

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 557**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/5377** (2006.01)

**C07D 209/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/US2013/032142**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14042688**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13714783 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2895175**

54 Título: **Procedimientos de producción de molindona y sus sales**

30 Prioridad:

**14.09.2012 US 201261701007 P**

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

**23.11.2017**

73 Titular/es:

**SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
1550 East Gude Drive  
Rockville, MD 20850, US**

72 Inventor/es:

**HANBAUER, MARTIN;  
NAZIR, ZARGHUN;  
HILDEBRAND, PETER;  
FIGINI, ATTILIA;  
LIANG, LIKAN y  
FUMAGALLI, TIZIANO**

74 Agente/Representante:

**SALVA FERRER, Joan**

ES 2 643 557 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimientos de producción de molindona y sus sales

## 5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

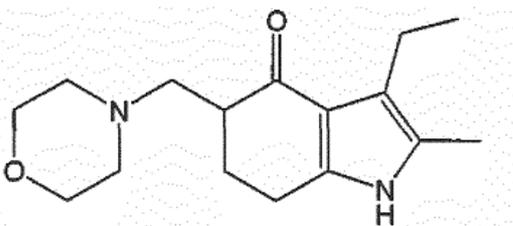
[0001] Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional De Estados Unidos de No. de Serie 61/701,007 titulada "Procedimientos de producción de molindona y sus sales," presentada el 14 de septiembre de 2012.

## 10 CAMPO

[0002] Se describen en el presente documento procedimientos para la mejora de la producción de principios activos farmacéuticos ("API"), tales como molindona, incluyendo procedimientos que presentan un aumento de los rendimientos y la producción de cantidades reducidas de impurezas. Esta divulgación describe además y caracteriza sales de API, tales como clorhidrato de molindona, incluyendo nuevos polimorfos de los mismos.

## ANTECEDENTES

[0003] La molindona es 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(morfolinometil)indol-4(5H)-ona (CAS # 7416-34-4). La fórmula química de molindona se representa a continuación:



[0004] La molindona es una base débil, que exhibe una mayor solubilidad en medios de ácidos a ligeramente ácidos que a valores de pH de neutro a ligeramente alcalino (es decir, el intervalo de pH fisiológico del tracto gastrointestinal). Como fármaco débilmente básico, la molindona se usa típicamente en formulaciones en forma de una sal. Varios procedimientos de la técnica anterior de la fabricación de molindona, tales como los descritos en los documentos US 3.491.093 y US 3.646.042, son conocidos. Sin embargo, los procedimientos de la técnica anterior pueden resultar en un producto farmacológico que no cumple con los requisitos modernos de pureza. Por lo tanto, lo que se necesita en la técnica son procedimientos para producir molindona a la vez que reduce o elimina la formación de ciertas impurezas.

[0005] Porzelle A. et al., Synthesis 2006, 18, 3.025-3.030, "Reacciones de Morita-Baylis-Hillman y de eliminación", está dirigida a la síntesis de productos naturales.

[0006] El documento US 5.180.854 se dirige a la síntesis de 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-bencisoxazol-4(5H)-onas, el documento US 4.065.453 está dirigido al enantiómero levógiro de 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5(morfolinometil)indol-4(5H)-ona.

## DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

[0007] En el presente documento se dan a conocer procedimientos de fabricación nuevos y mejorados de molindona y sus diversas sales según la reivindicación 1. En particular, los procedimientos en el presente documento proporcionan una API sustancialmente pura de sales de molindona, tales como clorhidrato, evitando al mismo tiempo las impurezas indeseables. Los procedimientos proporcionan adicionalmente sintetizar, separar, identificar y caracterizar nuevos polimorfos de la molindona. Además se proporcionan procedimientos de identificación y caracterización y procedimientos para la síntesis de nuevos compuestos intermedios de molindona, así como procedimientos para la síntesis de los metabolitos y precursores de metabolitos de ejemplo de molindona.

[0008] En una realización de ejemplo, el proceso de la invención puede usarse para proporcionar una composición sustancialmente pura adecuada para su uso como principio activo farmacéutico, consistiendo la composición esencialmente de molindona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y que comprende menos de aproximadamente 1,5 µg de cualquier impureza genotóxica por dosis diaria humana máxima esperada. En otro ejemplo de realización, la composición comprende menos de 0,5 µg de cualquier impureza genotóxica por dosis diaria humana máxima esperada.

65

**[0009]** La invención proporciona un procedimiento de fabricación de molindona través de la reacción de 2-metil-3-etil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol (SUMO-2) con bismorfolinometano.

**[0010]** El 2-metil-3-etil-4-oxo-4,5,8,7-tetrahidroindol (SUMO-2) puede producirse por reacción de 2,3-pentanodiona-2-oxima y 1,3-ciclohexanodiona.

**[0011]** SUMO-2 también se puede producir mediante la reacción de 2-amino-pentano-3-ona con 1,3-ciclohexanodiona. La 2-amino-pentano-3-ona se puede generar mediante la reducción de 2,3-pentanodiona-2-oxima.

**[0012]** La 2,3-pentanodiona-2-oxima (SUMO-1) se puede producir a través de la reacción de 2,3-pentanodiona con clorhidrato de hidroxilamina.

**[0013]** En una realización específica, la invención proporciona un procedimiento de fabricación de molindona a través de un proceso de 3 etapas, en el que en la primera etapa se hace reaccionar 2,3-pentanodiona con clorhidrato de hidroxilamina para producir 2,3-pentanodiona-2-oxima (SUMO-1); en la segunda etapa se hacen reaccionar 2,3-pentanodiona-2-oxima y 1,3-ciclohexanodiona para producir 2-metil-3-etil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol (SUMO-2); y en la tercera etapa el 2-metil-3-etil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol reacciona con bismorfolinometano para producir molindona (SUMO-3).

**[0014]** En otra realización, la invención proporciona un procedimiento de fabricación de una sal de molindona mediante la producción de base de molindona y se reacción con un ácido.

**[0015]** En una realización adicional, se preparan diversas formas polimórficas de una sal de molindona.

**[0016]** En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento de fabricación de molindona a través de un proceso de 5 etapas, en el que en la primera etapa se hace reaccionar 2,3-pentanodiona con clorhidrato de hidroxilamina para producir 2,3-pentanodiona-2-oxima (SUMO-1); en la segunda etapa se hacen reaccionar 2,3-pentanodiona-2-oxima y 1,3-ciclohexanodiona para producir 2-metil-3-etil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol (SUMO-2); en la tercera etapa el 2-metil-3-etil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol reacciona con bismorfolinometano para producir molindona (SUMO-3); en la cuarta etapa la molindona se convierte en una sal de molindona; y en la quinta etapa la sal molindona es purificada/recristalizada, y, opcionalmente, se preparan diversas formas polimórficas de la sal molindona.

**[0017]** Además, el procedimiento puede ser utilizado para la fabricación de compuestos relacionados con molindona.

**[0018]** La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto SUMO-3, que incluye la etapa de hacer reaccionar (SUMO-2) con bismorfolinometano. En un aspecto de la presente invención, el proceso incluye las etapas de extraer metileno SUMO-2 por filtración en condiciones ácidas, adsorber compuestos oligoméricos sobre carbón vegetal, y filtrar y cristalizar base libre de SUMO-3 a partir de un disolvente. Sin limitación, el disolvente puede ser seleccionado entre etanol, metanol, isopropanol, butanol, acetona, éter, metil t-butil éter, nitrometano, acetato de etilo, tolueno o combinaciones de los mismos. En una realización, cualquiera de los procesos como se exponen anteriormente incluye además una etapa de formación y cristalización de una sal de SUMO-3. Sin limitación, la sal puede ser clorhidrato de molindona, sulfato de molindona, fosfato de molindona, monohidrogenofosfato de molindona, dihidrogenofosfato de molindona, bromuro de molindona, yoduro de molindona, acetato de molindona, propionato de molindona, decanoato de molindona, caprilato de molindona, formiato de molindona, oxalato de molindona, malonato de molindona, succinato de molindona, fumarato de molindona, maleato de molindona, citrato de molindona, lactato de molindona, tartrato de molindona, metanosulfonato de molindona, o mandelato de molindona. En otra realización de cualquiera de los procesos descritos en el presente documento, la cantidad del isómero de SUMO-3 residual es menor que 0,2%.

**[0019]** El compuesto SUMO-2 se puede preparar por reacción de SUMO-1 con 1,3-ciclohexanodiona. El compuesto SUMO-2 se puede preparar por reacción de SUMO-1 con 1,3-ciclohexanodiona en presencia de un catalizador. Ejemplos de catalizadores incluyen paladio sobre carbono (Pd/C) o níquel Raney.

**[0020]** El compuesto SUMO-2 también se puede preparar por reacción de SUMO-1 con 1,3-ciclohexanodiona en presencia de zinc (Zn) en ácido acético. El Zn puede estar presente en forma de un polvo. En una realización adicional de ejemplo, el polvo puede tener un tamaño de partícula de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 50 micrómetros. En algunas realizaciones, el SUMO-1 se puede someter a condiciones de hidrogenación antes de la adición de 1,3-ciclohexanodiona. En otro ejemplo de realización, las condiciones de hidrogenación incluyen el uso de un agente de hidrogenación, tal como Zn/HOAC o un catalizador tal como Pd/C o níquel Raney.

**[0021]** El proceso de acuerdo con realizaciones de la presente invención como se expone en el presente documento, puede ser iniciado a una primera temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 40°C. En una realización, la temperatura de reacción del proceso se puede elevar adicionalmente a una segunda temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 110°C.

5 [0022] El compuesto SUMO-1 se puede preparar por reacción de 2,3-pentadiona con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base. Sin limitación, la base puede ser LiOH, NaOH, KOH, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, o combinaciones de los mismos. En al menos una realización, la preparación de SUMO-1 se lleva a cabo a un pH de 8 a 9 para optimizar la regioselectividad.

[0023] La preparación de SUMO-1 puede llevarse a cabo de una manera tal que la relación de SUMO-1/isómero de SUMO-1 es de al menos 5:1.

10 [0024] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para proporcionar una composición sustancialmente pura que incluye molindona o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que la composición incluye menos de 1,5 µg de cualquier impureza genotóxica por dosis diaria humana máxima esperada.

15 [0025] Por lo tanto, se han descrito, bastante ampliamente, las características de ejemplo de la invención con el fin de que la descripción detallada de la misma a continuación pueda entenderse mejor, y con el fin de que la presente contribución a la técnica pueda ser mejor apreciada. Existen, por supuesto, características adicionales de la invención que se describirá adicionalmente a continuación.

20 [0026] A este respecto, antes de explicar al menos una realización de la invención en detalle, debe entenderse que la invención no se limita en su aplicación a los detalles de construcción y a las disposiciones de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos. La invención es capaz de otras realizaciones y de ser realizada y llevada a cabo de varias maneras. También, debe entenderse que la fraseología y terminología empleadas en el presente documento son para el propósito de descripción y no deben considerarse como limitantes.

25 [0027] Por tanto, los expertos en la técnica entenderán que la concepción sobre la que se basa esta descripción puede ser fácilmente utilizada como base para el diseño de otras estructuras, procedimientos y sistemas para llevar a cabo los varios propósitos de la presente invención. Es importante, por lo tanto, que las construcciones equivalentes en la medida en que no se aparten del espíritu y alcance de la presente invención, se incluyan en la presente invención.

30 [0028] Para una mejor comprensión de la invención, sus ventajas operativas y los objetivos específicos alcanzados por sus usos, se debe hacer referencia a los dibujos que se acompañan y a la materia descriptiva que ilustran las realizaciones preferidas de la invención.

### 35 DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0029] Tal como se usa anteriormente y en toda la descripción de la invención, los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, se definen como se indica a continuación:

40 El término "equivalente" o "eq." se refiere al equivalente molar del compuesto en cuestión.

[0030] El término "limpio" significa que el ácido o base en cuestión está sin diluir con un disolvente.

45 [0031] El término "agente alcalinizante" significa cualquier compuesto que, a través de su presencia en una composición, aumenta el pH de esta composición en al menos 0,05 unidades de pH, tal como al menos 0,1 unidad de pH.

50 [0032] En el presente documento se proporcionan procedimientos de fabricación nuevos y mejorados de composiciones sustancialmente puras de molindona y sales y polimorfos de la misma farmacéuticamente aceptables con un mejor control de impurezas para proporcionar así materiales adecuados para aplicaciones farmacéuticas.

55 [0033] En aras de la conveniencia y sin poner ninguna limitación a los mismos, los procedimientos de fabricación de molindona se han separado en varias etapas independientes, describiéndose cada etapa independiente en este documento en una multiplicidad de realizaciones no limitativas e independientes. Estas etapas independientes comprenden las etapas 1-3 y etapas opcionales 4 y 5, en las que en la primera etapa la 2,3-pentadiona se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina para producir 2,3-pentanodiona-2-oxima (SUMO-1); en la segunda etapa se hacen reaccionar 2,3-pentanodiona-2-oxima y 1,3-ciclohexanodiona para producir 2-metil-3-etil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol (SUMO-2); y en la tercera etapa el 2-metil-3-etil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol reacciona con bismorfolinometano para producir molindona (SUMO-3). En la cuarta etapa la molindona se convierte en una sal de molindona; y en la quinta etapa se preparan la sal de molindona se purifica/recristaliza, y se preparan varias formas polimórficas de la sal de molindona.

60 [0034] Las etapas mencionadas anteriormente se considerarán a continuación en más detalle.

### ETAPA DE PREPARACIÓN DE SUMO-3

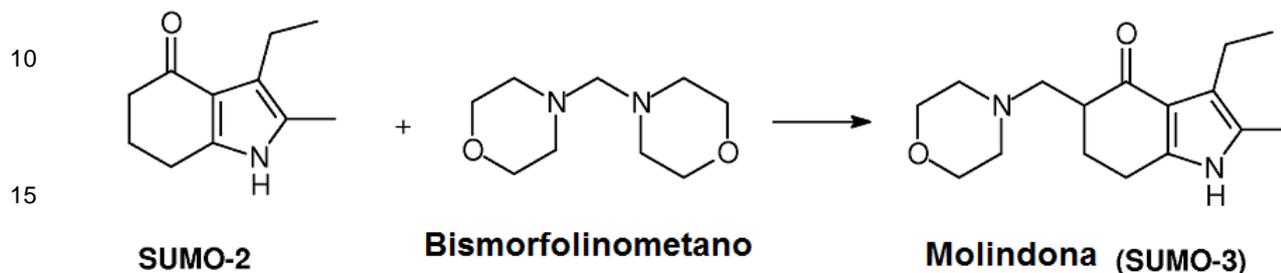
65

[0035] Se descubrió inesperadamente que la molindona (SUMO-3) se puede preparar mediante la reacción de SUMO-2 con un reactivo de Mannich.

[0036] En una realización, el reactivo de Mannich usado para preparar SUMO-3 es bismorfolinometano.

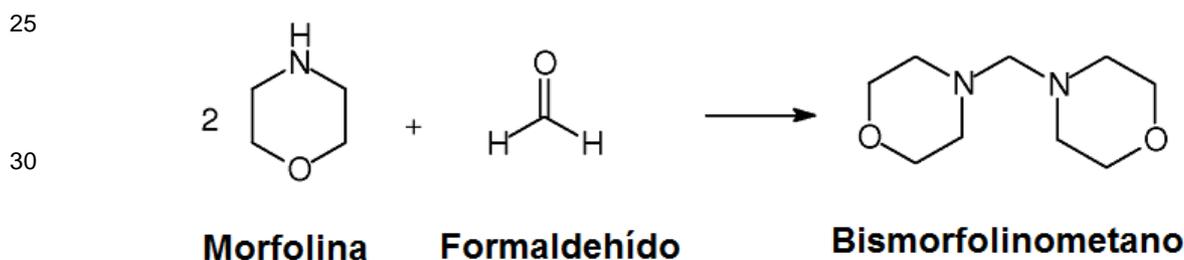
[0037] La síntesis procede de acuerdo a la reacción 1:

Reacción 1:



20 [0038] La fuente de bismorfolinometano útil para la Reacción 1 no está limitada. Se puede adquirir bismorfolinometano de suficiente pureza de una fuente comercial, o se puede sintetizar in situ. En una realización específica, el bismorfolinometano se sintetiza in situ según la reacción 2:

Reacción 2:



35 [0039] El reactivo de Mannich bismorfolinometano se utiliza para la reacción en las cantidades de 1 eq de 4 eq. En una realización, la cantidad de la reactivo Mannich bismorfolinometano varía de 1 eq de 2 eq. En otra realización, la cantidad es de entre 2 eq y 4 eq.

40 [0040] La reacción 1 se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un ácido. Los ácidos representativos se pueden seleccionar entre ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fórmico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, y combinaciones de los mismos; y puede ser utilizado en un amplio intervalo de cantidades, a partir de 1 eq a hasta un medio puro para formar una solución de la mezcla de reacción en el ácido puro.

45 [0041] Además, puede añadirse un disolvente a la mezcla de reacción. El disolvente puede seleccionarse entre metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol, etilenglicol, etoxietanol, metoxietanol, 1,4-dioxano, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, diclorometano, benceno y combinaciones de los mismos.

50 [0042] Se utiliza temperatura elevada para facilitar la reacción. Preferiblemente, la reacción se realiza a la temperatura de 40°C a 110°C; más preferiblemente, a la temperatura de 50°C a 90°C.

55 [0043] La secuencia de adición, la relación de los reactivos, y las condiciones de reacción para la reacción 1 pueden controlarse para obtener el máximo rendimiento, mejorar la pureza del producto o para controlar las reacciones secundarias que conducen a la formación de impurezas.

[0044] En una realización, la reacción se realiza a una temperatura constante de 60°C a 110°C, preferiblemente a una temperatura de 70°C a 100°C.

60 [0045] En otra realización, la reacción se inicia en el extremo inferior del intervalo de temperaturas, y a continuación se eleva la temperatura durante la reacción. Por ejemplo, la temperatura puede elevarse a 65°C-100°C durante la reacción.

65 [0046] En una realización adicional, la cantidad total del reactivo de Mannich bismorfolinometano se carga previamente en el inicio de la reacción.

5 **[0047]** En aún otra realización, se añade el reactivo de Mannich de una manera escalonada con la cantidad inicial cargada en el inicio de la reacción, seguido de la cantidad o cantidades adicionales que se añaden después de cierto período de tiempo. El momento de la segunda y posteriores adiciones del reactivo de Mannich puede variar, pero típicamente se selecciona del período de tiempo de entre 1 hora y 4 horas. La cantidad inicial del reactivo constituye del 50% al 90% de la cantidad total del reactivo; o del 60% al 80%. En algunas realizaciones de la presente invención, se añade el reactivo de Mannich de una manera continua durante un periodo de tiempo. Los períodos de tiempo de ejemplo para la adición continua del reactivo de Mannich incluyen de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas.

10 **[0048]** En una realización adicional para la producción de molindona con menos impurezas, se inicia la reacción ventajosamente en el extremo inferior del intervalo de temperaturas con la cantidad o cantidades iniciales del reactivo de Mannich bismorfolinometano, y seguido por el aumento de la temperatura y la adición del reactivo, tal como se describe en la realización anterior.

15 **[0049]** El producto de reacción 1 se purifica adicionalmente. En una realización, la solución ácida que contiene los productos de reacción 1 se trata con agua para disolver la molindona, seguido de filtración. Se puede añadir ácido adicional para aumentar la solubilidad de la base libre de molindona en la fase acuosa. El ácido adicional en esta realización puede seleccionarse entre ácido clorhídrico (HCL), ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>), o ácido fosfórico (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>).

20 **[0050]** Tras la finalización de la reacción 1, la solución ácida acuosa que contiene los productos de reacción se trata con una base para obtener un pH de más de 7 para precipitar la base libre de molindona (SUMO-3). Las bases utilizadas para la precipitación de base de molindona se pueden seleccionar entre amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, hidróxidos, y sus combinaciones. La base se puede usar en forma de una solución o en forma pura. En una realización específica, se puede utilizar, además, un adsorbente durante la etapa de tratamiento con una base para facilitar la filtración del precipitado de molindona y para eliminar las impurezas. El adsorbente puede seleccionarse entre carbón vegetal, zeolita, silicatos, y celita.

25 **[0051]** La base de molindona precipitada se puede adicionalmente disolver y recrystalizar. Ejemplos de disolventes útiles para la recrystalización incluyen etanol, metanol, isopropanol, butanol, acetona, éter, metil t-butil éter, nitrometano, acetato de etilo, tolueno y combinaciones de los mismos.

30 **[0052]** Las potenciales impurezas que podrían resultar de la Reacción 1 incluyen:

35

40

45

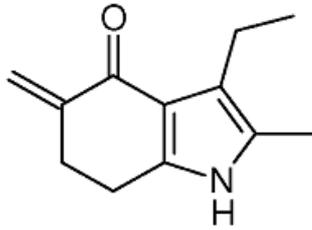
50

55

60

65

5

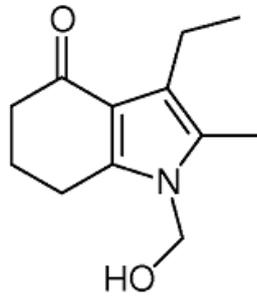


10

**Metileno SUMO-2**

15

20

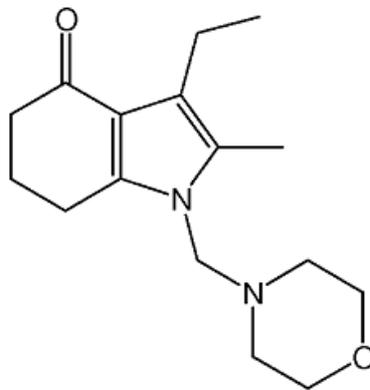


25

**Hidroximetil SUMO-2**

30

35



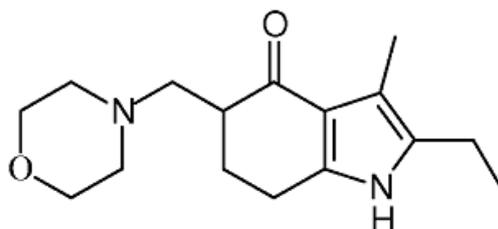
40

45

**N-Morfolinometil SUMO-2**

50

55

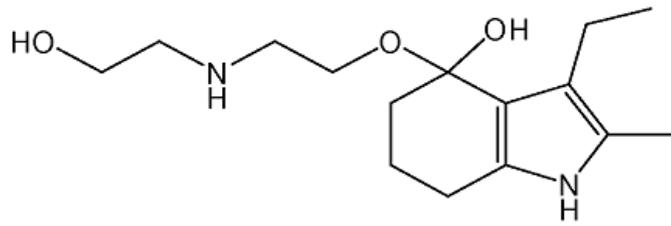


60

**Isómero de SUMO-3**

65

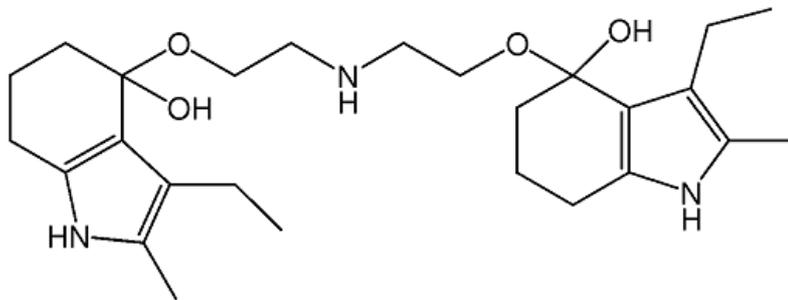
5



10

**Impureza 1**

15

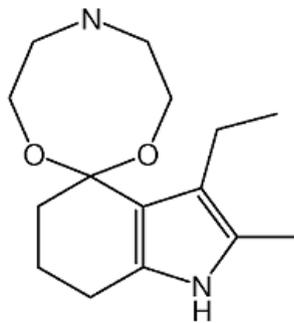


20

25

**Impureza 2**

30

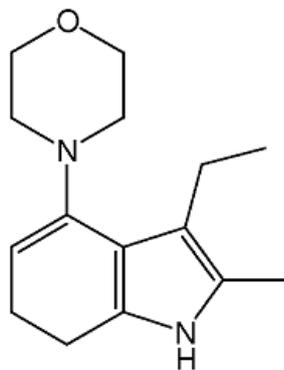


35

40

**Impureza 3**

45



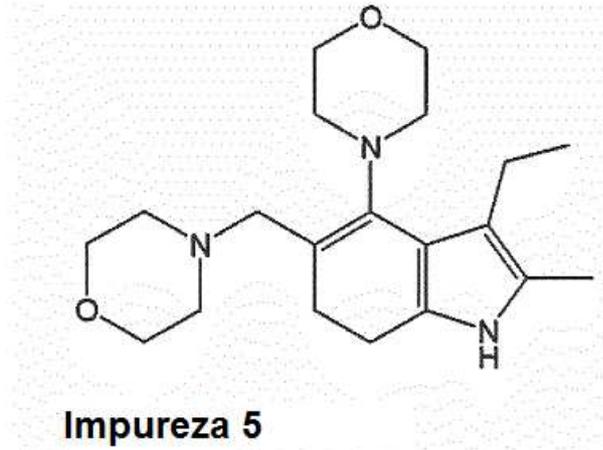
50

55

60

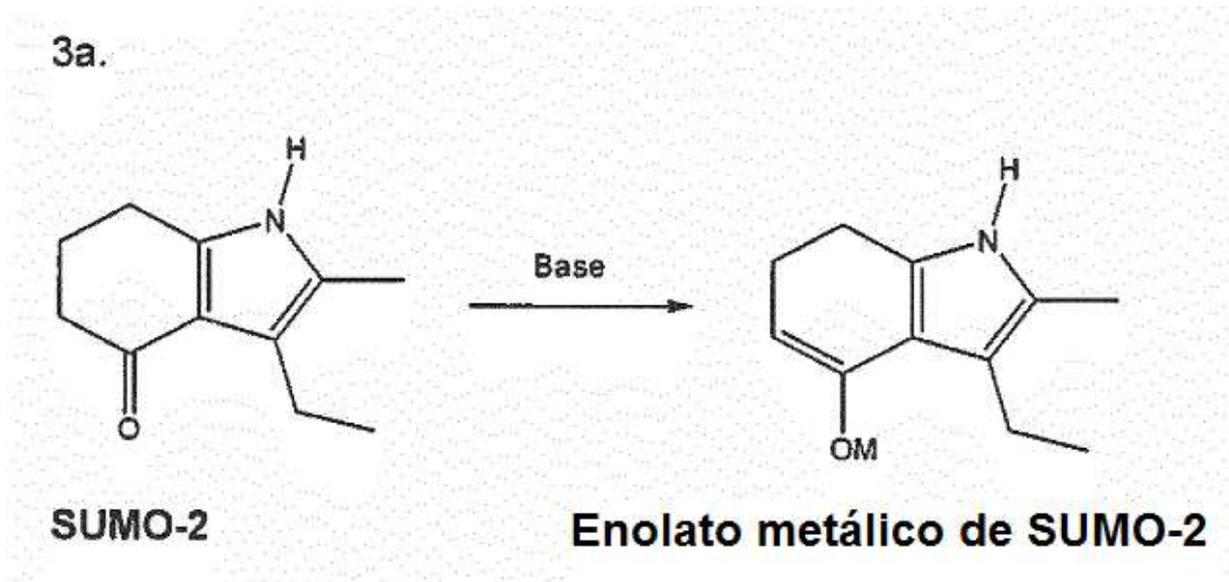
**Impureza 4**

65



[0053] El nuevo esquema de reacción de la etapa 1 minimiza, o excluye, la formación de una o más de las impurezas indicadas anteriormente. En un procedimiento alternativo, que no se reivindica, SUMO-3 se puede preparar a través del nuevo proceso de reacción según la reacción 3, en el que la morfolina se utiliza como un reactivo de Mannich. La Reacción 3 comprende las etapas 3a-3d y procede a través de la formación de dos nuevos intermedios, formil SUMO-2 y enamina del formil SUMO-2:

25 **Reacción 3**



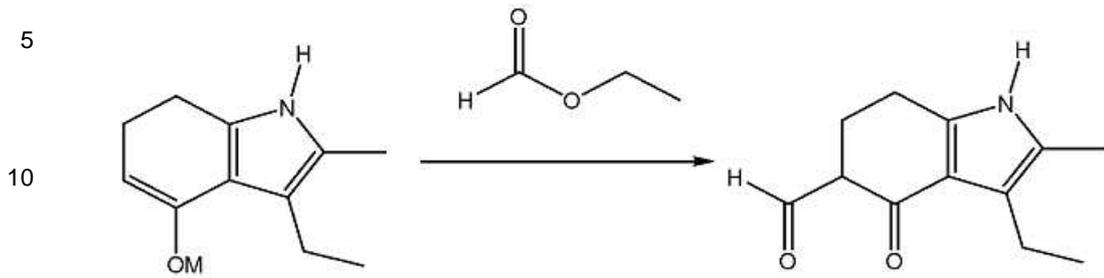
50

55

60

65

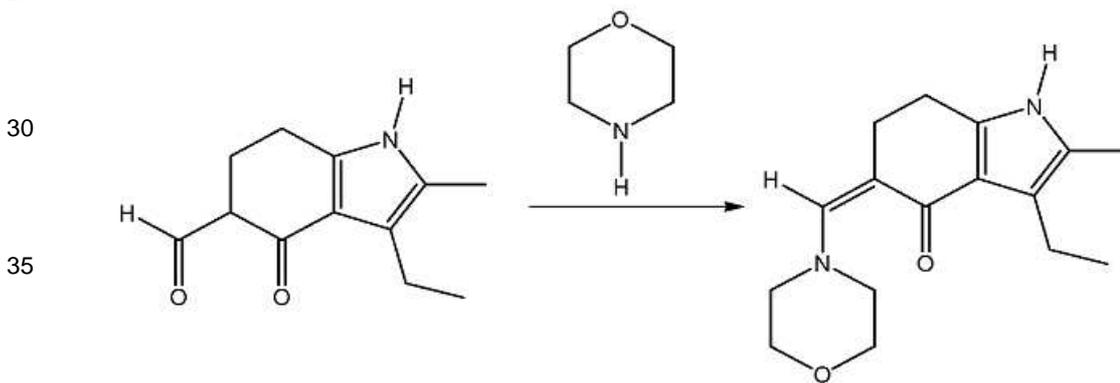
3b.



15 **Enolato metálico de SUMO-2**

**Intermedio 1, Formil SUMO-2**

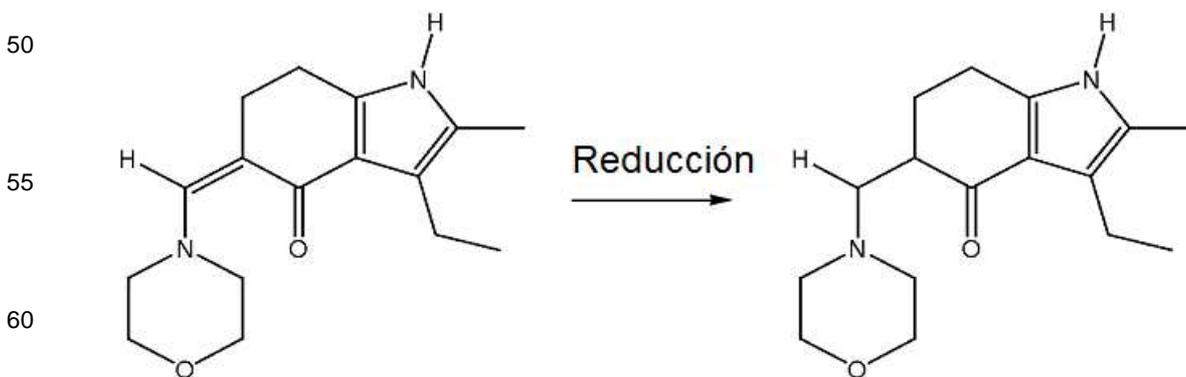
3c.



**Intermedio 1, Formil SUMO-2**

**Intermedio 2, Enamina**

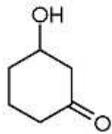
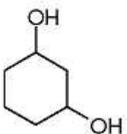
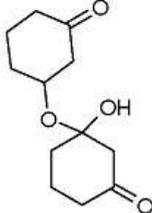
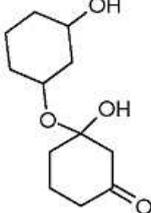
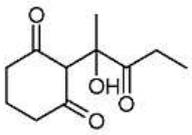
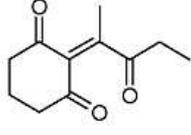
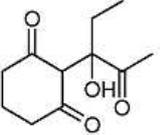
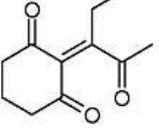
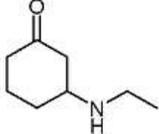
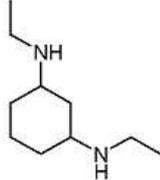
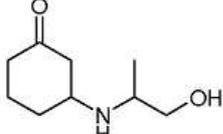
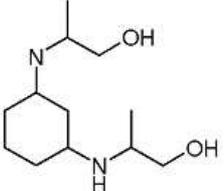
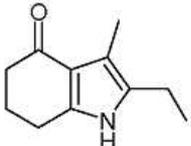
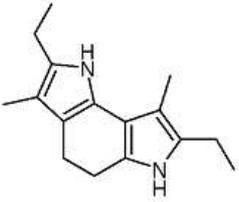
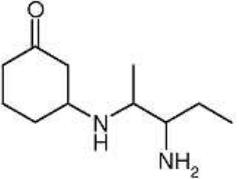
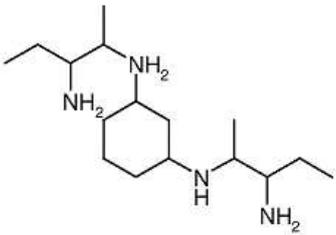
3d.



**Intermedio 2, Enamina**

**SUMO-3**

65

Impurezas potenciales en SUMO-2			
			
			
			
			
 isómero de SUMO-2			
			
			

[0058] En otra realización, la Reacción 4 se lleva a cabo como una reacción de dos etapas, en la que la primera etapa de la reacción es una etapa de hidrogenación, y la segunda etapa es una etapa de ciclación.

5

[0059] La etapa de hidrogenación se lleva a cabo en condiciones de baja a moderada presión de hidrógeno en presencia de un catalizador. Un ácido puede ser utilizado ventajosamente en la etapa de hidrogenación para acortar

el tiempo de reacción. La presión de hidrógeno puede ajustarse entre 1 - 5 bar. El ácido útil para la práctica de esta realización puede seleccionarse entre HCl, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido nítrico y combinaciones de los mismos. En un ejemplo específico, el ácido es ácido acético. En otro ejemplo, el ácido comprende ácido acético mezclado con un disolvente, tal como acetato de etilo, etanol, metanol, benceno, tolueno, xileno y combinaciones de los mismos.

[0060] En la primera variación de esta realización, los reactivos (SUMO-1 y 1,3-ciclohexanodiona) son cargados previamente y la etapa de hidrogenación se lleva a cabo a la temperatura inferior en presencia de un catalizador. En esta variación, el intermedio de SUMO-2 se forma a temperatura más baja. La etapa de hidrogenación va seguida a continuación por la etapa de ciclación llevada a cabo a temperatura más alta. La temperatura para la etapa de hidrogenación puede ser de 15°C a 40°C. Preferiblemente, la etapa de hidrogenación se lleva a cabo a la temperatura de 15°C a 25°C. La temperatura para la etapa de ciclación es de 70°C a 110°C, por ejemplo, de 70°C a 90°C, o de 90°C a 100°C, o de 100°C a 110°C.

[0061] En la segunda variación de la realización, el protocolo de temperatura corresponde al de la primera variación, pero la etapa de hidrogenación progresa en ausencia de 1,3-ciclohexanodiona, que se carga más tarde en la fase de ciclación a alta temperatura. En esta variación, se produce ventajosamente primero la 2-amino-pentan-3-ona. Se descubrió inesperadamente que la selectividad de la Reacción 4 y el rendimiento y la pureza de SUMO-2 se mejoran sometiendo solamente SUMO-1 a las condiciones de reducción, seguido de la adición de 1,3-ciclohexanodiona en la etapa posterior.

[0062] En un enfoque, la etapa de hidrogenación de la Reacción 4 requiere la presencia de un catalizador, tal como catalizador de níquel Raney, PtO<sub>2</sub> y el catalizador de Pd.

[0063] En una realización de la Reacción 4, el catalizador comprende catalizador de níquel Raney. El catalizador se utiliza en esta realización en las cantidades de 0,01 g/g a 0,4 g/g, y más específicamente, de 0,05 g/g a 0,3 g/g.

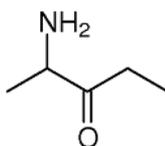
[0064] En otra realización de la Reacción 4, el catalizador comprende el catalizador de Pd/C.

[0065] El catalizador se utiliza en esta realización en las cantidades de 0,01 g/g a 0,2 g/g, y más específicamente, de 0,05 g/g a 0,15 g/g.

[0066] Opcionalmente, el catalizador usado se extrae de la mezcla de reacción después de la etapa de hidrogenación para evitar la formación de subproductos.

[0067] Alternativamente, el hidrógeno necesario para la etapa de hidrogenación de la Reacción 4 se puede generar in situ mediante la adición de polvo de zinc en presencia de ácido acético. En este caso, la reacción puede llevarse a cabo con todos los reactivos cargados al principio a temperatura más baja, seguido por el protocolo de aumento de la temperatura; o con SUMO-1, zinc y el ácido cargado en la etapa de reducción, y con ciclohexanodiona cargada sólo en la etapa de ciclación, con o sin el protocolo de aumento de temperatura. Opcionalmente, el zinc residual y el acetato de zinc se filtran después de la hidrogenación. El tamaño de partícula para el polvo de zinc se encuentra en el intervalo de 2 µ a 50 µ, preferiblemente de 5 µ a 20 µ.

[0068] En una realización adicional, SUMO-2 se puede producir ventajosamente con menos impurezas por reacción de 1,3-ciclohexanodiona con 2-amino-pentan-3-ona de la siguiente estructura, que se puede obtener mediante la reducción de 2,3-pentanodiona-2-oxima (SUMO-1).



**2-amino-pentan-3-ona**

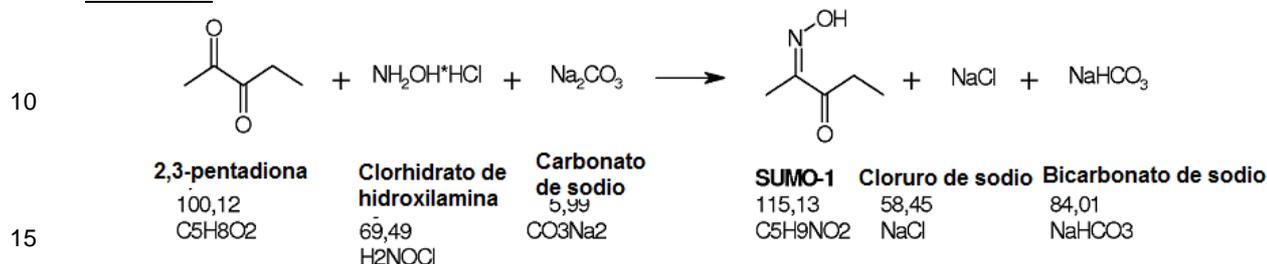
[0069] A modo de ejemplo no limitativo, la 2-amino-pentan-3-ona se puede obtener mediante la reducción de 2,3-pentanodiona-2-oxima (SUMO-1).

[0070] Con el fin de eliminar impurezas e isómeros no deseados, el producto de la reacción 4, SUMO-2, se somete opcionalmente a al menos un ciclo de recristalización.

[0071] Los esquemas de reacción novedosos para la preparación de SUMO-2 minimizan o impiden la formación de una o más de las impurezas indicadas anteriormente.

## ETAPA DE PREPARACIÓN DE SUMO-1

[0072] Los procedimientos de preparación de SUMO-1 utilizados para la preparación de SUMO-2 son conocidos en la técnica. SUMO-1 se puede preparar, por ejemplo, a través de la reacción de 2,3-pentanodiona con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base (Reacción 5).

Reacción 5:

[0073] Generalmente, la regioselectividad de la reacción de 2,3-pentanodiona con hidroxilamina a SUMO-1 no es alta, lo que da lugar a la formación del isómero de SUMO-1 2,3-pentanodiona-3-oxima y 2,3-pentanodiona-2,3-dioxima, junto con el producto SUMO-1 2,3-pentanodiona-2-oxima deseado.

[0074] Se descubrió inesperadamente que la regioselectividad de esta reacción se puede optimizar a través del control cuidadoso de las condiciones de reacción, tales como la naturaleza y la cantidad del agente alcalinizante, pH, disolventes, temperatura y una secuencia de dosificación.

[0075] El proceso de Reacción 5 puede llevarse a cabo a valores de pH que van de 4,5 a 9,5.

[0076] En una realización, la reacción 5 tiene lugar a valores de pH que van de 4,5 a 8. En otra realización, la reacción tiene lugar a valores de pH en el intervalo de 8 a 9,5.

[0077] La base, útil para establecer el pH necesario se puede seleccionar entre hidróxido de litio (LiOH), hidróxido sódico (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), carbonato de litio (Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), carbonato de sodio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), y combinaciones de los mismos. La base se puede emplear en las cantidades de 1,0-3,0 eq, por ejemplo, en la cantidad de 1,05 a 1,5 eq o de 1,05 a 2,0 eq.

[0078] En una realización de preparación de SUMO-1, la base se selecciona entre NaOH, KOH y combinaciones de los mismos. En otra realización, la base se selecciona entre Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y combinaciones.

[0079] En aún otra realización, la base es Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, que puede usarse en las cantidades de 1 a 3 equivalentes. En una variación de esta realización, se utilizó carbonato de sodio en la cantidad de aproximadamente 1,0 equivalentes. En una variación adicional de esta realización, se utilizó carbonato de sodio en la cantidad de 1,1 equivalentes. En otra variación, se usó carbonato de sodio en la cantidad de 1,2 equivalentes.

[0080] Como se descubrió que la temperatura más baja de la reacción conduce a una mejor selectividad, la Reacción 5 tiene lugar ventajosamente a una temperatura de 5°C a 20°C. En una realización, la reacción tiene lugar a una temperatura de 5°C a 0°C. En otra realización, la temperatura es de 0°C a -15°C. En aún otra realización, la temperatura se establece para que sea de -5°C a -10°C.

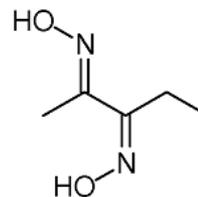
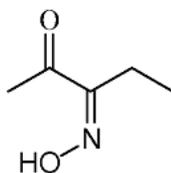
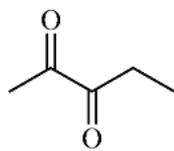
[0081] Además, la adición de un agente anti-congelación para bajar el punto de congelación de la solución es beneficiosa para la reacción. El agente anti-congelación se puede seleccionar entre haluros de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como cloruro de sodio (NaCl), cloruro de potasio (KCl), cloruro de calcio (CaCl<sub>2</sub>), cloruro de magnesio (MgCl<sub>2</sub>), y similares.

[0082] Los disolventes útiles para la reacción de Reacción 5 se seleccionan del grupo que consiste en agua, metil butil terciario éter (MTBE), metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, piridina, éter etílico, ácido acético y combinaciones de los mismos. Los siguientes disolventes pueden añadirse adicionalmente para proporcionar propiedades anti-congelación: glicerol, etilenglicol, propilenglicol, dietilenglicol y combinaciones de los mismos.

[0083] Se puede obtener un alto rendimiento de SUMO-1, por encima del 90%, a través de la realización de las realizaciones descritas anteriormente de Reacción 5, con cantidades reducidas de impurezas generadas en el producto.

[0084] Los siguientes compuestos fueron identificados como potenciales subproductos resultantes de la Reacción 5:

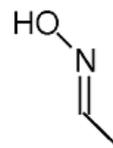
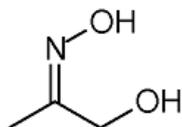
5



10

**2,3-pentanodiona Isómero de SUMO-1 2,3-pentanodiona-2,3-dioxima**

15



20

**1-hidroxi-propan-2-ona oxima**

**Acetaldehído oxima**

25

**[0085]** El nuevo esquema de reacción de esta etapa minimiza o impide la formación de una o más de las impurezas indicadas anteriormente.

30

**[0086]** La relación de SUMO-1 con respecto a isómero de SUMO-1 se determinó que estaba por encima de 5, preferiblemente por encima de 6, aún más preferiblemente por encima de 6,5.

**[0087]** En una realización de preparación de SUMO-1, los niveles de las impurezas de 2,3-pentadiona-2,3-dioxima no superan el 0,2%, preferiblemente no superior al 0,1%.

35

**[0088]** La base libre de molindona purificada (SUMO-3) producida de acuerdo con la práctica de la presente invención pueden convertirse en una sal de molindona, tal como cloruro, sulfato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, formiato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, mandelato y similares. Las sales se pueden preparar mediante la reacción de la base de molindona con el ácido en una solución alcohólica caliente, seguido de enfriamiento. El disolvente útil para la formación de la sal puede seleccionarse entre MTBE, metanol, etanol, isopropanol, THF, acetonitrilo y combinaciones de los mismos, que se pueden combinar con acetato de etilo, hexano, heptano, benceno, tolueno, ciclohexano, o agua. La temperatura de la solución alcohólica para la cristalización está preferiblemente en el intervalo de -20°C a 25°C.

40

45

**[0089]** En una realización específica, pero no limitativa, la sal es clorhidrato de molindona.

50

**[0090]** La invención proporciona además una composición sustancialmente pura que consiste esencialmente en molindona o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. El término "sustancialmente pura" se refiere a composiciones que contienen esencialmente sólo el principio farmacéutico activo y menos de aproximadamente 1,5 µg (o preferiblemente menos de aproximadamente 0,5 µg) de cualquier impureza genotóxica por dosis diaria humana máxima esperada, y son por lo tanto adecuadas para uso en la preparación de formas de dosificación farmacéuticas destinadas para el consumo humano. Además, el término "sustancialmente pura" se refiere a composiciones que contienen al menos aproximadamente 98% (o más preferiblemente al menos aproximadamente 99%, o incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 99,5%) en peso del principio activo farmacéutico. Aún más, el término "sustancialmente pura" se refiere a composiciones que contienen menos de aproximadamente el 0,1% de cualquier impureza desconocida individual. En este contexto, una "impureza" se refiere a productos secundarios de reacción o productos intermedios de reacción o reactivos residuales o productos indeseables de los mismos, que pueden permanecer en el principio activo farmacéutico después de la síntesis. Además, las composiciones "sustancialmente puras" referidas en la presente invención contienen preferiblemente sólo el principio activo farmacéutico de la invención como el único o principal componente fisiológicamente o farmacológicamente activo.

55

60

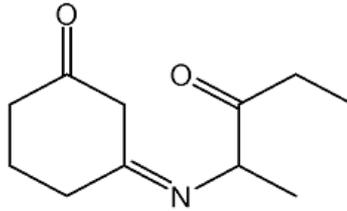
65

**[0091]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "genotóxico" se refiere a compuestos o sustancias que se sospecha que, o que han demostrado que, inducen mutaciones genéticas, roturas cromosómicas y/o reordenamientos cromosómicos.

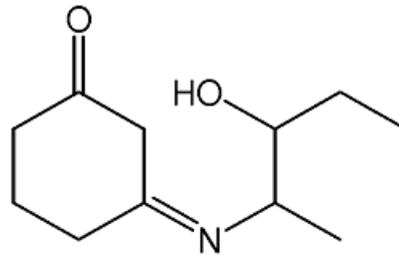
[0092] A modo de ejemplo, una composición "sustancialmente pura" de molindona (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) contiene menos de aproximadamente 1,5 µg, menos de aproximadamente 1,0 µg, y menos de aproximadamente 0,5 µg de cualquier impureza genotóxica por dosis máxima diaria de molindona en seres humanos.

5 [0093] En otra realización, el proceso de la invención proporciona compuestos nuevos de acuerdo con las siguientes fórmulas:

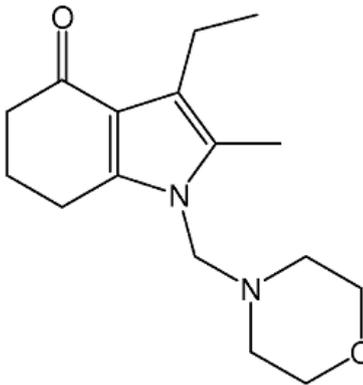
10 NC-1:



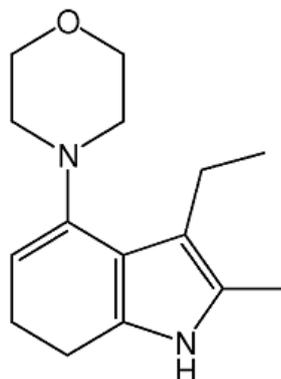
20 NC-2:



35 NC-3:



50 NC-4:

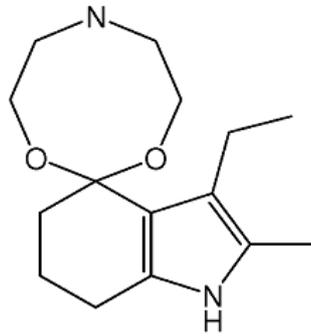


NC-5:

5

10

15

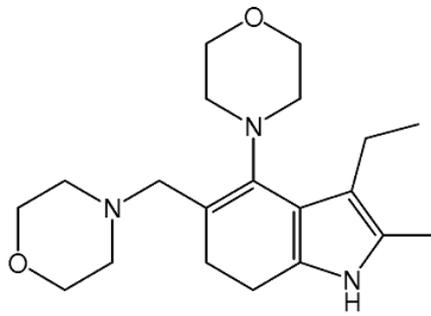


NC-6:

20

25

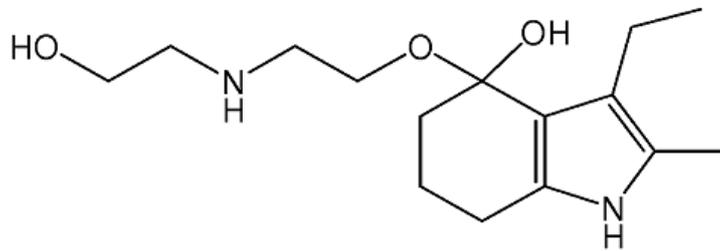
30



NC-7:

35

40

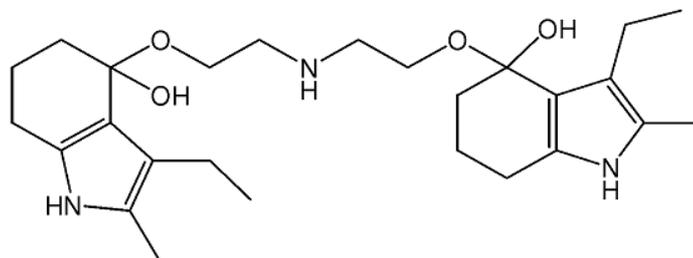


NC-8:

45

50

55

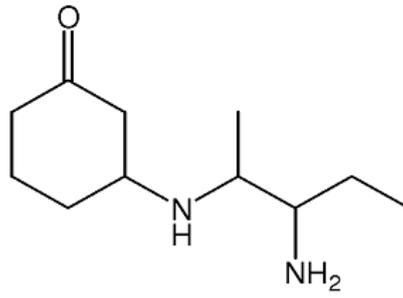


NC-9:

60

65

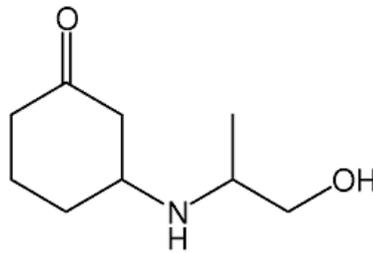
5



10

15 NC-10:

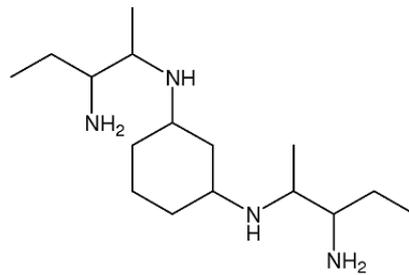
20



25

NC-11:

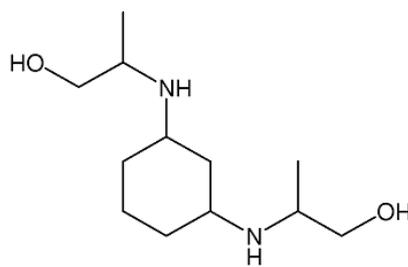
30



35

NC-12:

40

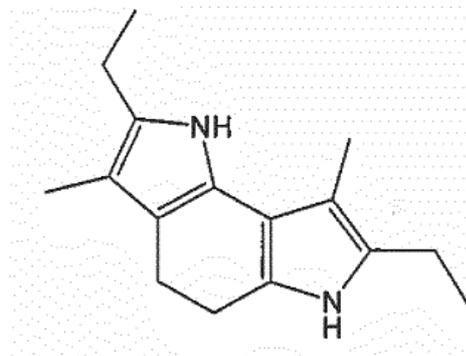


45

50

NC-13:

55



60

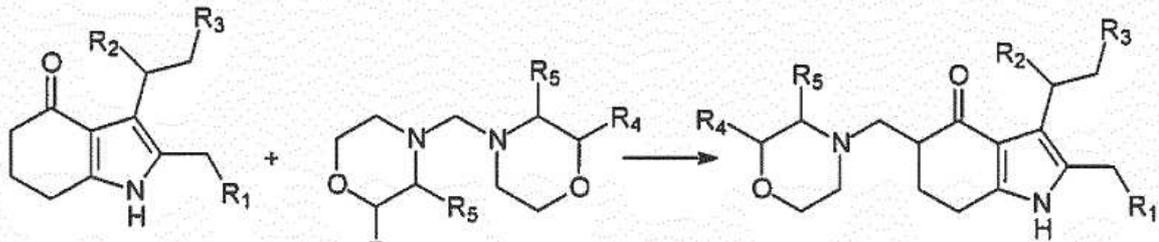
65

[0094] Los procedimientos de fabricación nuevos y mejorados de molindona dados a conocer anteriormente se pueden utilizar para preparar compuestos relacionados con molindona mediante el uso de correspondientes análogos de SUMO-1 y análogos de bismorfolinometano. La preparación se ejemplifica en las reacciones de 6, 7, 8 y 9, en las que R1, R2, R3, R4, y R5 se seleccionan entre -H, -OH, alcoxi, alquilo, o grupos alquilo sustituidos.

5

**Reacción 6:**

10



15

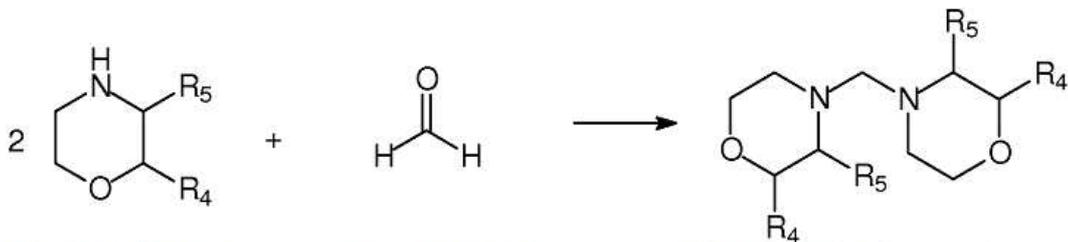
20

**Análogos de SUMO-2**      **Análogos de bismorfolinometano**      **Análogos de molindona**

25

**Reacción 7:**

30



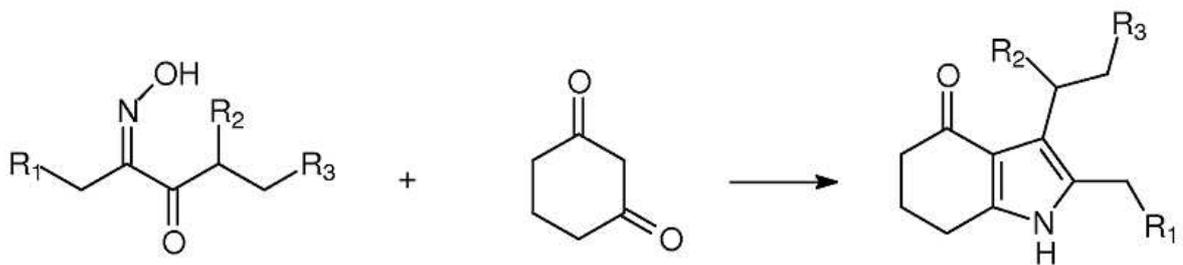
35

**Morfolina sustituida**      **Formaldehido**      **Análogos de bismorfolinometano**

40

**Reacción 8:**

45



50

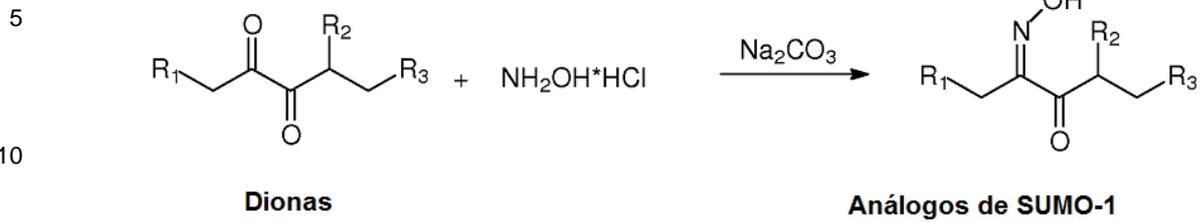
55

**Análogos de SUMO-1**      **1,3-ciclohexanodiona**      **Análogos de SUMO-2**

60

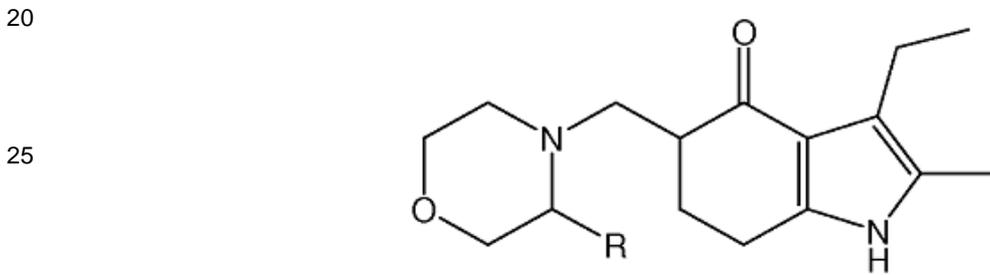
65

**Reacción 9:**



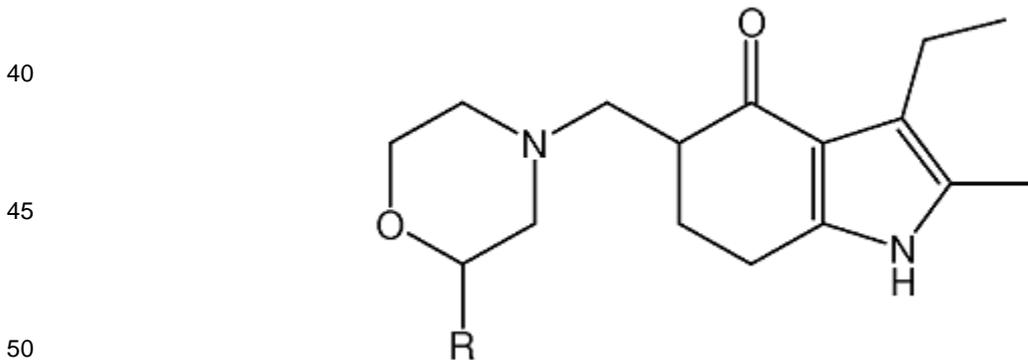
15 **[0095]** Los ejemplos de los análogos de molindona que se pueden preparar mediante las reacciones 6, 7, 8 y 9 incluyen, pero no se limitan a:

MA-1:



R = -OH, alcoxi, alquilo, alquilo sustituido

MA-2:



R = -OH, alcoxi, alquilo, alquilo sustituido

MA-3:

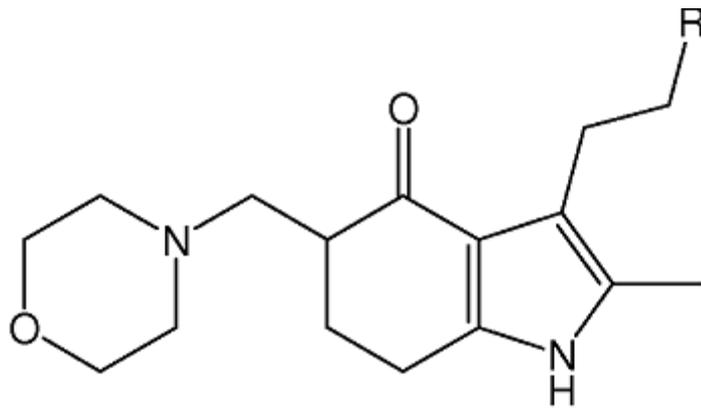
60

65

5

10

15



R = -OH, alcoxi, alquilo, alquilo sustituido

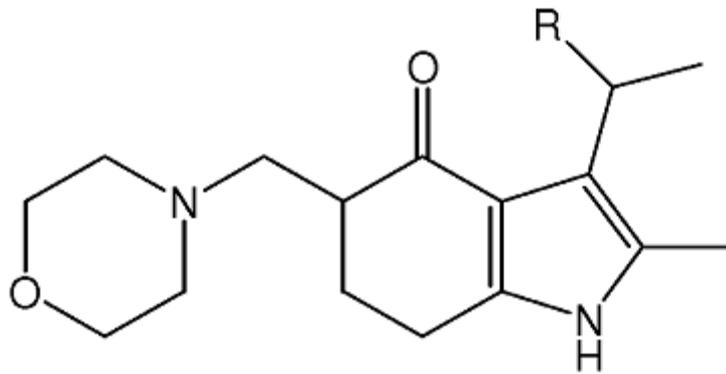
20

MA-4:

25

30

35



R = -OH, alcoxi, alquilo, alquilo sustituido

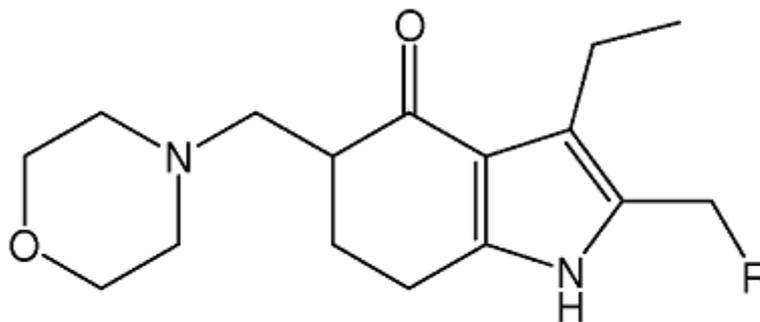
40

MA-5:

45

50

55

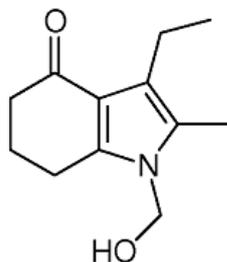


R = -OH, alcoxi, alquilo, alquilo sustituido

60

[0096] Además, el hidroximetil SUMO-2 de la fórmula siguiente,

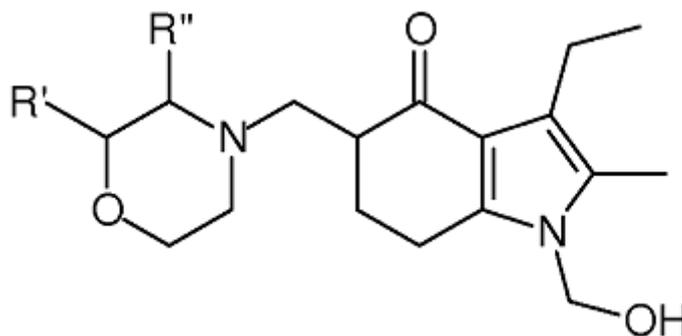
65



### Hidroximetil SUMO-2

[0097] se puede preparar por reacción de SUMO-2 con formaldehído, y se utiliza con los análogos bismorfolinometano en combinación con los procedimientos descritos en este documento para producir análogos de molindona con la siguiente fórmula:

MA-6:



R', R'' = -H, -OH, alcoxi, alquilo, alquilo sustituido

### EJEMPLOS

[0098] La invención descrita ahora en general, se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos que se incluyen simplemente con fines de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no están destinados a limitar la invención.

### EJEMPLOS PARA LA ETAPA DE PREPARACIÓN DE SUMO-1:

#### EJEMPLO 1: PREPARACIÓN DE SUMO-1

[0099] Se disolvieron por separado 2,3-pentanodiona y clorhidrato de hidroxilamina en agua/EtOH (3/1; p/p%). A continuación, se añadió la solución de clorhidrato de hidroxilamina a la solución de 2,3-pentanodiona a pH predeterminado y a baja temperatura o temperatura ambiente. El valor de pH de la mezcla de reacción se ajustó con NaOH 1 N. La concentración final de 2,3-pentanodiona en la mezcla de reacción fue del ~ 3,5% peso. Después de la reacción, la solución se extrajo con MTBE.

[0100] El mismo procedimiento se repitió a diversas temperaturas y valores de pH. Los resultados se presentan en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Efecto del pH sobre el rendimiento de SUMO-1 (T = 3°C)

Experimento	pH	Rendimiento (%)*
PER-3131-1	4,5	57,9
PER-3132-1	6,5	75,7
PER-3130-1	8,5	81,1

\*Como % de área en HPLC

Tabla 2. Efecto de la temperatura sobre el rendimiento de SUMO-1 (pH = 8,5)

Experimento	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)*
PER-3129-1	Temperatura ambiente	68,2 %
PER-3130-1	3°C	81,1 %
PER-3137	-5°C	82,2 %

\*Como % de área en HPLC

## EJEMPLO 2 PREPARACIÓN DE SUMO-1

5

**[0101]** Se enfrió una solución acuosa de carbonato de sodio (aprox. 12% p/p) a 0°C, seguido de la dosificación de una solución acuosa de clorhidrato de hidroxilamina (aprox. 20% p/p). A continuación, se dosificó una solución etanólica de pentanodiona (50% en peso) a 0°C durante 2 horas.

10 **[0102]** Después de envejecer durante 1 hora a 0°C, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se añadió MTBE para disolver el producto parcialmente aceitoso parcialmente precipitado (6 g de MTBE/g pentanodiona). La capa acuosa se descartó, la capa orgánica se concentró a presión reducida (40°C, a 300 a 50 mbar), el aceite resultante se solidificó tras reposo a temperatura ambiente.

15 **[0103]** Para facilitar la transición a la etapa 2, puede llevarse a cabo un cambio de disolvente de MTBE/EtOH al disolvente utilizado en la segunda etapa (ácido acético) en lugar de eliminar completamente el disolvente y dejar que el aceite se solidifique.

20 **[0104]** El mismo procedimiento se repitió con cantidades variables de la base a diversas temperaturas. Los resultados se presentan en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Efecto de la Cantidad Base en relación de SUMO-1/isómero de SUMO-1

Experimento	Cantidad de Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (eq.)	pH	Rendimiento*	Relación SUMO-1/Isómero
Han-601	1,20	8,9	83,9	5
Han-602	1,05	8,1	82,4	5,4
Han-603	1,1	8,5	83,5	5,9

\*Como % de área en HPLC

25

Tabla 4. Efecto de la temperatura en la relación de SUMO-1/isómero de SUMO-1

Experimento	Temperatura (°C)	Rendimiento*	Relación SUMO-1/Isómero
Han-603	0	83,5	5,9
Han-606	-5	85,0	6,3
Han-607	-8	85,2	6,5
Han-609	-10	82,8	6,4

\*Como % de área en HPLC

## EJEMPLOS PARA LA ETAPA DE PREPARACIÓN DE SUMO-2

## EJEMPLO 3.

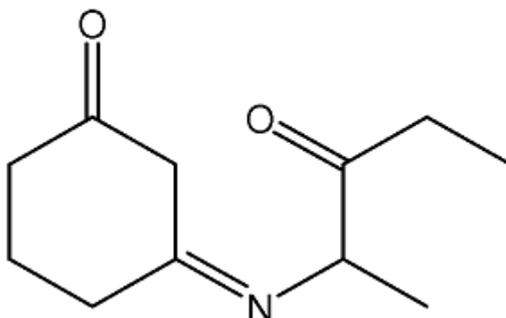
## PREPARACIÓN DE SUMO-2 EN UNA REACCIÓN DE UNA ETAPA

35

**[0105]** Se disolvieron 1 eq. de SUMO-1 y 1 eq. de 1,3-ciclohexanodiona en ácido acético. Se utilizaron cuatro catalizadores (2 Pd/C y 2 Níquel Raney) en una escala pequeña a 25°C a 40°C y de 1 - 5 bar de presión de hidrógeno. Con los 4 catalizadores, SUMO-1 finalmente se consumió completamente; la reacción, sin embargo, fue un poco más rápida en los catalizadores de Pd/C que los Raney-níquel. A temperatura baja, se formó un compuesto intermedio con la siguiente fórmula

40

45



caracterizado por un pico de elución tardía (9,6 min). Cuando se elevó la temperatura de reacción a 100°C, el pico de elución tardía empezó a disminuir y SUMO-2 aumentó.

#### EJEMPLO 4. PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO DE SUMO-2 UTILIZANDO EL CATALIZADOR DE Pd/C

**[0106]** Se disolvieron SUMO-1 (1 eq.) y 1,3-ciclohexanodiona (1 eq.) en acetato de etilo/ácido acético (3:1) y se añadió 0,1 g/g de catalizador Pd/C. La reacción se llevó a cabo a 1 bar de hidrógeno a 50°C, y la conversión al intermedio se produjo sin problemas.

#### EJEMPLO 5. PREPARACIÓN DE SUMO-2 UTILIZANDO EL CATALIZADOR DE Pd/C EN UNA REACCIÓN DE 2 ETAPAS

**[0107]** Se cargó SUMO-1 en ácido acético (~ 10% en peso) en el autoclave, seguido de 0,1 g/g de Pd/C. El autoclave se presurizó a 3 bar con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25°C hasta que el consumo de hidrógeno indicó la conversión completa (~ 15 h). A continuación, el catalizador se filtró y se añadió 1,3-ciclohexanodiona (1,1 eq) en un poco de ácido acético (~ 50% en peso). La mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura de camisa de 110°C (~ 100°C - 105°C interna) y se agitó hasta que la GC mostró la conversión completa (~ 5 h). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 50°C y parte del ácido acético se eliminó bajo presión reducida (hasta aprox. 3 g/g de SUMO-1). Esta solución se añadió lentamente en 3 veces el peso de agua refrigerada (2°C). Después de envejecer a 2°C durante 1 h, el producto se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó a 40°C en vacío para producir 54% de SUMO-2 en bruto con ~ 11% de isómero. El SUMO-2 en bruto se suspendió en metanol/agua = 2/1 (v/v) (10% en peso) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura de camisa de 75°C y se obtuvo una solución transparente en alguna parte entre 60 y 70°C de temperatura interna. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C en 2 horas y la mezcla de reacción se envejeció a 0°C durante 1 hora. A continuación, el producto se aisló por filtración, se lavó con metanol/agua y se secó a 40°C en vacío para producir 76% de SUMO-2 con ~ 2% de isómero de SUMO-2 en bruto, o un rendimiento del 41% del total.

#### EJEMPLO 6. PREPARACIÓN DE SUMO-2 UTILIZANDO EL CATALIZADOR DE Ra Ni EN UNA REACCIÓN DE 2 ETAPAS

**[0108]** Se hizo reaccionar SUMO-1 en ácido acético (~ 10%) con 1,3-ciclohexadiona en presencia de 0,3 g/g de catalizador de níquel Raney a 25°C bajo 3 bares de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y se aumentó la temperatura a 100°C. Se obtuvo un rendimiento de 42,4% de SUMO-2.

#### EJEMPLO 7. PREPARACIÓN DE SUMO-2 UTILIZANDO Zn/HOAc

**[0109]** Se disolvieron 17,5 g (156,5 mmol) de 1,3-ciclohexanodiona y 16,8 g (144 mmol) de SUMO-1 (PER-3143-1) en 156 g de ácido acético a temperatura ambiente. Se añadieron 20,5 g (313 mmol) de polvo de Zn en pequeñas porciones durante un periodo de ~ 1 hora, y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente. A continuación, la suspensión se filtró a través de celite y el celite se lavó con 40 g de ácido acético. La solución marrón amarilla se concentró al vacío para dar 50 g de solución y después se añadió durante un periodo de 15 minutos a 150 g de agua fría (2°C). Se precipitó un sólido de color ligeramente marrón. La suspensión se agitó adicionalmente durante 1 hora a 2°C y se filtró. La torta del filtro se lavó dos veces con 40 ml de agua fría. El sólido ligeramente marrón se secó al vacío a 40°C:  
Rendimiento: 19,7 g (77%)

#### EJEMPLO 8 PREPARACIÓN DE SUMO-2 UTILIZANDO Zn/HOAc EN UNA REACCIÓN DE 2 ETAPAS:

[0110] se disolvieron 1,3-ciclohexanodiona y SUMO-1 a temperatura ambiente en ácido acético. A continuación, se añadió polvo de Zn en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a continuación hasta reflujo. La mezcla de reacción se trató como se describe en el Ejemplo 7.

5 [0111] Se disolvió SUMO-1 a temperatura ambiente en ácido acético. Se añadió polvo de zinc en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a continuación a reflujo. Se extrajo el Zn mediante filtración. Se añadió 1,3-ciclohexanodiona. La mezcla de reacción se agitó a reflujo. La mezcla de reacción se trató como se describe en el Ejemplo 7.

Resultados:

10

Entrada	Recuento del % de área de SUMO-2	Recuento de % de área rrt =0,74	Recuento de % de área rrt =0,88	Recuento de % de área rrt =0,99	Recuento de % de área de isómero de SUMO-2	relación de SUMO-2: isómero de SUMO-2
Hil-3194	80,3	0,73	0,62	0,11	18,0	4,7:1
Hil-3195	84,3	0,46	0,42	No detectado	14,7	5,7:1

#### EJEMPLO 9. PURIFICACIÓN DE SUMO-2

##### [0112]

15 1. Se preparó SUMO-2 como se describe en el Ejemplo 5. Después de la extracción del ácido acético, la mezcla de reacción se dividió en cuatro partes.

a. La solución caliente de SUMO-2 en ácido acético se dosificó lentamente en agua fría.

b. La segunda parte se cristalizó de forma similar al procedimiento de recristalización por disolución de SUMO-2 en ácido acético residual, metanol y agua a 70°C y enfriando lentamente hasta 2°C, lo que mejora el agotamiento del isómero no deseado.

20 c. En la tercera parte, se añadió agua a la solución fría de SUMO-2 en ácido acético residual y metanol.

d. La cuarta parte finalmente se realizó mediante la adición de agua fría a la solución en caliente a ~ 50°C de SUMO-2 en ácido acético residual.

25

Tabla 5. Purificación SUMO-2

	Tratamiento (a)	Tratamiento (b)	Tratamiento (c)	Tratamiento (d)
Rendimiento (%)	56	32,7	35,1	57,2
SUMO-2 (%)	83,1	95,1	93,8	82,5
Isómero de SUMO-2 (%)	15,7	4,67	5,99	16,5

30 2. Primera recristalización: se disolvieron 18 g de SUMO-2 bruto del ejemplo 7 en 162 g de MeOH/agua (2/1; v/v%) a 75°C y la solución se enfrió hasta 0°C durante un período de 2 h. La suspensión se agitó durante 1 h a 0°C y se filtró. La torta del filtro se lavó dos veces con 50 ml de MeOH/agua (2/1; v/v%) y se secó al vacío a 40°C. Rendimiento total: 12,8 g.

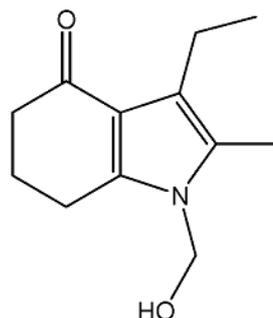
35 3. Segunda recristalización: se disolvieron 12,5 g de SUMO-2 obtenidos después de la primera recristalización en 120 g de MeOH/agua (2/1; v/v%) a 75°C y la solución se enfrió hasta 0°C durante un período de 2 horas. La suspensión se agitó durante 1 hora a 0°C y se filtró. La torta del filtro se lavó dos veces con 35 ml de MeOH/agua (2/1; v/v%) y se secó al vacío a 40°C. Se logró un rendimiento total de 10,5 g (45%).

#### EJEMPLOS PARA LA ETAPA DE PREPARACION DE SUMO-3

#### EJEMPLO 10. PREPARACIÓN DE N-HIDROXIMETIL SUMO-2.

40 [0113] Se hace reaccionar SUMO-2 con formaldehído en presencia de ácido acuoso (HCl acuoso, HOAc acuoso o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso) para producir N-hidroximetil SUMO-2 de la siguiente estructura:

45



50

## EJEMPLO 11. PREPARACIÓN DE SUMO-3 AL REACCIONAR SUMO-2 CON BISMORFOLINOMETANO

[0114] La reacción de bismorfolinometano con SUMO-2 se llevó a cabo con diferentes disolventes y ácidos: etanol, etanol/HCl y ácido acético, cada uno a temperatura elevada. Las condiciones neutras en etanol y sin ácido no mostraron prácticamente ninguna reacción después de 2 horas. En etanol con ácido clorhídrico se formó un recuento de área del ~10% de SUMO-3 después de 2 horas. En ácido acético después de 2 h, se formó un recuento de área del ~ 50% de SUMO-3 y permaneció un recuento de área del ~ 25% de SUMO-2.

Tabla 7. La reacción de bismorfolinometano con SUMO-2 con diferentes disolventes

Experimento	Temperatura de reacción (°C)	Cantidad de reactivo de Mannich (eq)	Disolvente
Hil-3328	80	1	EtOH
Hil-3329	80	1	EtOH/HCl
Hil-3240	80	1	AcOH

## EJEMPLO 12. PREPARACIÓN DE SUMO-3 AL REACCIONAR SUMO-2 CON BISMORFOLINOMETANO

## [0115]

a. Se disolvió SUMO-2 en ácido acético y se calentó hasta 65°C.

El bismorfolinometano (1,5 eq) se dosificó durante ~ 30 minutos; el progreso de la reacción se siguió por HPLC. Después de 3 horas, la temperatura de reacción se aumentó a 80°C. Después de 3 horas a 80°C, quedó un recuento de área del 9% del compuesto a  $rrt = 0,82$ , se formó un recuento de área del 44% de SUMO-3 y quedó un recuento de área del 25% de SUMO-2 (y <1% de recuento de área de metileno-SUMO-2). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche y después de 18 horas a 80°C, se observó la siguiente HPLC: un recuento de área de <1% de compuesto a  $rrt = 0,82$ , un recuento de área del 59% de SUMO-3, un recuento de área del 20% de SUMO-2 y un recuento de área del 7% de metileno-SUMO-2.

b. Adición incremental de Bismorfolinometano

Se cargaron 2,0 eq de bismorfolinometano a SUMO-2 disuelto en ácido acético a 80°C directamente. A esta temperatura, SUMO-3 ya comenzó a aparecer de la primera HPLC en cantidades significativas y se formó el intermedio  $rrt = 0,82$  sólo en cantidades más pequeñas. Después de 3 horas, se cargaron otros 0,5 eq de bismorfolinometano. Después de 20 horas, la reacción se detuvo con un recuento de área del ~ 62% de SUMO-3, un recuento de área de <1% de compuesto a  $rrt = 0,82$ , un recuento de área del ~ 15% de SUMO-2 y un recuento de área del ~ 15% de metileno-SUMO-2.

c. Se disolvió SUMO-2 en ácido acético y se calentó hasta 50°C. La reacción se empujó hasta una conversión del 90%, que se consiguió comenzando con 2,5 eq y cargando otros 0,5 eq de bismorfolinometano después de unas horas. Con menos de 11% de SUMO-2 restante (y >80% del intermedio  $rrt = 0,82$ ), la temperatura se aumentó hasta 80°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 horas. Sorprendentemente, después de 10 horas a 80°C la mezcla de reacción contenía 59% de SUMO-3, 3%  $rrt = 0,82$  y 20% de SUMO-2.

d. Se disolvió SUMO-2 en ácido acético y se calentó hasta 50°C.

Se cargó Bismorfolinometano a 50°C (2 eq). Después de 2 horas, la temperatura se elevó a 80°C. Después de 2 horas de envejecimiento a 80°C, se añadió otro equivalente de bismorfolinometano, seguido de 10 horas de envejecimiento a 80°C. Sólo permaneció el 11% de SUMO-2 residual; el rendimiento de SUMO-3 estaba cerca del recuento de área del 60%.

Tabla 8. Preparación de SUMO-3 con Bismorfolinometano: Temperatura y condiciones de carga

Experimento	Temp. Inicial °C	Temp. Rampa °C	Disolvente	Cantidad inicial de reactivo de Mannich (eq)	Cantidad en rampa de reactivo de Mannich (eq)
Hil-3243	65	80	AcOH	1,5	n/a
Hil-3245	80	n/a	AcOH	2	0,5
Han-622	50	80	AcOH	2,5	0,5
Hil-3250	50	80	AcOH	2	1

## EJEMPLO 13. TRATAMIENTO FINAL DE SUMO-3 DESPUÉS DE LA REACCIÓN DE SUMO-2 CON BISMORFOLINOMETANO

[0116] Para eliminar las impurezas, tales como metileno-SUMO-2 y SUMO-2, la mayor parte del ácido acético se separó por destilación y se añadió agua. Se puede utilizar otro ácido, tal como HCl y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, para ajustar el pH de la solución acuosa. SUMO-3 se mantuvo en solución mientras que las impurezas se depositaron como un sólido ligeramente pegajoso y se separaron por filtración. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 40°C, se añadió MTBE y el pH se ajustó a > 7 con hidróxido sódico. A continuación, se separaron las fases y se extrajo la

capa acuosa una segunda vez con MTBE. La fase de MTBE se concentró y la base libre de SUMO-3 se cristalizó tras enfriar con un rendimiento del 50,8% (89,8% de pureza).

[0117] Alternativamente, después de la filtración de las impurezas depositadas tal como se describe anteriormente, se realizó el ajuste del pH de la solución ácida de la siguiente manera: cargar la solución ácida, calentar hasta 45°C, cargar carbón vegetal, cargar MTBE, cargar etanol y a continuación dosificar hidróxido de sodio para liberar la base libre de SUMO-3. Se añadió carbón vegetal para unir el subproducto semisólido y facilitar su eliminación por filtración y se lavó después con disolvente MTBE/EtOH. El combinado de MTBE/EtOH se concentró para producir cristales de base libre de SUMO-3.

#### EJEMPLO 14. BASE LIBRE DE SUMO-3

[0118] Se cristalizó la base libre de SUMO 3 a partir de una mezcla de MTBE/EtOH o de EtOH. Se obtuvo un 45% de rendimiento global con alta pureza (98%).

#### EJEMPLO 15. FORMACIÓN DE CLORHIDRATO DE MOLINDONA

[0119] La base libre de SUMO 3 se convirtió en la sal de clorhidrato con HCl/EtOH (i-PrOH) y se cristalizó a partir de etanol o isopropanol. Se obtuvo clorhidrato de molindona con un alto rendimiento (95%) y alta pureza (99,5%).

#### REALIZACIONES DE LA INVENCION

##### [0120]

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de molindona (SUMO-3) según la reivindicación 1, que comprende una etapa de hacer reaccionar SUMO-2 con un reactivo de Mannich, en el que dicho reactivo de Mannich es un bismorfolinometano, en el que la cantidad de bismorfolinometano se carga previamente al inicio de la reacción o en el que el bismorfolinometano se añade de una manera escalonada con una cantidad inicial cargada al inicio de la reacción, y que comprende además al menos una de las siguientes etapas:

- (a) eliminar metileno SUMO-2 mediante filtración en condiciones ácidas;
- (b) adsorber compuestos oligoméricos sobre carbón vegetal;
- (c) filtrar y cristalizar la base libre de SUMO-3 a partir de un disolvente.

2. El proceso del apartado 1, que comprende además una etapa de formación y cristalización de una sal de SUMO-3.

3. El proceso del apartado 2, en el que dicha sal es clorhidrato de molindona, sulfato de molindona, fosfato de molindona, monohidrogenofosfato de molindona, dihidrogenofosfato de molindona, bromuro de molindona, yoduro de molindona, acetato de molindona, propionato de molindona, decanoato de molindona, caprilato de molindona, formiato de molindona, oxalato de molindona, malonato de molindona, succinato de molindona, fumarato de molindona, maleato de molindona, citrato de molindona, lactato de molindona, tartrato de molindona, metanosulfonato de molindona o mandelato de molindona.

4. El proceso del apartado 1, en el que el compuesto SUMO-2 se prepara haciendo reaccionar SUMO-1 con 1,3-ciclohexanodiona.

5. El proceso del apartado 4, en el que el compuesto SUMO-2 se prepara haciendo reaccionar SUMO-1 con 1,3-ciclohexanodiona en presencia de un catalizador de hidrogenación.

6. El proceso del apartado 4, en el que el compuesto SUMO-2 se prepara haciendo reaccionar SUMO-1 con 1,3-ciclohexanodiona en presencia de Zn en ácido acético.

7. El proceso del apartado 5, en el que dicho catalizador comprende Pd/C.

8. El proceso del apartado 5, en el que dicho catalizador comprende níquel Raney.

9. El proceso del apartado 4, en el que SUMO-1 se somete a las condiciones de hidrogenación antes de la adición de 1,3-ciclohexanodiona.

10. El proceso del apartado 9, en el que SUMO-1 se hidrogena en presencia de Zn y un ácido.

11. El proceso del apartado 10, en el que Zn se elimina antes de la adición de 1,3-ciclohexanodiona.

12. El proceso del apartado 9, en el que SUMO-1 se hidrogena en presencia de un catalizador.

13. El proceso del apartado 12, en el que el catalizador se elimina antes de la adición de 1,3-ciclohexanodiona.

14. El proceso del apartado 12, en el que dicho catalizador comprende Pd/C.

15. El proceso del apartado 12, en el que dicho catalizador comprende níquel Raney.

16. El proceso del apartado 4, en el que el proceso se inicia a una primera temperatura de 15°C a 40°C.

17. El proceso del apartado 16, en el que la temperatura se eleva durante el proceso hasta una segunda temperatura de 80°C a 110°C.

18. El proceso del apartado 4, en el que el compuesto SUMO-1 se prepara por reacción de 2,3-pentanodiona con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base.

19. El proceso del apartado 18, en el que dicha base es LiOH, NaOH, KOH, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> o combinaciones de las mismas.

20. El proceso del apartado 18, en el que la preparación de SUMO-1 se lleva a cabo a un pH de 8 a 9 para optimizar la regioselectividad.

21. El proceso del apartado 20, en el que la relación de SUMO-1/isómero de SUMO-1 es de al menos 5:1.

22. El proceso del apartado 1, en el que la cantidad del isómero residual SUMO-3 es menor del 0,2%.
23. El proceso del apartado 1, en el que el disolvente es etanol, metanol, isopropanol, butanol, acetona, éter, metil t-butil éter, nitrometano, acetato de etilo o tolueno.
24. El proceso del apartado 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido.
- 5 25. El proceso del apartado 24, en el que dicho ácido es HCl, ácido acético, ácido fórmico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o ácido trifluoroacético.
26. El proceso del apartado 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente.
27. El proceso del apartado 6, en el que el Zn está presente en forma de un polvo con un tamaño de partícula de 2  $\mu$  a 50  $\mu$ .

10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Proceso para preparar un compuesto de molindona que comprende una etapa de hacer reaccionar 2-metil-3-etil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol con bismorfolinometano, en el que la cantidad de bismorfolinometano se carga previamente al inicio de la reacción o en el que el bismorfolinometano se añade de una manera escalonada con una cantidad inicial cargada al inicio de la reacción, y que comprende además al menos una de las siguientes etapas:  
(a) eliminar metileno-2-metil-3-etil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol mediante filtración en condiciones ácidas;  
(b) adsorber compuestos oligoméricos sobre carbón vegetal;  
10 (c) filtrar y cristalizar la base libre de molindona a partir de un disolvente.
- 15 2. Proceso, según la reivindicación 1, que comprende además una etapa de formación y cristalización de una sal de molindona.
3. Proceso, según la reivindicación 2, en el que dicha sal es clorhidrato de molindona, sulfato de molindona, fosfato de molindona, monohidrogenofosfato de molindona, dihidrogenofosfato de molindona, bromuro de molindona, yoduro de molindona, acetato de molindona, propionato de molindona, decanoato de molindona, caprilato de molindona, formiato de molindona, oxalato de molindona, malonato de molindona, succinato de molindona, fumarato de molindona, maleato de molindona, citrato de molindona, lactato de molindona, tartrato de molindona, metanosulfonato de molindona o mandelato de molindona.
- 20 4. Proceso, según la reivindicación 1, en el que la cantidad del isómero residual de molindona es menor del 0,2%.
5. Proceso, según la reivindicación 1, en el que el disolvente es etanol, metanol, isopropanol, butanol, acetona, éter, metil t-butil éter, nitrometano, acetato de etilo o tolueno.
- 25 6. Proceso, según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido.
7. Proceso, según la reivindicación 6, en el que dicho ácido es HCl, ácido acético, ácido fórmico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o ácido trifluoroacético.
- 30 8. Proceso, según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente.