adicional en la posición 7 de la unidad de indolina para obtener el compuesto XIX. Mediante la adición de hidroxilamina (como una sal de clorhidrato), se obtiene un intermediario de oxima (no representado) que se convierte en el compuesto de ciano XX agregando anhídrido acético. Finalmente, el compuesto XX se reduce para obtener el intermediario fundamental V, donde en la resolución subsiguiente de los enantiómeros del compuesto V, puede usarse el compuesto de ciano ($R^2 = CN$, V-CN) o el compuesto de carbamilo ($R^2 = CONH_2$, V- $CONH_2$). El compuesto de carbamilo V- $CONH_2$ puede obtenerse fácilmente, a partir del compuesto de ciano V-CN correspondiente, mediante una hidrólisis, por ejemplo, usando peróxido de hidrógeno alcalino, obtenido haciendo reaccionar hidróxido de sodio con peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en una solución acuosa que contiene dimetilsulfóxido (DMSO).
- 10
- 15 La conversión del compuesto V en silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta según la presente invención se representa en el siguiente esquema 5.

Esquema 5. Conversión del compuesto V en silodosina



R¹ = grupo protector

R² = CN o CONH₂

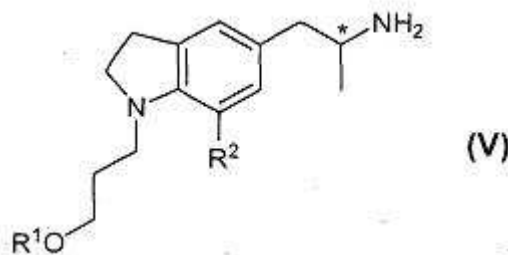
X = grupo saliente

- 5 Después de separar los enantiómeros presentes en la mezcla racémica del compuesto V, el enantiómero con la configuración R, es decir, R-V, se hace reaccionar con [2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]acetaldehído (XXII) bajo condiciones de aminación reductiva, por ejemplo, según se describe en WO 2011/030356, o con un compuesto de fórmula XXIII, donde X es un grupo saliente, por ejemplo, halógeno (por ejemplo, Cl, Br o I) o un grupo sulfoniloxilo (por ejemplo, metilsulfoniloxilo o toluenosulfoniloxilo). Mediante la reacción entre R-V y el compuesto XXII o XXIII, se obtiene el intermediario XXIV, que se desprotege y opcionalmente se hidroliza, si R² es ciano, para obtener la silodosina (XXV).
- 10

El intermediario XXIV puede contener una impureza derivada de la reacción entre el compuesto R-V y dos moléculas de compuestos XXII o XXIII, es decir, la amina terciaria correspondiente. Para eliminar esta impureza, el intermediario XXIV puede cristalizarse en forma de una sal de adición con ácido oxálico, según se describe en EP 1 806 340, antes de la siguiente reacción de desprotección.

15

Por ende, la presente invención se relaciona con el uso de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula V



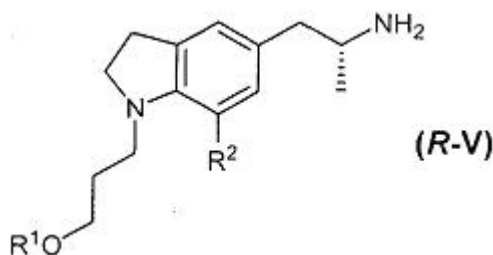
donde * representa el centro asimétrico,

R¹ es un grupo protector y

R² es ciano o carbamilo,

en la preparación de silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta.

- 5 Según la presente invención, la mezcla racémica del compuesto de fórmula V puede someterse a un proceso de resolución enantiomérica para obtener un compuesto de fórmula R-V



con una pureza óptica con un exceso enantiomérico (e.e.) de al menos 85%.

- 10 La silodosina o la sal farmacéuticamente aceptable de ésta con una pureza óptica con un e.e. de al menos 85%, que corresponde a la pureza óptica obtenida en el proceso de resolución mencionado con anterioridad, pueden someterse a una purificación adicional por medio de una cristalización a partir de un solvente, de manera tal de obtener silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta con una pureza óptica con un e.e. de al menos 95%, preferiblemente un e.e. de al menos 98%, más preferiblemente un e.e. de al menos 99%, y aun más preferiblemente un e.e. de al menos 99,9%

- 15 El solvente usado para la cristalización de la silodosina o la sal farmacéuticamente aceptable de ésta contiene un éster de un ácido carboxílico, preferiblemente es un éster de un ácido carboxílico. Los ejemplos de ésteres de ácidos carboxílicos abarcan acetatos de C₁₋₆-alquilo, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo o una mezcla de éstos, más preferiblemente acetato de etilo, acetato de isopropilo o una mezcla de éstos.

Los siguientes ejemplos se proveen para ilustrar la presente invención con mayor detalle.

20 EJEMPLOS

Ejemplo 1. 1-(3-benzoiloxipropil)-2,3-dihidroindol (compuesto XV)

- 25 A una solución de ácido benzoico (33,0 g) en DMF (65,0 ml), se le agregó trietilamina (45,0 ml) y 1-bromo-3-cloropropano (21,3 ml) en porciones durante un periodo de 2 horas. La masa de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó trietilamina (19,0 ml) e indolina (es decir, 2,3-dihidroindol, 19,0 ml) a la masa de reacción y se incrementó la temperatura hasta 100°C. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se eliminó el solvente orgánico y se disolvió el residuo en acetona (90 ml). Después de agregar ácido clorhídrico, el 1-(3-benzoiloxipropil)-2,3-dihidroindol precipitó como una sal de clorhidrato. La sal se filtró y se secó a 60°C; rendimiento = 32,0 g.

30 Ejemplo 2. 1-(3-benzoiloxipropil)-5-formil-2,3-dihidroindol (compuesto XVI)

- 35 Se enfrió DMF (97,0 ml) a -15°C y se agregó POCl₃ (29,0 ml) por goteo durante 3 horas. Una vez completa la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos y se agregó el compuesto XV (41,0 g). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se hidrolizó la masa de reacción con agua enfriada con hielo y se la neutralizó con una solución acuosa de carbonato de sodio. El compuesto XVI se extrajo con diclorometano. Finalmente, se eliminó el solvente por destilación y se realizó una cristalización con alcohol isopropílico para obtener 35,0 mg de XVI.

Ejemplo 3. 1-(3-benzoiloxipropil)-5-(2-nitro-1-propenil)-2,3-dihidroindol (compuesto XVII)

Una mezcla del compuesto XVI (25,0 g), nitroetano (27,0 ml) y acetato de amonio (8,1 g) se calentó a 100°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1,5 horas. La masa de reacción se agitó durante la noche a temperatura

ambiente. Se agregó agua y acetato de etilo a la masa de reacción. La mezcla se enfrió a 5°C y se filtró para obtener 27,0 g del compuesto XVII deseado.

Ejemplo 4. 1-(3-benzoiloxipropil)-5-(2-nitropropil)-2,3-dihidroindol (compuesto XVIII)

5 Se enfrió una solución del compuesto XVII (16,5 g) en THF (83,0 ml) a -10°C y se agregó una solución de NaBH₄ (2,0 g de NaBH₄ disuelto en 35 ml de una solución acuosa de KOH 1 N) por goteo, de modo tal que la temperatura de la masa de reacción no superara -5°C. Una vez completa la adición, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se agregó agua y acetato de etilo y se ajustó el pH de la masa de reacción en 5 agregando ácido acético al 50%. La capa de acetato de etilo que contenía el compuesto XVIII se separó y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se eliminó el solvente para obtener el compuesto XVIII.

10 **Ejemplo 5.** 1-(3-benzoiloxipropil)-7-formil-5-(2-nitropropil)-2,3-dihidroindol (compuesto XIX)

15 Se combinó POCl₃ (21,0 ml) con DMF (41,0 ml) enfriado a -10°C en 2 horas. Una vez completa la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Luego se agregó una solución del compuesto XVIII (40,0 g) en DMF (40,0 ml), de modo tal que la temperatura en la mezcla no superara 0°C. Una vez completa la adición, se agitó la masa de reacción a 50°C durante 2 horas. Se hidrolizó la mezcla de reacción con agua enfriada con hielo y se extrajo el producto con diclorometano. Al eliminarse el solvente por destilación, se obtuvieron 29,3 g del producto deseado XIX.

Ejemplo 6. 1-(3-benzoiloxipropil)-7-ciano-5-(2-nitropropil)-2,3-dihidroindol (compuesto XX)

20 A una solución del compuesto XIX (20,0 g) en THF (29,0 ml) se le agregó primero clorhidrato de hidroxilamina (4,21 g) y luego piridina (16,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 2 horas y se agregó anhídrido acético (9,0 ml). La masa de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. El producto se extrajo con tolueno. Se lavó la capa de tolueno con HCl diluido y se eliminó el solvente por destilación para obtener 16,0 g del compuesto XX.

Ejemplo 7. 1-(3-benzoiloxipropil)-7-ciano-5-(2-aminopropil)-2,3-dihidroindol (compuesto V)

25 Se cargó una solución del compuesto XX (30,0 g) en acetato de etilo (300 ml) en un autoclave y se agregó platino al 5% sobre carbón (con una humedad de 50%; 12,0 g). La masa de reacción se agitó a 25-30°C durante 8-10 horas bajo una presión de hidrógeno de 8-10 bar. Se filtró la suspensión resultante y se evaporó el solvente para obtener 25,0 g de la mezcla racémica del compuesto V.

Ejemplo 8. Sal de ácido L-tartárico de 1-(3-benzoiloxipropil)-7-ciano-5-(2-aminopropil)-2,3-dihidroindol (tartarato del compuesto XXI)

30 Se agregó una solución acuosa de ácido L-(+)-tartárico (10,3 g en 200 ml de agua) a una solución del compuesto V (25,0 g) en acetona (200 ml). La temperatura de la mezcla de reacción se incrementó hasta 65°C para obtener una solución transparente. El tartrato del compuesto XXI precipitó después de enfriar la solución a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante otras 2 horas. La sal se filtró y se lavó con acetona. El tartrato del compuesto XXI húmedo se disolvió en una mezcla de acetona y agua (300 ml; 1:1) a 65°C. Se enfrió lentamente la solución hasta la temperatura ambiente y se filtró la sal precipitada para obtener 6,5 g del tartrato del compuesto XXI con una pureza óptica con un exceso diastereomérico (e.d.) de aproximadamente el 85%.

Ejemplo 9. 1-(3-benzoiloxipropil)-7-ciano-5-(2R-aminopropil)-2,3-dihidroindol (compuesto R-V)

Se neutralizó el tartrato del compuesto XXI (10,0 g) con una solución acuosa de hidróxido de sodio. El compuesto R-V se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo que contenía el compuesto R-V se usó directamente en el siguiente ejemplo 10.

40 **Ejemplo 10.** 1-(3-benzoiloxipropil)-7-ciano-5-(2R-{2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}aminopropil)-2,3-dihidroindol (compuesto XXIV)

45 A la solución de acetato de etilo (108 ml) que contenía el compuesto R-V obtenida en el ejemplo 9 se le agregó una solución de [2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]acetaldehído (XXII) (10,0 g) en acetato de etilo (80,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se agregó cianoborohidruro de sodio (0,9 g). La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas. La mezcla se hidrolizó con agua y se acidificó. El compuesto XXIV se extrajo con acetato de etilo. El solvente orgánico se eliminó por destilación para obtener el compuesto XXIV (18,0 g) como un aceite.

Ejemplo 11. Silodosina (XXV)

- 5 A. Se disolvió el compuesto XXIV (18,0 g) en metanol (150 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El compuesto desprotegido XXIV, es decir, un compuesto de fórmula XXIV donde $R^1 = \text{hidrógeno}$ y $R^2 = \text{ciano}$, se extrajo con tolueno. Luego se agregó una solución de ácido láctico al 10% (25 ml) a la fase de tolueno para extraer el producto en la fase acuosa. La solución acuosa primero se separó y luego se basificó. Finalmente, el producto desprotegido se extrajo con acetato de etilo. Mediante la remoción del solvente, se obtuvo el compuesto desprotegido XXIV ($R^1 = \text{H}$ y $R^2 = \text{CN}$; 11,0 g) como una masa oleosa.
- 10 B. Se agitó una mezcla del compuesto XXIV ($R^1 = \text{H}$ y $R^2 = \text{CN}$; 10,0 g), DMSO (80 ml) y una solución de NaOH 5 N (9,0 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de H_2O_2 (30%) (11,0 ml) a la mezcla de reacción, y una vez completa la adición, se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, se extrajo el producto con acetato de etilo y se evaporó el solvente para obtener 9,0 g de silodosina en bruto.

Ejemplo 12. Silodosina (XXV)

- 15 Se disolvieron 10,0 g de silodosina en bruto (pureza óptica = e.e. de 85,0%) en acetato de etilo (120 ml) a 55°C. La solución transparente resultante se enfrió gradualmente a 25°C con agitación. La suspensión se enfrió adicionalmente a 15°C y se agitó durante 2 horas. El sólido precipitado se filtró y se secó a 50°C al vacío para obtener 7,2 g de XXV con una pureza óptica con un e.e. de 97,5%.

Ejemplo 13. Silodosina (XXV)

- 20 Se disolvieron 10,0 g de silodosina en bruto (pureza óptica = e.e. de 98,5%) en acetato de etilo (120 ml) a 55°C. La solución transparente resultante se enfrió gradualmente a 25°C con agitación. La suspensión se enfrió adicionalmente a 15°C y se agitó durante 2 horas. El sólido precipitado se filtró y se secó a 50°C al vacío para obtener 7,2 g de XXV con una pureza óptica con un e.e. de 99,9%.

Ejemplo 14. Silodosina (XXV)

- 25 Se disolvieron 10,0 g de silodosina en bruto (pureza óptica = e.e. de 90,0%) en acetato de etilo (120 ml) a 55°C. La solución transparente resultante se enfrió gradualmente a 25°C con agitación. La suspensión se enfrió adicionalmente a 15°C y se agitó durante 2 horas. El sólido precipitado se filtró y se secó a 50°C al vacío para obtener 7,2 g de XXV con una pureza óptica con un e.e. de 97,0%.

Ejemplo 15. Silodosina (XXV)

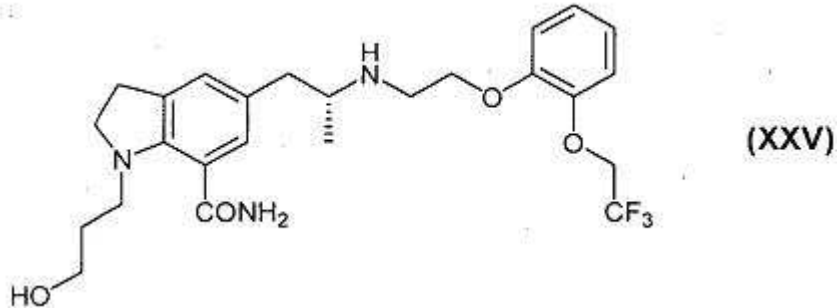
- 30 Se disolvieron 10,0 g de silodosina en bruto (pureza óptica = e.e. de 92,0%) en acetato de isopropilo (160 ml) a 55°C. La solución transparente resultante se enfrió gradualmente a 25°C con agitación. La suspensión se enfrió adicionalmente a 15°C y se agitó durante 2 horas. El sólido precipitado se filtró y se secó a 50°C al vacío para obtener 8,2 g de XXV con una pureza óptica con un e.e. de 98,9%.

Ejemplo 16. Silodosina (XXV)

- 35 Se disolvieron 10,0 g de silodosina en bruto (pureza óptica = e.e. de 98,0%) en acetato de isopropilo (160 ml) a 55°C. La solución transparente resultante se enfrió gradualmente a 25°C con agitación. La suspensión se enfrió adicionalmente a 15°C y se agitó durante 2 horas. El sólido precipitado se filtró y se secó a 50°C al vacío para obtener 8,0 g de XXV con una pureza óptica con un e.e. de 99,5%.

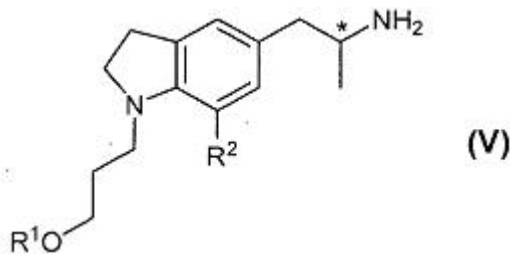
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar silodosina de fórmula XXV



o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, que comprende los siguientes pasos:

5 (a) separar los enantiómeros presentes en una mezcla racémica de un compuesto representado por la fórmula general V, donde *R-V* se provee con una pureza óptica con un e.e. de al menos 85%

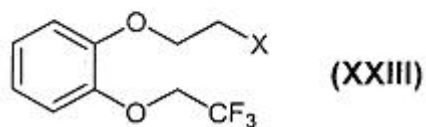
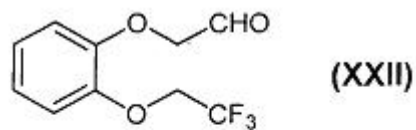


donde * representa el centro asimétrico,

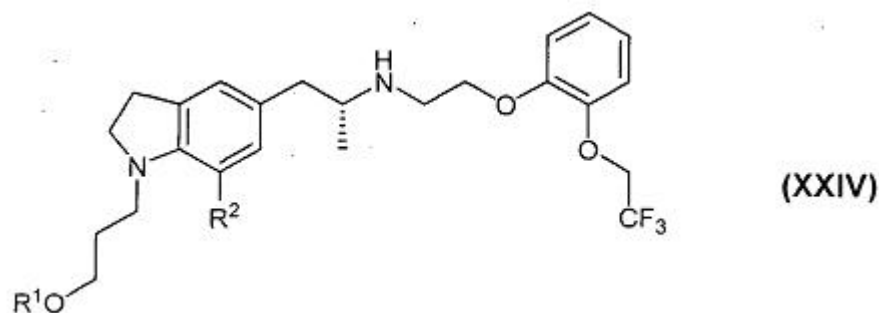
R¹ es un grupo protector y

10 R² es ciano o carbamilo;

(b) hacer reaccionar el enantiómero R del compuesto de fórmula V (*R-V*), donde *R-V* se provee con una pureza óptica con un e.e. de al menos 85%, con un compuesto representado por la fórmula XXII bajo condiciones de animación reductiva, o bien con un compuesto representado por la fórmula XXIII



15 donde X representa un grupo saliente, para obtener un compuesto representado por la fórmula general XXIV



donde R^1 y R^2 tienen el significado provisto con anterioridad;

(c) desproteger el compuesto de fórmula XXIV, y si R^2 es ciano, realizar una reacción de hidrólisis para proveer silodosina con una pureza óptica con un e.e. de al menos 85%; y

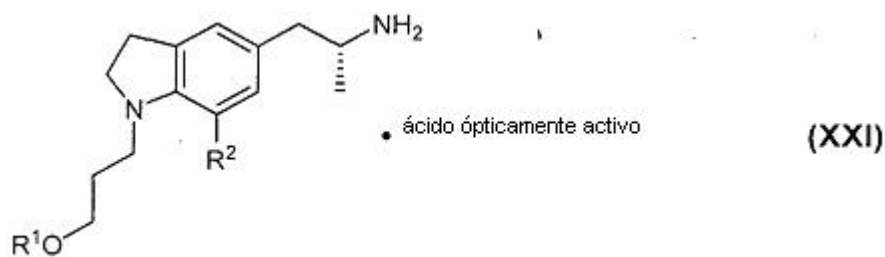
5 (d) opcionalmente purificar la silodosina obtenida en el paso (c) mediante una cristalización a partir de un solvente, de modo tal de incrementar la pureza óptica de la silodosina hasta un e.e. de al menos 95%, donde el solvente en el paso (d) contiene un éster de un ácido carboxílico.

10 2. El proceso para preparar silodosina según la reivindicación 1, donde la pureza óptica de la silodosina se incrementa hasta un e.e. de al menos 98%, más preferiblemente un e.e. de al menos 99%, y aun más preferiblemente un e.e. de 99,9%.

3. El proceso según la reivindicación 1 ó 2, donde el éster de un ácido carboxílico es un acetato de C_{1-6} -alquilo, preferiblemente acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo o una mezcla de éstos.

15 4. El proceso según las reivindicaciones 1 a 3, donde la separación del compuesto de fórmula R-V en el paso (a) abarca

(i) disolver el compuesto de fórmula V y un ácido ópticamente activo en un solvente para obtener una solución de una mezcla diastereomérica que contiene un compuesto representado por la fórmula general XXI



donde R^1 y R^2 tienen el significado provisto en la reivindicación 1,

20 (ii) separar el compuesto de fórmula XXI de la solución de la mezcla diastereomérica obtenida en el paso (i) mediante una cristalización,

(iii) disolver el compuesto de fórmula XXI y una base en agua, y

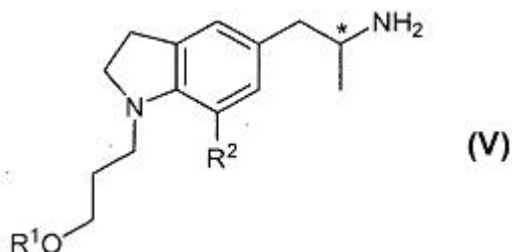
(iv) extraer el compuesto de fórmula R-V de la solución acuosa obtenida en el paso (iii) con un solvente inmiscible en agua.

25 5. El proceso según la reivindicación 4, donde el ácido ópticamente activo es ácido L-tartárico.

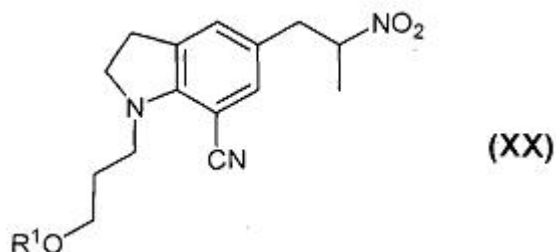
6. El proceso según la reivindicación 4 ó 5, donde el solvente inmiscible en agua contiene un éster de un ácido carboxílico.

7. El proceso según la reivindicación 6, donde el éster de un ácido carboxílico es un acetato de C₁₋₆-alquilo, preferiblemente acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo o una mezcla de éstos.

5 8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto representado por la fórmula general V



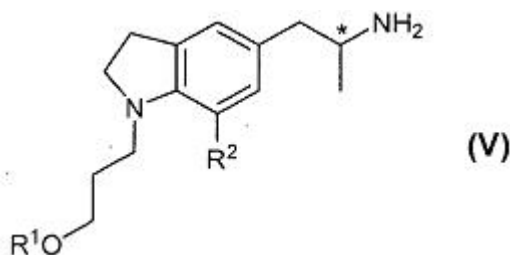
se prepara reduciendo un compuesto representado por la fórmula general XX



donde R¹ tiene el significado provisto en la reivindicación 1.

10 9. El proceso según la reivindicación 8, donde el compuesto XX se somete a una hidrogenación catalítica usando como catalizador platino sobre carbón (por ejemplo, Pt al 5%/C) u óxido de platino (IV).

10. El uso de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula V

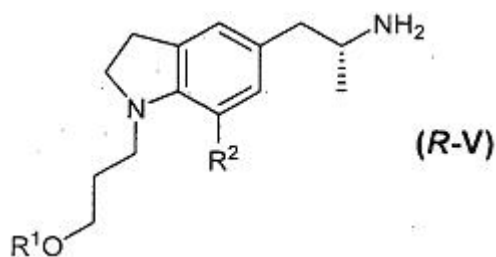


donde * representa el centro asimétrico,

15 R¹ es un grupo protector y

R² es ciano o carbamilo,

en la preparación de silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, donde se somete una mezcla racémica a un proceso de resolución enantiomérica para obtener un compuesto de fórmula R-V



- 5 con una pureza óptica con un exceso enantiomérico (e.e.) de al menos 85%, y donde la silodosina o la sal farmacéuticamente aceptable de ésta, que tienen una pureza óptica con un e.e. de al menos 85%, se purifican mediante una cristalización a partir de un solvente, de modo tal de obtener silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta con una pureza óptica con un e.e. de al menos 95%, donde el solvente contiene un éster de un ácido carboxílico.
- 10 11. El uso de la reivindicación 10, donde la silodosina o la sal farmacéuticamente aceptable de ésta, que tienen una pureza óptica con un e.e. de al menos 85%, se purifican mediante una cristalización a partir de un solvente, de manera tal de obtener silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta con una pureza óptica con un e.e. de al menos 98%, preferiblemente un e.e. de al menos 99%, y aun más preferiblemente un e.e. de al menos 99,9%.
12. El uso según la reivindicación 10, donde el éster de un ácido carboxílico es un acetato de C₁₋₆-alquilo, preferiblemente acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo o una mezcla de éstos.