

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 851**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.11.2010 PCT/CN2010/001731**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2012 WO12058780**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2010 E 10859128 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2635568**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas usando 2-sililoxi-pirroles**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.11.2017

73 Titular/es:

**SCINOPHARM (KUNSHAN) BIOCHEMICAL
TECHNOLOGY CO., LTD. (100.0%)
No. 88 Weiye Road Kunshan
Jiangsu 215300, CN**

72 Inventor/es:

**HENSCHKE, JULIAN, P. y
CHEN, YUNG-FA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 643 851 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 para la preparación de 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas usando 2-sililoxi-pirroles

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención proporciona procedimientos sintéticos para hacer 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas sustituidas, incluyendo sunitinib.

2. Descripción de la técnica relacionada

10 Las 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas (**3**, figura 1) aparecen como unidades estructurales centrales en un número significativo de estructuras químicas descritas¹, muchas de las cuales se han sintetizado para el ensayo biológico de su potencial uso como fármacos. Típicamente la subunidad de 2-pirrolona se presenta ella misma como una 2-indolinona sustituida o no sustituida (es decir, 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-indolinonas **3b**), o como una 2-pirrolona condensada con un anillo aromático heterocíclico. Por conveniencia, se clasificarán las 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-indolinonas **3b** como 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas **3**. El grupo metileno que forma el puente entre los anillos de pirrolona y de pirrol puede estar parcialmente sustituido (es decir, R⁵ = H) o totalmente sustituido (p. ej., R⁵ = alquilo, arilo, COR). Como tal, el resto de 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolona se puede encontrar en compuestos biológicamente activos que se están investigando para el tratamiento, o se ha sugerido que tienen potencial para el tratamiento, de una variedad de enfermedades que incluyen el cáncer², inflamación, una variedad de enfermedades autoinmunitarias (que incluyen la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple³), enfermedad de Parkinson⁴, y enfermedad cardiovascular. El examen de la bibliografía pone de manifiesto que el resto de 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolona visto en compuestos biológicamente activos modula la actividad de proteína quinasa. Las proteína quinasa son reguladores críticos de procesos celulares en tejidos normales y en tejido enfermo, incluyendo el cáncer. Por lo tanto, la síntesis eficaz de este resto estructural es de importancia significativa para la identificación, desarrollo y fabricación de nuevos fármacos para tratar la enfermedad.

25 Un ejemplo particular de una 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolona es la N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(Z)-(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (C₂₂H₂₇N₄O₂; PM 398,47 g/mol), conocida también como sunitinib (**1**) que se usa como su sal de ácido L-málico (ácido (2S)-hidroxi-butanodioico) **2**⁵ como el principio farmacéutico activo en SUTENT[®] (Figure 2). SUTENT[®], conocido previamente como SU11248, lo comercializa Pfizer Inc. El principio activo es un molécula pequeña inhibidora del receptor de tirosina quinasa (RTK) la primera de su clase, que se usa para el tratamiento del tumor de estroma gastrointestinal (GIST) y el carcinoma de células renales (RCC). Sunitinib y/o su sal también se están evaluando en una amplia variedad de tumores sólidos, incluyendo cánceres de mama, pulmón, tiroideo y colorrectal.

35 Otros compuestos biológicamente activos de interés que tiene el resto de 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolona incluyen los mostrados en la figura 3. Compuestos tales como SU5416 y SU6597 se han estudiado para el posible uso en la inhibición de la proliferación de tumores ("tales como SCLC, tumores de estroma gastrointestinales, seminomas y leucemias"⁶) y SU6577 para una "terapia que se dirige a una causa de la mastocitosis"⁷, y PHA665752 para la actividad antitumoral, y A-432411 como un inhibidor de microtúbulos, y BX-517⁸ para el cáncer.

Las 3-((aril)metilen)-2-pirrolonas tales como SU4984 también pueden ser útiles para tratamientos de enfermedades, y estos análogos de las 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas pueden ser aplicables a la síntesis usando los procedimientos descritos en esta invención.

40 ¹ Confirmado usando una búsqueda en SciFinder sobre este resto molecular (24 de abril de 2010).

² *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 12, 2153-2157.

³ Publicación internacional WO2005058309A1; *Medicinal Chemistry*, 2005, 48, 5412-5414.

⁴ Publicación internacional WO2009030270A1.

⁵ C₂₆H₃₃N₄O₇, y un PM de 532,6 (g/mol).

45 ⁶ *Cancer Research* 2001, 61, 3660-3668.

⁷ *Journal of Investigative Dermatology* 2000, 114, 392-394.

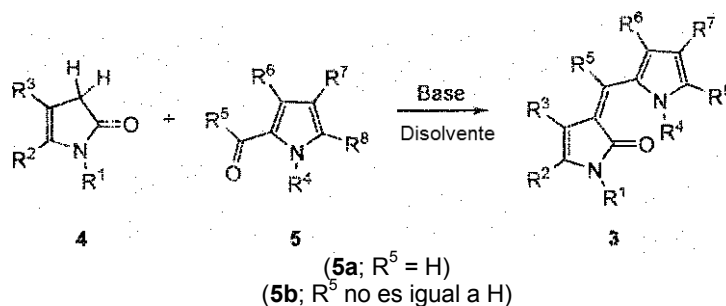
⁸ *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 12, 2153-2157.

Resumen de la invención

Parte 1: Un resumen de la técnica anterior:

50 Las 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas **3** normalmente se sintetizan por acoplamiento catalizado con base de 2-

pirrolonas **4** y 2-formil-pirroles **5a** (esquema 1). El acoplamiento es análogo a la condensación de Knoevenagel del cual se obtienen olefinas en lugar de productos aldoles (es decir, compuestos β-hidroxi-carbonilo). Según el conocimiento de los autores de la invención, no se han descrito otros métodos a parte de uno descrito en el esquema 9 y una versión catalizada por TiCl₄ en la que el 2-formil-pirrol se sustituye por un 2-acil-pirrol **5b**. Las bases usadas en la reacción de acoplamiento incluyen aminas secundarias (p. ej., piperidina y pirrolidina) o terciarias (p. ej., Et₃N y DIPEA), alcóxidos de metales alcalinos (p. ej., KOH) o carbonatos (p. ej., K₂CO₃) que se usan en cantidades subestequiométricas, estequiométricas o mayores que las estequiométricas. Los disolventes típicamente incluyen disolventes polares próticos y apróticos tales como alcoholes (p. ej., EtOH) y DMF. Las reacciones se llevan a cabo típicamente en presencia de una cantidad catalítica de base con calentamiento a temperaturas moderadas. Los rendimientos varían de menos de 50% a altos.



Esquema 1 - Síntesis de 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas

Cuando R⁵ no es un hidrógeno (es decir, COR⁵ no es un grupo funcional aldehído), los acoplamientos típicamente deben llevarse a cabo en condiciones considerablemente más duras⁹ tal como en DMF a >100°C durante varios días o usando irradiación de microondas, o incluso en un tubo sellado sin disolventes.¹⁰ Los rendimientos en general son bajos, típicamente alrededor de 50% o menos. En algunos ejemplos (**5b**; donde R⁵ ≠ H) se pueden usar condiciones duras (≥100°C) en presencia de >1 equivalente molar (con respecto al 2-acil-pirrol **5b**) de ácidos de Lewis metálicos tales como TiCl₄, SnCl₂, SnCl₄, ZnCl₂, AlCl₃, BF₃ en disolventes que incluyen piridina.¹¹

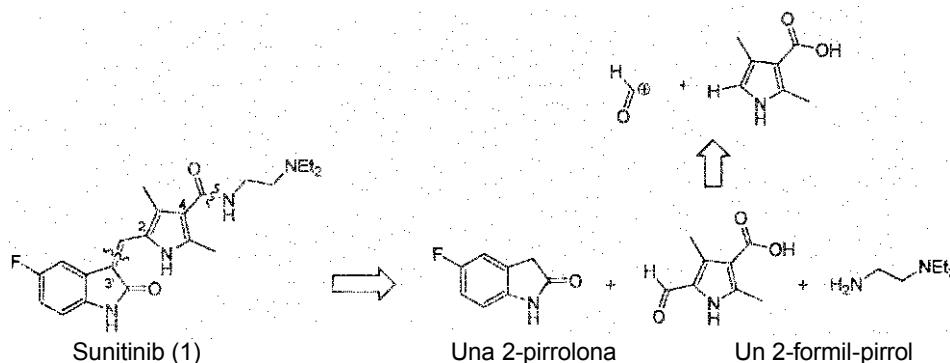
⁹ *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17, 3814-3818; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17, 3819-3825; documento US20050090541.

¹⁰ Documento US20050090541A1.

¹¹ Publicación internacional WO2008067756A1.

Parte 2: Un resumen de la técnica anterior para la síntesis de sunitinib

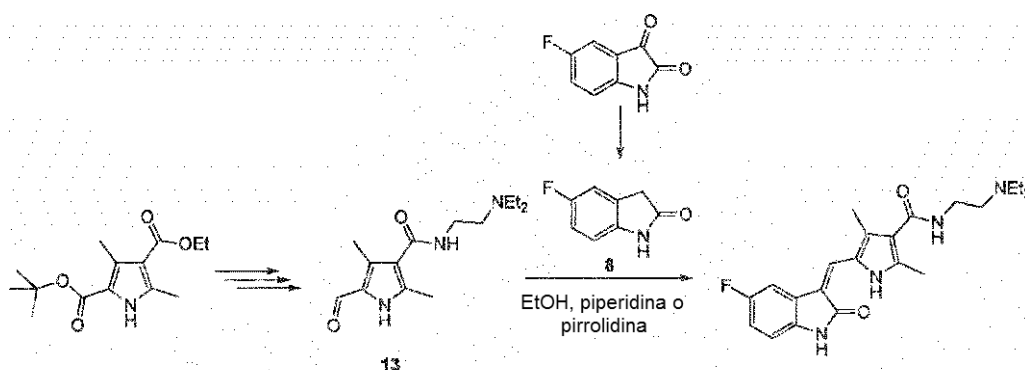
La retrosíntesis de sunitinib mostrada en el esquema 2 muestra que se puede sintetizar usando el acoplamiento catalizado por base convencional de una 2-pirrolona (más específicamente una 2-indolinona) y un 2-formil-pirrol. La unidad de amida situada en C4' del pirrol se puede formar por un acoplamiento de amida convencional antes, después o durante el acoplamiento catalizado por base de las unidades de 2-pirrolona y 2-formil-pirrol. De hecho, este procedimiento general se describe en la bibliografía con diferentes permutaciones.



Esquema 2 - Síntesis de sunitinib (1)

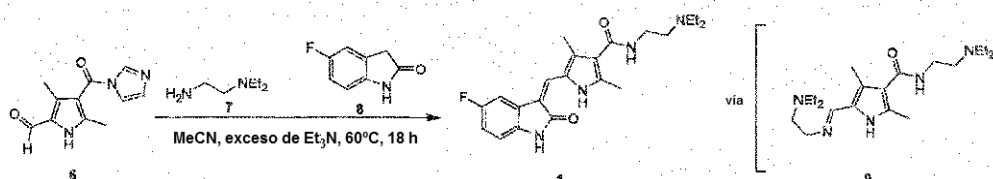
La primera síntesis de sunitinib fue descrita por Sugen, Inc. en 2001 (esquema 3).¹² La síntesis implicaba el acoplamiento de la 2-indolinona **8** con el 2-formil-pirrol **13** con el grupo funcional amida en C4' ya intacto.

¹² Publicación internacional WO2001060814A2 y *Drugs Future* 2005, 30, 785-792.



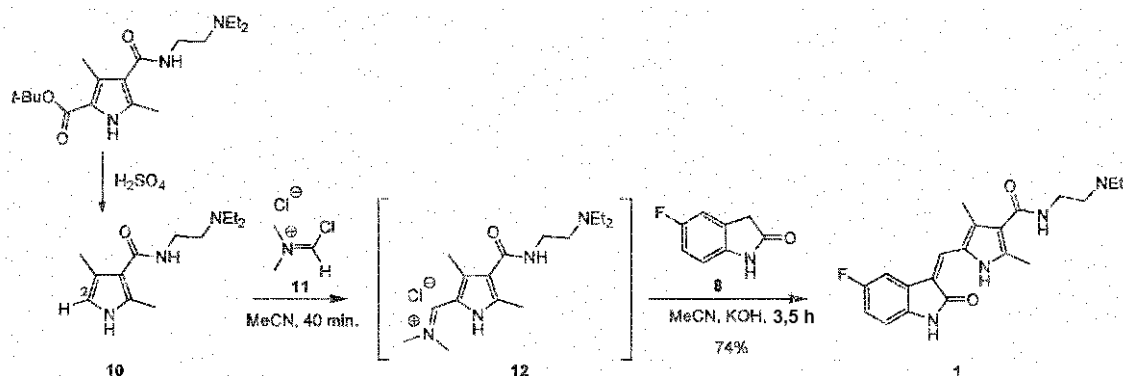
Esquema 3 - Síntesis original de Sugen, Inc. de sunitinib

Más tarde Pharmacia y Upjohn¹³ (esquema 4) sintetizaron sunitinib usando un planteamiento de tres componentes en un solo matraz (amina, 2-indolinona y ácido 2-formil-pirrol-4-carboxílico activado) de acoplamiento en presencia de exceso de Et₃N. Esta ruta fue particularmente útil en la fase de descubrimiento de fármacos del proyecto, ya que se podían usar diferentes análogos, pero parece que no era bueno para fines de aumento de escala. Un problema de este planteamiento era que puesto que la reacción de amidación se llevaba a cabo en el ácido carboxílico activado que también tiene un grupo aldehído, también se producía la formación de imina in situ proporcionando el intermedio de reacción **9** y por lo tanto era necesario un exceso de >2 eq de la diamina **7** lo que aumentaba los costes y conducía a problemas de tratamiento. Además el uso de un grupo activante (en este caso imidazol) y la necesidad previamente mencionada de un exceso de amina **7**, se consideraba que no eran buenos basándose en el ahorro de átomos.



Esquema 4 - Síntesis de sunitinib de Pharmacia y Upjohn

Pharmacia y Upjohn¹⁴ describieron una segunda síntesis de sunitinib que usaba un planteamiento similar, en cuanto que era un acoplamiento catalizado por base, pero con más ahorro de átomos (esquema 5). La síntesis del material de partida de pirrol mejoraba, y en lugar de proporcionar un 2-formil-pirrol daba un pirrol, es decir, **10**, que carece de un sustituyente C2. El pirrol **10** después se convertía en una sal de iminio **12**, por reacción con la sal de Vilsmeier **11**, que se podía convertir in situ en el sunitinib (**1**). La sal de iminio **12** es simplemente una forma activada del 2-formil-pirrol **13** de Sugen, Inc. Un inconveniente de esta ruta es que la síntesis y uso de las sales de Vilsmeier a gran escala pueden ser potencialmente peligrosas.¹⁵ Más tarde, este planteamiento sintético general se modificó para hacer análogos del sunitinib enriquecidos en deuterio.¹⁶



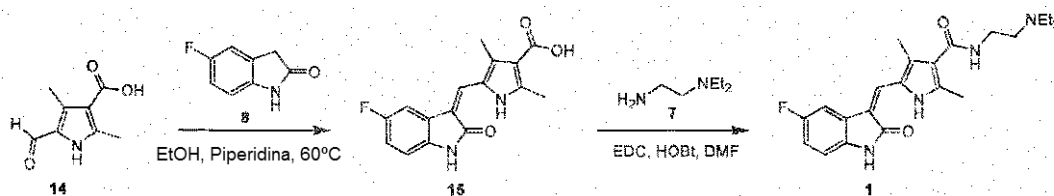
Esquema 5 - Síntesis de sunitinib de Pharmacia y Upjohn

¹³ Documento US20030229229A1.

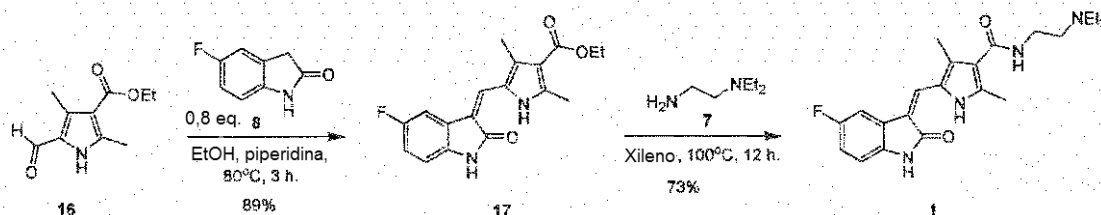
¹⁴ Documento US20060009510A1; *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6447-6450.

¹⁵ *Organic Process Research & Development* 2005, 9, 982-996.

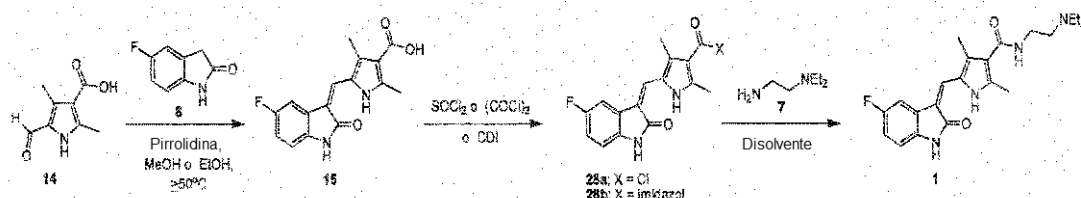
Existen otras variantes relacionadas de la ruta en las que la cadena lateral de diamino se añadía posteriormente a la etapa de acoplamiento, y se muestran en los esquemas 6¹⁷, 7¹⁸ y 8¹⁹.



Esquema 6 - Síntesis alternativa de sunitinib de Sugén usando **15**



Esquema 7 - Síntesis de sunitinib de la Universidad de Tecnología de Nanjing usando un derivado de éster etílico de **15** (es decir, **17**)



Esquema 8 - Síntesis de sunitinib de Teva usando **15**

10 El planteamiento menos similar de todas las síntesis de sunitinib fue descrita por Generics [UK] Limited²⁰ (esquema 9). Sintetizaron sunitinib con 94-96% de pureza por HPLC usando una cualquiera de dos rutas. Una ruta usaba la amida **10** y la otra usaba el ácido carboxílico **29** seguido de acoplamiento de amida con la diamina **7**. La diferencia clave de su planteamiento y todos los demás planteamientos era la necesidad de que el grupo funcional formilo estuviera colocado en el anillo de 2-indolinona, en lugar de en el anillo de pirrol.

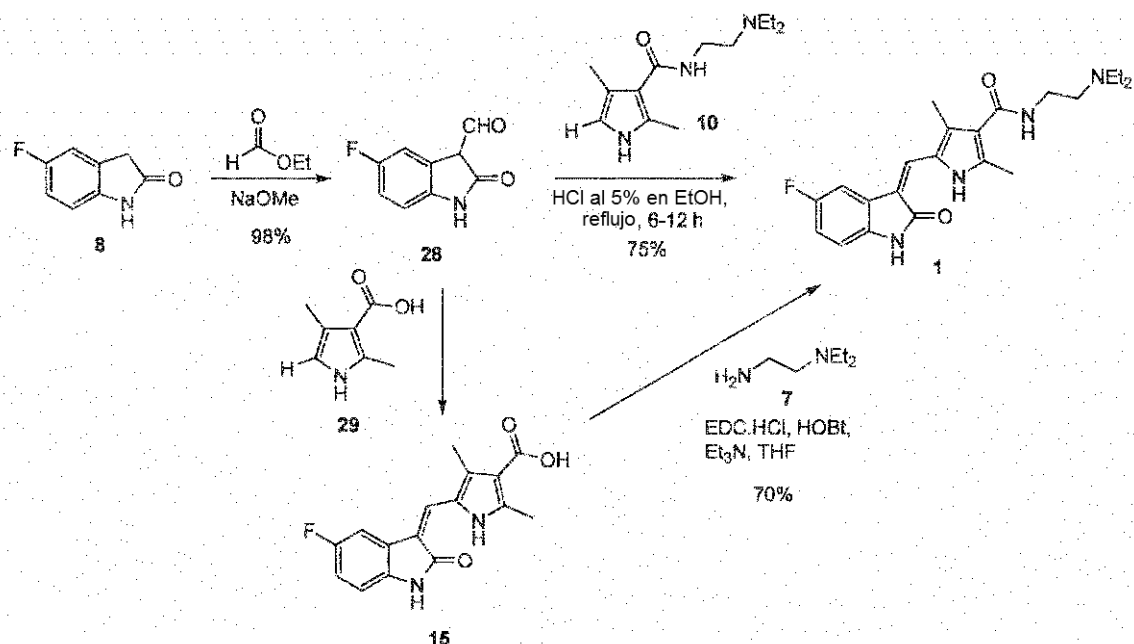
15 ¹⁶ Documento US20090062368A1.

¹⁷ *J. Med. Chem.* 2003, 46, 1116-1119.

¹⁸ Documento CN101333215A.

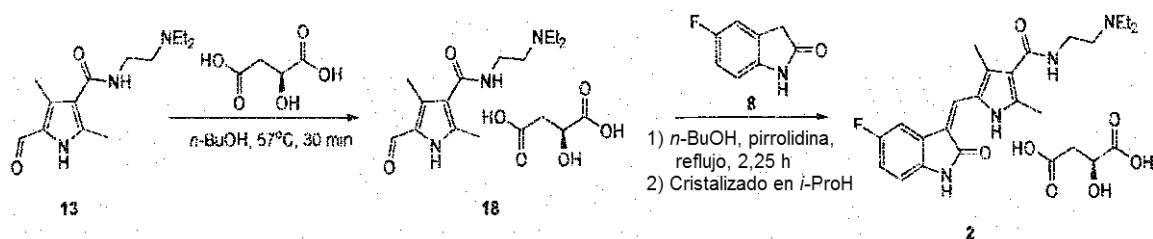
¹⁹ Documentos US20090247767A1; WO2009124037A1.

²⁰ Publicación internacional WO2010001167.



Esquema 9 - Síntesis alternativa de sunitinib de Generics [UK] Limited

En una modificación de la ruta original de Sugem, Inc. (esquema 3), Medichem, S.A.²¹ evita la base libre de sunitinib y obtiene directamente el malato de sunitinib (2), lo cual reivindican que es ventajoso. En su planteamiento la sal del ácido málico del compuesto 13 (18), “que es un nuevo compuesto que no se ha descrito previamente” se acopla directamente con 8 para proporcionar el API, es decir, el malato de sunitinib (esquema 10). Declaran que “el procedimiento de la invención es rápido, conciso y evita la obtención, aislamiento y procesamiento de la base sunitinib, y por lo tanto supera uno o más de los inconvenientes asociados con el menor perfil de solubilidad y la manipulación difícil de la base de sunitinib”.



Esquema 10 - Síntesis directa de malato de sunitinib de Medichem, S.A.

²¹ Documento US20090318525A1.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1 - muestra las estructuras químicas de las 3-((pirrol-2-il)metileno)-2-pirrolonas

15 Figura 2 - muestra las estructuras químicas de la base sunitinib 1 y malato de sunitinib 2

Figura 3 - muestra los compuestos biológicamente activos que tienen el resto 3-((pirrol-2-il)metileno)-2-pirrolona o 3-((aril)metileno)-2-pirrolona

Figura 4 - muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo XRPD del malato de sunitinib cristalizado en DMSO y MIBK en esta invención.

20 Figura 5 - muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo XRPD del polimorfo del malato de sunitinib Forma I (Documento US2007191458A1)

Figura 6 - muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo XRPD de una forma cristalina del malato de sunitinib aislada por una realización descrita en la presente memoria que está de acuerdo con la Forma U

25 Figura 7 - muestra la señal de DSC de otra forma cristalina del malato de sunitinib aislada por una realización descrita en la presente memoria

Figura 8 - muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo XRPD de la forma U descrita en la publicación

internacional WO2009067686A2

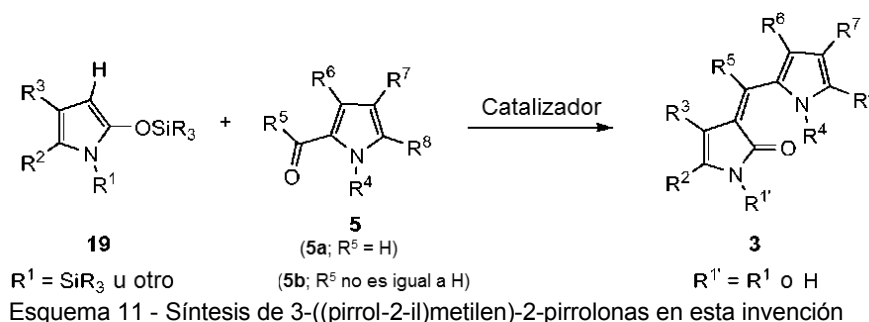
Figura 9 - muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del producto hecho en el ejemplo 19

Figura 10 - muestra la Calorimetría diferencial de barrido del producto hecho en el ejemplo 19

Descripción detallada de las realizaciones presentes preferidas

5 Parte 3: Descripción de las realizaciones:

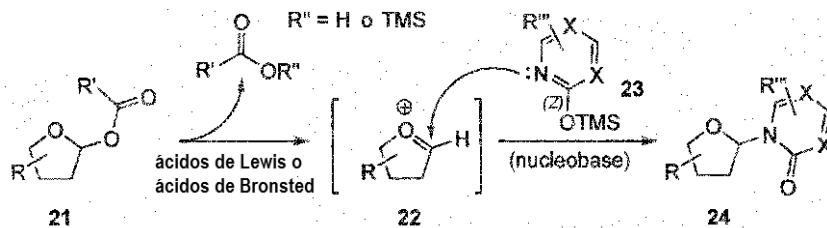
En la realización preferida de esta invención 2-pirrolonas sililadas **19** (también llamada 2-sililoxi-pirroles), que son formas activadas de las 2-pirrolonas **4**, se acoplan con 2-carbonil-pirroles **5**, tales como 2-formil-pirroles **5a** (es decir, $R^5 = H$) y 2-acil-pirroles **5b** (es decir, $R^5 \neq H$), para dar 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas **3** (esquema11). En una realización preferida, y en contraste con las técnicas anteriores en acoplamientos relacionados con 2-formil-pirroles, se usa un catalizador ácido en ausencia de un catalizador base para potenciar la velocidad de la reacción. Se pueden usar ácidos de Lewis y ácidos de Brønsted en la reacción en una variedad de disolventes en un intervalo de temperaturas.



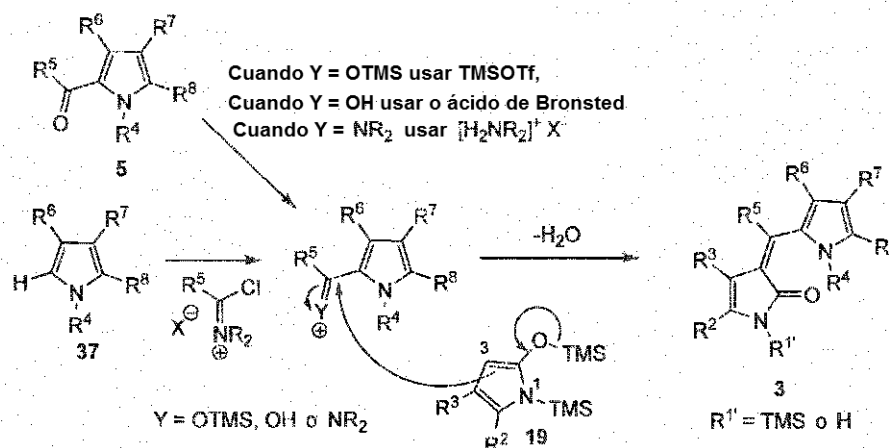
Esquema 11 - Síntesis de 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas en esta invención

15 Se conoce de la síntesis de nucleósidos que los heterociclos sililados son mejores nucleófilos que sus derivados no sililados o sus derivados O-alkilados, y que presentan mejor solubilidad (Vorbrüggen H. y Roh-Pohlenz C., "Handbook of Nucleoside Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 2001, ISBN 0-471-09383-1). Además, debido a que los grupos sililo incluyendo el grupo TMS son muy móviles, tras la sililación se producen los heterociclos sililados termodinámicamente más estables. Estos fenómenos se usan en un protocolo sintético de nucleósidos bien conocido denominado glucosilación de Vorbrüggen. En la etapa de la reacción de acoplamiento de la glucosilación de Vorbrüggen se acepta que el catalizador ácido promueve la eliminación del grupo lábil carboxilato de la posición C1 (también llamada posición anomérica) del azúcar (**21**) para formar el ion oxonio (**22**) que después reacciona con un heterociclo O-sililado **23** para proporcionar el producto nucleósido **24** (parte superior del esquema, esquema 12). El ion oxonio **22** se puede considerar como un aldehído alquilado de forma intramolecular. Mientras investigaban la glucosilación de Vorbrüggen para otros propósitos, los autores de la invención se dieron cuenta que sería posible un tipo similar de acoplamiento usando 2-pirrolonas sililadas **19** y 2-formil-pirroles **5a** (es decir, $R^5 = H$) y 2-acil-pirroles **5b** (es decir, $R^5 \neq H$), en los que el grupo carbonilo se podía activar para el ataque nucleófilo bien por i) O-sililación u otra coordinación de ácido de Lewis, o ii) O-protonación, o iii) por formación de sal de iminio (abajo en el esquema, esquema 12). Para los modos de activación i y ii, se podían usar ácidos de Lewis incluyendo trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) o ácidos de Brønsted. Para el modo iii se consideraron varios planteamientos que incluían: a) la formación de la sal de iminio directa usando una amina secundaria, o b) la formación de imina usando una amina primaria seguido de N-alkilación para formar la sal de iminio, o c) reacción de un pirrol no sustituido en C2 con una sal de Vilsmeier. La activación del grupo éster carboxílico por sililación usando TMSOTf se usa normalmente en la química de nucleósidos, como desarrollaron Helmut Vorbrüggen.²²

35 Glucosilación de Vorbrüggen:



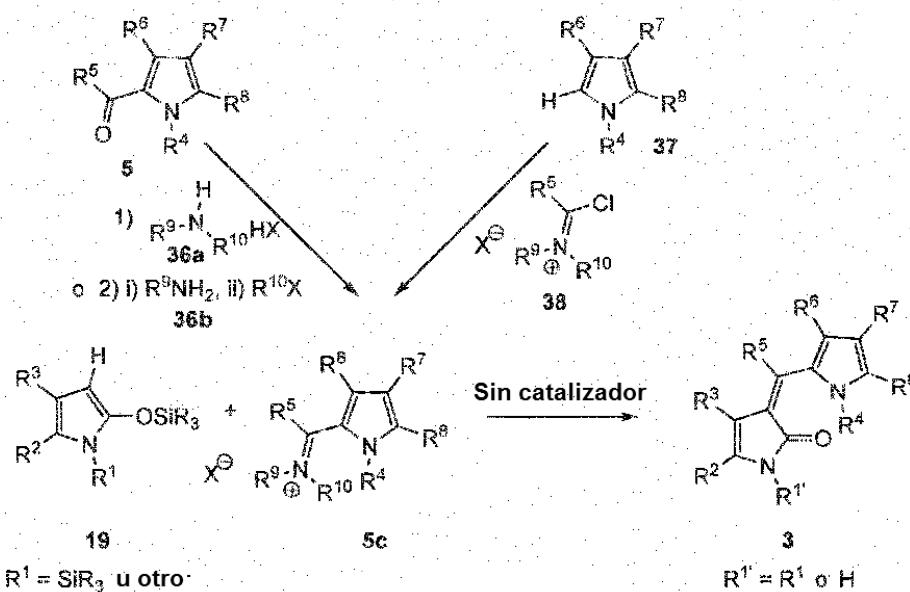
Síntesis de SPK de 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas:



Esquema 12 - Analogía de síntesis de nucleósidos (superior) y la adición de aldol de Mukaiyama (medio) con la síntesis de SPK de 3-((pirrol-2-il)metileno)-2-pirrolonas (inferior)

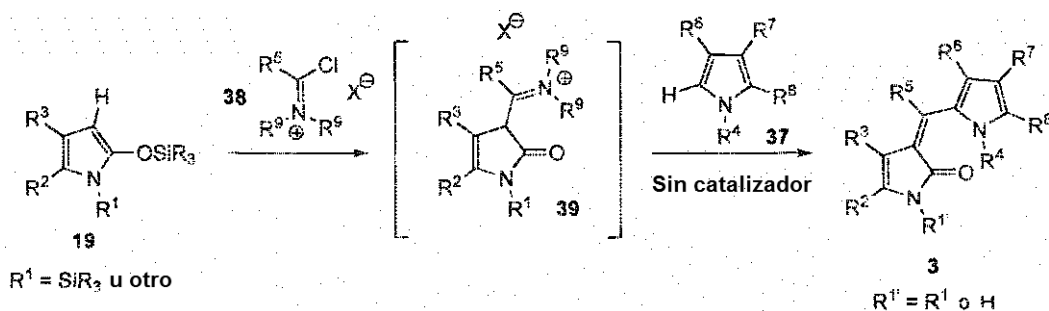
22 Vorbrüggen H. y Roh-Pohlentz C., "Handbook of Nucleoside Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 2001, ISBN 0-471-09383-1, pág 15.

En otra realización de esta invención, se pueden usar 2-pirrolonas siliadas **19** en el acoplamiento con sales de iminio **5c**, derivadas de 2-formil-pirroles **5a** o 2-acil-pirroles **5b** por reacción con aminas **36** (preferiblemente sales de ácido de dialquilaminas **36a** o aminas primarias **36b** seguido de alquilación) o de pirroles no sustituidos en **2 37** por reacción con sales de cloroiminio sustituido **38** (tal como el reactivo de Vilsmeier), para dar las 3-((pirrol-2-il)metileno)-2-pirrolonas **3** (esquema 13). Es de destacar que el acoplamiento **5c** debería poder llevarse a cabo en ausencia de un catalizador ácido de Lewis o ácido de Brønsted porque el centro reactivo carbonilo anterior de **5a** o **5b** en este modo de la invención ya está activado como un electrófilo.



Esquema 13 - Síntesis de 3-((pirrol-2-il)metileno)-2-pirrolonas usando aldehídos activados

En otra realización más de esta invención, las 2-pirrolonas siliadas **19** se pueden hacer reaccionar primero con sales de cloroiminio sustituido **38** (tal como el reactivo de Vilsmeier) para formar sales de iminio **39**. Después, las sales de iminio **39** se pueden hacer reaccionar con pirroles no sustituidos en **2 37** para dar las 3-((pirrol-2-il)metileno)-2-pirrolonas **3** (esquema 14). Como la realización mostrada en el esquema 13, el acoplamiento se podía llevar a cabo en ausencia de un catalizador ácido de Lewis o ácido de Brønsted. Esta realización es una inversión en el orden de unión del grupo metileno de la realización mostrada en el esquema 13.



Esquema 14 - Síntesis de 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas usando un planteamiento inverso

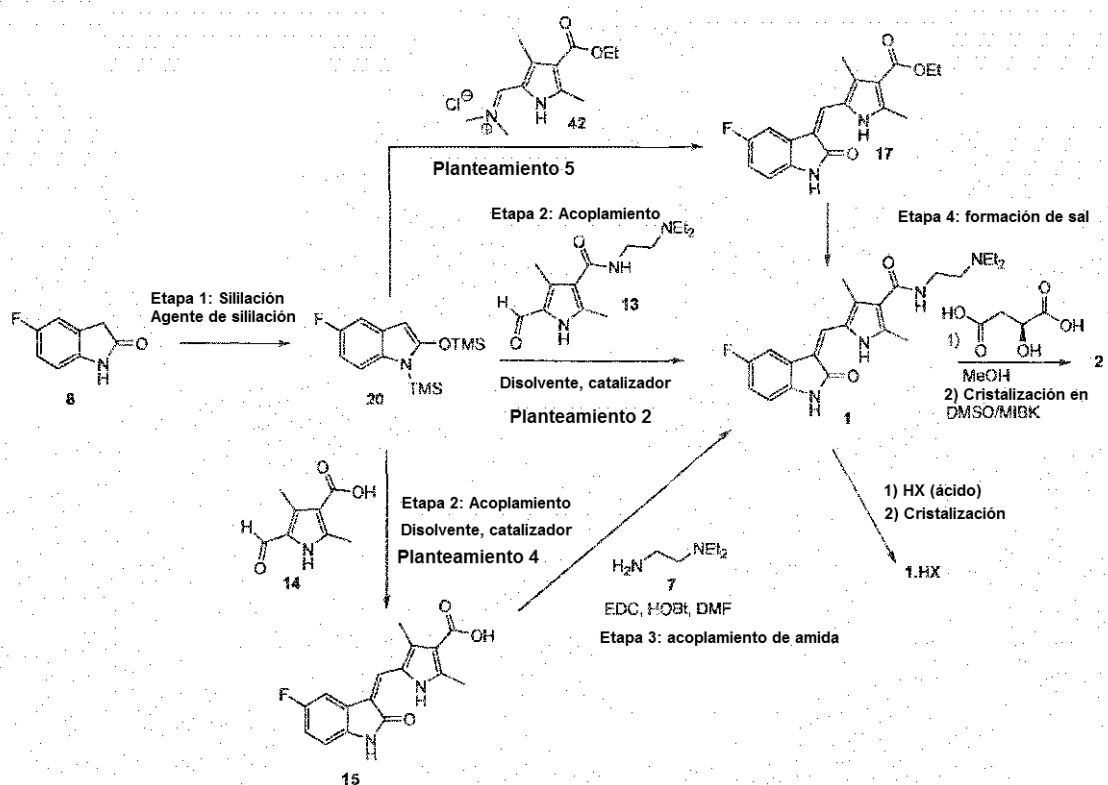
En todas estas realizaciones, las unidades de pirrol/pirrolona están unidas por puente por una unidad de metileno en la que el aldehído, cetona, sal de iminio o sal de cloroiminio es un grupo metileno enmascarado.

5 Parte 4: Un resumen de esta invención centrándose en la síntesis de sunitinib (1):

Específicamente los autores de la invención han centrado la solicitud de esta invención en la síntesis de sunitinib (1). El sunitinib, y en particular su sal de ácido L-málico²³ 2, han recibido una cantidad significativa de atención en la bibliografía de patentes a lo largo de la última década, en particular en los últimos años, tanto en términos de su síntesis pero también sus formas cristalinas y los modos de prepararlas. Esta invención está relacionada principalmente con su síntesis. Como con la mayoría de las síntesis de sunitinib hay dos planteamientos principales que reflejan simplemente si un enlace amida clave se forma antes o después de que las dos unidades de pirrol se unan por puente entre sí a través del puente metileno. Los autores de la invención han llamado a estos planteamientos 2 y 4 (esquema 16). También se describe más adelante otro planteamiento, planteamiento 5, que es similar al planteamiento 2.

15 En el planteamiento 4, la cadena lateral de diamino se añade posteriormente a la etapa de acoplamiento, y por lo tanto la 2-pirrolona sililada 20 se acopla con el compuesto de 2-formil-pirrol 14 que tiene un grupo ácido carboxílico no protegido. Después de la etapa de acoplamiento, el producto 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-indolinona 15 se acopla con la diamina 7 para proporcionar sunitinib. En el planteamiento 2, 20 se acopla con el compuesto 2-formil-pirrol 13, en el que ya está instalado el grupo funcional amida. El sunitinib bruto hecho usando este último planteamiento (es decir, planteamiento 2) de la presente invención es de alta pureza y no necesita purificación cuando se usan las condiciones del mejor modo de los autores de la invención. La pureza mínima por HPLC del modo optimizado del sunitinib bruto del planteamiento 2 es $\geq 98,5\%$, pero típicamente es $\geq 99,0\%$ sin impurezas individuales detectadas en $>0,30\%$. El aspecto de alta pureza de la invención es crucial puesto que el sunitinib es poco soluble y su purificación no es eficaz en términos de eliminación de las impurezas de forma eficaz con respecto al rendimiento recuperado. Además, la conversión del sunitinib de pureza $\leq 98,5\%$ por HPLC en su sal de ácido málico proporcionaba el malato de sunitinib (2) que era difícil de enriquecer más en material de calidad API de forma eficaz, por lo tanto era primordial que el procedimiento de la invención proporcionara la base sunitinib (1) bruta con alta pureza. El sunitinib bruto no purificado del planteamiento 2 se puede usar para sintetizar su sal de malato 2, el ingrediente usado en SUTENT[®], que después de una sola recrystalización cumple la especificación de pureza requerida para el consumo humano, y es pureza $\geq 99,5\%$ por HPLC pero típicamente es $\geq 99,7\%$ sin impurezas individuales detectadas $>0,15\%$.

²³ En lo sucesivo por conveniencia se hará referencia al ácido L-málico, que es el enantiómero que se encuentra de forma natural, como ácido málico.



Síntesis 15 - Síntesis de malato de sunitinib según las realizaciones de esta invención

Planteamiento 2 y 4 - Etapa 1 - sililación: En la primera etapa, la 2-indolinona **8** se silila usando un agente de sililación para proporcionar un compuesto bis-sililado que se cree que es el *N*-trimetilsilil-2-(trimetilsililoxi)-indol **20**. Se confirmó que este compuesto tenía dos grupos trimetilsililo (TMS) por análisis de GCMS, y se supuso que la estructura es lo más probablemente como se ha dibujado y por conveniencia se representará como estructura **20**. Se pueden usar tanto la *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA) como el hexametildisilazano (HMDS) independientemente para sililar **8** para proporcionar **20**. También pueden ser aplicables otros agentes de sililación tales como el cloruro de trimetilsililo (TMSCl) y la *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) así como combinaciones de todos los mencionados. El agente de sililación se puede usar en disolución con un codisolvente, incluyendo MeCN o THF, o solo comportándose el agente de sililación como un disolvente él mismo. Cuando se usa BSTFA, típicamente solo se requieren 3 equivalentes molares, se usa el disolvente MeCN (pero se pueden usar otros, incluyendo THF) y la reacción típicamente se lleva a cabo a temperatura de reflujo. Cuando se usa HMDS, típicamente se requieren 9 equivalentes molares junto con una cantidad catalítica de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, no se usa codisolvente y la reacción típicamente se lleva a cabo a temperatura de reflujo.

Planteamiento 2 y 4 - Etapa 2 - disolventes: La segunda etapa, es decir, la etapa de acoplamiento, se puede llevar a cabo como una reacción en un solo matraz junto con la etapa de sililación, o se puede llevar a cabo como una etapa separada. Cuando las dos etapas se llevan a cabo en un solo matraz, el disolvente de la primera etapa, si se usó alguno, actúa como un disolvente en la segunda etapa o se puede añadir un disolvente adicional. Cuando se usa el procedimiento en dos matraces y se usó **20** bruto en el acoplamiento con **13** o **14** usando TMSOTf como un catalizador, se pueden usar todos de acetona, DCE, DCM, CHCl_3 , PhMe, DMF, EtOAc, MeCN, *n*-heptano, dioxano, acetona, MIBK y THF. El MeCN y DMF proporcionaban las reacciones más rápidas y fueron de los que dieron las mejores purzas de sunitinib en el acoplamiento de **13**, pero el MeCN era preferido basándose en la consideración del rendimiento de la reacción, velocidad y pureza del producto. En el acoplamiento de **14** y **20** para dar **15**, los tiempos de reacción en general eran más largos, pero se prefería MIBK basándose en la consideración del rendimiento de la reacción, velocidad y pureza del producto. El MeCN también era aceptable en términos de velocidad de reacción, pero el DCE y DCM eran preferidos tanto por el rendimiento como por la pureza, pero los tiempos de reacción eran mucho más largos. Cuando se usa la versión de dos etapas, un matraz, del planteamiento **2**, no es necesario añadir disolvente para la etapa 2 (acoplamiento) ya que el HMDS en exceso de la etapa 1 actúa como el disolvente. Si el HMDS no se elimina después de la etapa 1, como en la versión de dos etapas, un matraz, se puede añadir un segundo disolvente, pero puede ser necesario menos ya que el exceso de HMDS de la etapa 1 actúa como un codisolvente. Antes de la etapa de acoplamiento, a veces se prefiere que el compuesto **13** o **14** se disuelva previamente en un disolvente polar tal como MeCN, DMF, THF o DMSO, y después se añade a una mezcla de **20** y el catalizador de reacción, a la temperatura de reacción deseada, y esto puede ayudar al control de la formación de impurezas. De este modo, se prefiere añadir gota a gota una disolución en DMF de **13** a los otros reaccionantes (es decir, **20** y el catalizador en el disolvente de reacción con calentamiento) a lo largo de un periodo de tiempo prolongado tal como varias horas, porque esto ayuda a minimizar la formación de impurezas. Cuando se

usa BSTFA como el reactivo de sililación en MeCN en el planteamiento **2**, etapa 1, se puede usar la disolución bruta directamente en la etapa 2 con solo la adición de algo más de MeCN, TMSOTf y **13**.

Planteamiento 2 - Etapa 2 - catalizadores: Los catalizadores usados en la segunda etapa pueden ser ácidos de Lewis o ácidos de Brønsted, sin embargo, los más preferidos son los ácidos Lewis. Sin embargo, a parte de TMSOTf, pueden ser aplicables otros ácidos de Lewis tales como el trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (TMSOTf) y los que se sabe que funcionan en las reacciones de aldoles de Mukaiyama tales como BF₃.Et₂O, SnCl₄, LiClO₄, M(OTf)_n (triflato de lantánido y otros metales tales como Sc(OTf)₃ y Hf(OTf)₄), y ZnX₂ (haluros de cinc tales como ZnCl₂ ZnI₂), así como AlCl₃, metanosulfonato de trimetilsililo (TMSOMs), y TiCl₄.

Cuando el catalizador es TMSOTf, se pueden usar entre 0,10 equivalentes molares y 1,00 equivalente molar o más, pero se prefiere aproximadamente 0,2 eq. Cuando se usan cantidades menores los tiempos de reacción se hacen más largos, los cuales se pueden acortar usando temperaturas más altas. Cuando el acoplamiento es catalizado por 0,2 eq de TMSOTf, la reacción de acoplamiento a temperatura de reflujo en MeCN es 20 veces más rápida que a t.a., pero el rendimiento y las purzas son similares en las dos condiciones de reacción.

Los ácidos de Brønsted que se pueden usar en la reacción incluyen ácidos carboxílicos (que incluyen ácido málico, y así se puede aislar directamente el malato de sunitinib (**2**) si se usa el tratamiento adecuado) y ácidos halogenocarboxílicos (que incluyen el ácido trifluoroacético (TFA)), ácidos minerales (que incluyen H₂SO₄), y ácidos sulfónicos (que incluyen el ácido toluenosulfónico (TsOH), ácido trifluorometanosulfónico (TfOH), ácido metanosulfónico (MsOH) y ácido canforsulfónico (CSA)).

Planteamiento 4 - Etapa 2 - Después de usar 0,2 eq de TMSOTf como catalizador en el acoplamiento de **20** con **14**, el producto 3-((pirrol-2-il)metileno)-2-indolinona **15** después se acopló con la diamina **7** para proporcionar el sunitinib basándose en el método descrito en la bibliografía.²⁴

²⁴ *J. Med. Chem.* 2003, 46, 1116-1119.

Planteamiento 2 - Etapa 2 - Aislamiento de sunitinib: Después de completarse la reacción de acoplamiento, la mezcla de reacción se ajusta a 25°C. La suspensión resultante se puede tratar en una variedad de formas diferentes incluyendo la agitación con disolución acuosa de NaHCO₃ (que es el tratamiento convencional y preferido; seguido de enfriamiento en un baño de hielo), o MeOH, o MeOH ac., *i*-PrOH, *n*-butanol, NaOMe en MeOH, agua (seguido de enfriamiento en un baño de hielo), MeNH₂ en agua, MeNH₂ en EtOH, o 3HF.Et₃N, durante 0,5 a 3,5 horas, después filtración, lavado con agua y después EtOH para proporcionar después de secado en horno con vacío, el sunitinib bruto. Los rendimientos y las purzas por HPLC del sunitinib usando estos métodos son constantes y aceptables y el sunitinib no requiere cristalización o ninguna otra purificación. En un aspecto de esta realización, el aditivo de inactivación es un disolvente que funciona para extraer impurezas del sunitinib sólido a la fase de disolución antes de filtración. De este modo, la inactivación también se puede considerar una purificación por resuspensión, y debe llevarse a cabo durante un periodo de tiempo que es suficiente para proporcionar una potenciación de la pureza. Alternativamente, la mezcla de productos de reacción se puede acidificar a aproximadamente pH 4-5 haciendo que se disuelvan los sólidos, y después ajustar a pH 8-9 haciendo que el sunitinib precipite. Después se puede aislar por filtración, lavar con agua y después EtOH, y secar.

Aislamiento directo de las sales de sunitinib sin aislamiento de la base libre de sunitinib. Además de aislar el sunitinib de la etapa 2 en forma de su base libre **1**, en otro aspecto de esta invención, el sunitinib también se puede aislar directamente de la mezcla de productos de reacción completada como otras sales **1.HX** (etapa 16) incluyendo su malato (**2**), sales de canforsulfonato, tartrato, trifluoroacetato, benzoato, acetato, mesilato, hidrocloreto e hidrobromuro por adición de los ácidos adecuados (es decir, ácido málico, CSA, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, BzOH, AcOH, MsOH, HCl o HBr, respectivamente) a la mezcla de productos no tratada típicamente con >97% de pureza por HPLC. Las formas de sal opcionalmente se pueden recrystalizar si se requiere o purificar por resuspensión en disolventes que incluyen *n*-BuOH o MeOH. Las sales se pueden convertir en la base libre **1** por tratamiento con disolución acuosa de NaOH (u otras bases acuosas tales como carbonatos o bicarbonatos) dando la forma de base libre **1** típicamente con >99% de pureza por HPLC.

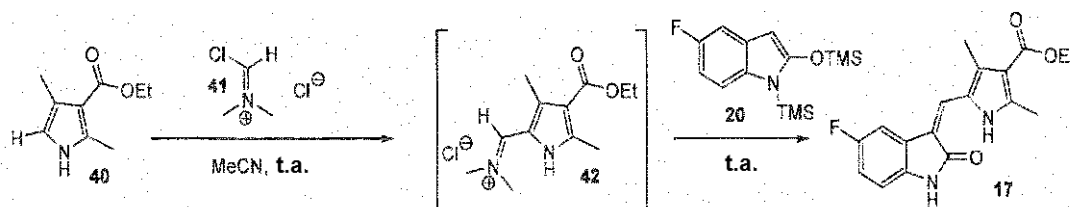
Planteamiento 2/4 - Etapa 4 - formación de la sal de malato: La base libre de sunitinib (**1**) de alta pureza proporcionada en procedimientos tales como el planteamiento 2 se puede usar directamente sin purificación previa para formar la sal de malato del sunitinib (**2**) por tratamiento de la base libre de sunitinib con ácido L-málico en disolventes que incluyen MeOH. La sal **2** después se puede purificar para proporcionar el producto de calidad API por cristalización usando una variedad de combinaciones de disolventes. Sin embargo, los autores de la invención han descubierto que era preferida una mezcla de DMSO y MIBK para proporcionar **2** con calidad alta con ≥99,5% de pureza por HPLC y típicamente ≥99,7% sin impurezas individuales detectadas en >0,15%. El análisis de XRPD muestra (figura 8) que el producto es cristalino y esencialmente es idéntico a la forma cristalina I (figura 9).

El uso de DMSO y MIBK para la cristalización de la Forma polimórfica I del malato de sunitinib (**2**) de la técnica anterior, se describe en el documento WO2009104021A2 (Generics [UK] Limited), sin embargo, al contrario de lo que se enseña en el procedimiento del documento WO2009104021A2, se descubrió que era importante calentar el DMSO a aproximadamente 45°C pero no más de aproximadamente 45°C antes de, pero no posteriormente a, la

adición del malato de sunitinib. En el protocolo preferido de los autores de la invención, que no se enseñaba en el documento WO2009104021A2, una vez que el disolvente estaba a esta temperatura, se podía añadir el malato de sunitinib permitiendo la disolución rápida, antes de la adición inmediatamente del antidisolvente (MIBK) y después enfriamiento para lograr los cristales de la forma I. Es importante que se encontró que si se usaban temperaturas del DMSO mayores que aproximadamente 45°C, entonces se producía un aumento en la cantidad de una impureza difícil de eliminar. Además, la cantidad de tiempo que se deja que el malato de sunitinib permanezca en DMSO caliente debe controlarse estrictamente, de lo contrario el producto cristalino **2** aislado resultante no cumple el conjunto de criterios de pureza para el API debido a un aumento en la cantidad de una impureza. Esto podría ser esencial en la escala de fabricación, puesto que el tiempo para calentar un disolvente podría tardar mucho tiempo y conducir a la degradación del malato de sunitinib, conduciendo así al producto de calidad inferior e inaceptable. La reivindicación 63 del documento WO2009104021A2 especifica una temperatura entre 55-115°C, y el ejemplo 10 establece "Se observó una suspensión. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 55°C y después se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 5-10 minutos. Se observó una disolución transparente". Por lo tanto, en el contexto del uso de una cristalización en una mezcla de disolventes DMSO y MIBK en la presente invención, el documento WO2009104021A2 no ha enseñado como evitar el fenómeno indeseable de la formación de impureza que se observaba. Esto podría ser más importante en una escala de fabricación donde el periodo de tiempo para las operaciones unitarias puede aumentar significativamente.

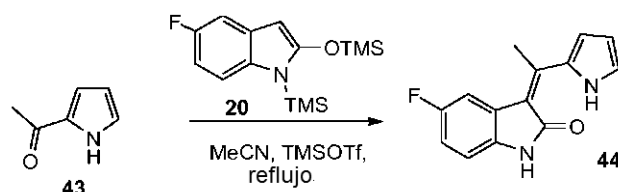
Para sorpresa de los autores de la invención, en las condiciones de cristalización no enseñadas en el documento WO2009067686A2, se puede obtener una forma de malato de sunitinib, que el documento WO2009067686A2 propone que es una sal de hemimalato de sunitinib. Específicamente, cuando el malato de sunitinib preparado en una realización de esta invención se cristalizaba en DMSO y MIBK, se obtenía la forma cristalina (véase la figura 6) sustancialmente de acuerdo con la forma descrita como forma U (una sal de hemimalato de sunitinib; figura 8) en el documento WO2009067686A2. Se confirmó que la forma no era una sal de malato 1:1 por la detección de una deficiencia de ácido málico en la forma de sal, indicado por análisis espectroscópico de RMN de ¹H y por valoración. Este fue un descubrimiento muy inesperado porque la sal de malato de sunitinib se usaba como material de partida en el experimento de cristalización. La señal de DSC se muestra en la figura 7. El pico endotérmico a aproximadamente 218°C está de acuerdo con la forma U descrita en el documento WO2009067686A2. Es importante que las condiciones descubiertas por los autores de la invención, que es una realización de la presente invención, son mucho más fáciles de llevar a cabo para la preparación de la forma U que las descritas en el documento WO2009067686A2, y por lo tanto son ventajosas.

Planteamiento 5 - uso de sales de iminio: La base libre sunitinib (**1**) se puede sintetizar por otra realización de esta invención llamada planteamiento 5 (esquema 16). Este planteamiento implica el acoplamiento del *N*-trimetilsilil-2-(trimetilsililoxi)-indol **20** con la sal de iminio **42**. Debido a que la sal de iminio **42** es un derivado activado de un 2-formil-pirrol, no se requiere catalizador en la etapa de acoplamiento con **20** (esquema 16). Como para el descrito en el documento CN101333215A, el compuesto **17** se puede convertir en sunitinib por reacción con la diamina **7**.



Esquema 16 - Síntesis del análogo de sunitinib **17** según una realización de esta invención

Los 2-acil-pirroles también se pueden acoplar con 2-sililoxi-pirroles para proporcionar análogos de sunitinib. Esto se demostró en la síntesis del análogo de sunitinib **44** que se preparó por el acoplamiento catalizado por TMSOTf del 2-sililoxi-pirrol **20** con 2-acetil-pirrol (**43**) (esquema 17).

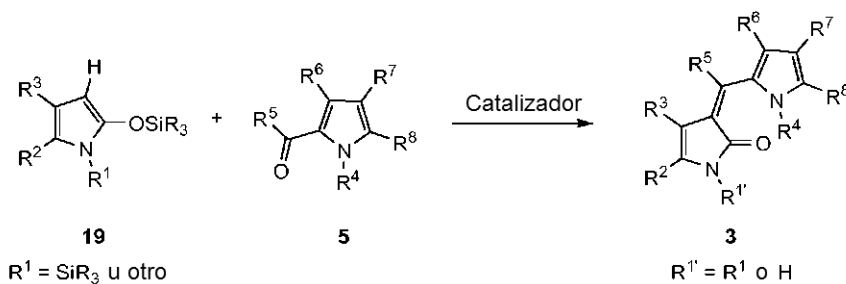


Esquema 17 - Síntesis de un análogo de sunitinib **44** a partir de un 2-acil-pirrol según una realización de esta invención

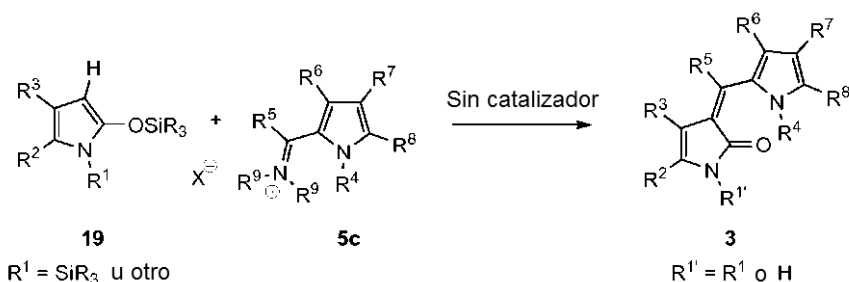
Parte 5: Un resumen de las realizaciones de esta invención:

Se han descrito antes una serie de realizaciones de esta invención. Estas se resumen más adelante. La invención se desarrolla por las reivindicaciones.

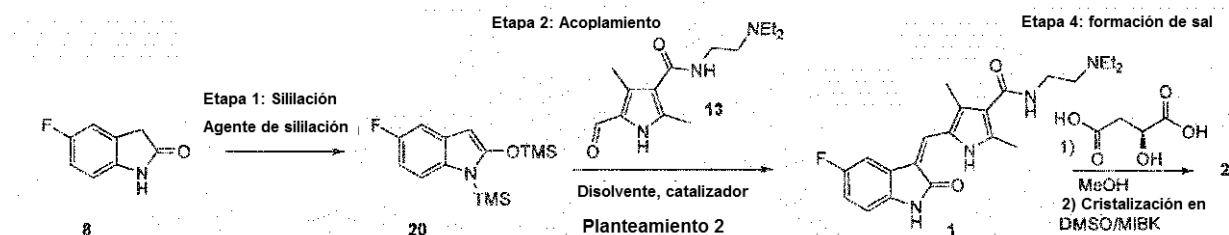
1) La realización preferida (véase también el esquema 11)



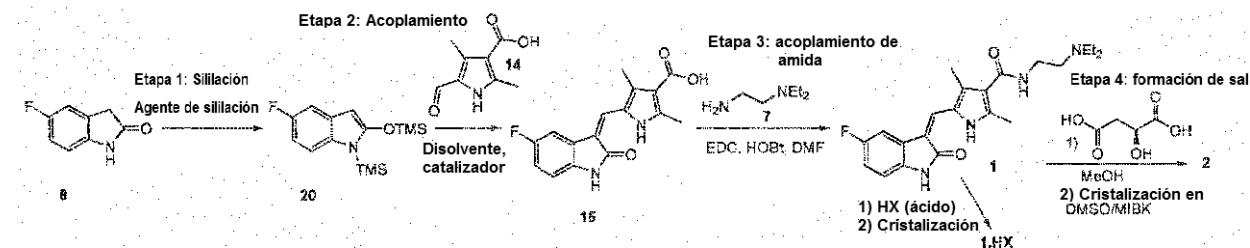
2) Otra realización estrechamente relacionada con la realización preferida (véanse también los esquemas 13, 15, 16 y 17)



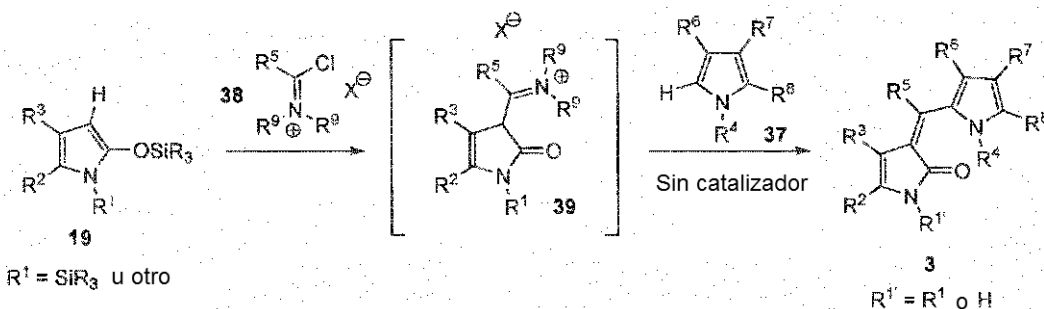
5 3) Una realización relacionada con la realización preferida (véase también el esquema 15).



4) Otro aspecto de la realización en la parte 4 anterior (véase también el esquema 15).



5) Otra realización (véase también el esquema 14).



10

6) Otra realización implica la preparación simplificada y ventajosa de una forma cristalina de sunitinib y ácido málico que está de acuerdo con la forma U descrita en el documento WO2009067686A2.

La ventaja o las características de esta invención

Los métodos de la técnica anterior descritos para la síntesis de 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas **3** por el acoplamiento de unidades de pirrolonas **4** y 2-formil-pirroles **5a** requiere el uso de bases tales como bases de amina o alcóxidos o carbonatos de metal alcalino. Algunos grupos protectores y grupos funcionales no son estables a, o reaccionarán con estas bases, en particular cuando se requieren condiciones duras y por lo tanto existe la necesidad de condiciones alternativas no básicas para el acoplamiento. Además, algunas 2-pirrolonas tales como algunas 2-indolinonas tienen poca solubilidad requiriendo el uso de disolventes próticos polares tales como alcoholes o disolventes apróticos polares como DMF en sus reacciones de acoplamiento con 2-formil-pirroles o 2-acil-pirroles. Disolventes como la DMF pueden ser problemáticos a escala de fabricación puesto que son miscibles con el agua y tienen puntos de ebullición altos que hacen más difícil recuperar el producto de reacción. El uso de EtOH puede limitar la variedad de sustratos porque el EtOH de calidad industrial puede contener impurezas reactivas tales como MeOH y agua, y no es compatible con compuestos que tienen ésteres no etílicos debido a la transesterificación. Además, a menudo estos procedimientos requieren altas temperaturas de reacción. Esta invención proporciona una alternativa que comprende el acoplamiento de 2-pirrolonas sililadas **19** (es decir, 2-(trisustituido-sililoxi)-pirroles), con 2-formil-pirroles **5a** o 2-acil-pirroles **5b** en presencia de ácido de Lewis o ácidos de Brønsted. En dichas condiciones el catalizador ácido permite llevar a cabo la reacción de acoplamiento en condiciones más suaves y debido a la mayor solubilidad debido a la sililación, en una gran variedad de disolventes y a temperatura desde por debajo de temperatura ambiente (se puede usar si se requiere debido a la inestabilidad de los materiales de partida) o a temperatura ambiente o mayor si se requiere. El uso de 2-pirrolonas sililadas proporciona mejor solubilidad y reactividad y pueden ser útiles para la reacción de 2-acil-pirroles **5b** menos reactivos. La mejor solubilidad de las 2-pirrolonas sililadas significa que es accesible una variedad más diversa de disolventes, y la solubilidad se puede modular usando diferentes grupos sililo. Si el 2-formil-pirrol **5a** o 2-acil-pirrol **5b** tiene un alcohol libre, amino, amino, amida, urea, ácido carboxílico y otros grupos funcionales heteroatómicos, estos también se pueden presililar en el sitio antes de la reacción de acoplamiento para proporcionar no solo protección de los grupos funcionales heteroatómicos próticos polares, sino también para proporcionar mejor estabilidad. Las etapas de sililación y acoplamiento se pueden llevar a cabo en un modo en dos etapas, en un solo matraz, sin aislamiento de las pirrolonas sililadas, o en el modo en dos etapas, en dos matraces, si se requiere el aislamiento de las pirrolonas sililadas para fines de purificación (tal como por destilación o cristalización).

Esta invención se puede usar para la síntesis de 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas **3** con la formación mínima de impurezas como se demuestra en la síntesis de sunitinib que se usó para proporcionar el malato de sunitinib de alta calidad que es un fármaco. El sunitinib bruto era tan puro que no se requería una etapa de purificación separada del sunitinib bruto y solo se requería una sola purificación del malato de sunitinib por cristalización para obtener material con 99,8% de pureza por HPLC sin impurezas individuales en >0,10% por HPLC. Los procedimientos de las realizaciones en esta invención evitan el uso de catalizadores de metales pesados y disolventes clorados y se pueden aplicar fácilmente a la fabricación a escala industrial. La invención tiene aplicabilidad en una variedad de fármacos o precursores de fármacos.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Síntesis de base de sunitinib en dos matraces

Síntesis de la base sunitinib:

En atmósfera de N₂, se cargaron 5-fluoroindolin-2-ona (**8**; 45,6 g, 0,301 mol, 1,0 eq), (NH₄)₂SO₄ (3,96 g, 0,030 mol, 0,1 eq) y HMDS (437,2 g, 567,8 ml, 2,709 mol, 9,0 eq) en un matraz con un agitador mecánico y un termómetro a temperatura ambiente. La mezcla se calentó con agitación a temperatura de reflujo hasta pasar el criterio de control durante el procedimiento (7 a 8 h). La mezcla se concentró a vacío (vacío relativo no menor de 0,095 MPa) a aproximadamente 60°C hasta que no se recogía más destilado. El 5-fluoro-1-(trimetilsilil)-2-(trimetilsililoxi)-1H-indol (**20**) bruto así obtenido y MeCN (1685 g, 2160 ml, 27 P con respecto a la *N*-(2-(dietilamino)etil)-5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (**13**)) se cargaron en un matraz de 5 litros con un agitador mecánico y un termómetro a temperatura ambiente, la mezcla se agitó, y se añadió gota a gota TMSOTf (13,38 g, 10,8 ml, 0,060 mol, 0,2 eq) en la mezcla anterior. La mezcla heterogénea se calentó a reflujo y después se añadió gota a gota una disolución de **13** (80,0 g, 0,301 mol, 1,0 eq) en DMF (240 ml, 3 P con respecto a **13**) que se preparó a aproximadamente 60°C con antelación, a la mezcla a reflujo a lo largo de un periodo de 3 a 4 h. La mezcla de reacción se agitó más a reflujo hasta que pasó el criterio de control durante el procedimiento (de 1 a 2 h). La mezcla se enfrió a aproximadamente 25°C y se vertió en disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (4 litros, 50 P con respecto a **13**) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a aproximadamente 0°C durante 2 h, y se filtró a vacío a temperatura ambiente. La torta de filtración se suspendió con agua (4 litros, 50 P con respecto a **13**) durante 10~15 min a temperatura ambiente, se filtró a vacío a temperatura ambiente, y la torta de filtración se suspendió en EtOH (315 g, 400 ml, 5 P con respecto a **13**) durante aproximadamente 5 min a temperatura ambiente, se filtró a vacío a temperatura ambiente y se secó con vacío (vacío relativo no menor de 0,095 MPa) a aproximadamente 40°C durante 30 a 40 h para dar 99,8 g de sunitinib bruto con 99,2% de pureza por análisis por HPLC y LDD 0,37% con aproximadamente 82,4% de rendimiento. P.f. 214 ~ 216,0°C, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,96~1,01 (t, 6H, J=7,2 Hz, 2*CH₃), 2,43 (s, 3H, CH₃), 2,45 (s, 3H, CH₃), 2,48~2,58 (m, 6H, J=7,2 Hz, 6,9 Hz, 3*CH₂), 3,28~3,33 (t, 2H, J= 6,9 Hz, CH₂), 6,85 (dd, 1H, J=2,1 Hz, 9,4 Hz, 2,7 Hz CH), 6,98 (dd, 1H, J=2,1 Hz, 9,4 Hz, 2,7 Hz CH), 7,50~7,54 (1H, NH), 7,68 (s, 1H, CH), 7,69~7,73 (m, 1H, J=2,1 Hz, 9,4 Hz, CH), 13,62 (s, 1H, NH), RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,25, 12,53, 13,93, 37,51, 47,15, 52,28, 106,58, 110,63, 115,33, 121,25, 125,40,

126,36, 127,79, 130,80, 135,11, 137,15, 157,34, 160,44, 165,16, 170,13

Síntesis de malato de sunitinib:

En atmósfera de N₂, se cargaron sunitinib bruto (98,5 g, 0,247 mol, 1,0 eq 99,2% por HPLC) y MeOH (3113 g, 3940 ml, 40 P con respecto a sunitinib bruto) en un matraz con un agitador mecánico y un termómetro a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se añadió ácido L-málico (34,8 g, 0,259 mol, 1,05 eq) a aproximadamente 25°C. La mezcla se volvió transparente después de 5 a 30 min y se filtró con vacío. El filtrado se agitó durante 8 h a aproximadamente 25°C. La mezcla se filtró a vacío a temperatura ambiente, se lavó con MeOH (156 g, 197 ml, 2 P con respecto al sunitinib bruto) y se secó a vacío (vacío relativo no menor de 0,095 MPa) a aproximadamente 40°C durante 15 a 18 h para dar 118,0 g de malato de sunitinib bruto con 99,5% de pureza por análisis de HPLC y LDD 0,40% con 90% de rendimiento. P.f. de 195,0 a 196,0°C. En atmósfera de N₂, se cargó DMSO (506 g, 460 ml, 4 P con respecto al malato de sunitinib bruto) en un matraz con un agitador mecánico y un termómetro a temperatura ambiente y se calentó a aproximadamente 45°C durante 5 a 10 min. Se cargó malato de sunitinib bruto (115 g, 0,216 mol, 1,0 eq) y se usó DMSO (64 g, 58 ml, 4 P con respecto al malato de sunitinib bruto) para ayudar a la transformación y después de 5 a 10 min, la mezcla casi se volvió transparente y se filtró con vacío. Se cargó MIBK (1104 g, 1380 ml, 12 P con respecto al malato de sunitinib bruto) en el matraz, y la disolución se dejó enfriar a aproximadamente 20°C y se agitó durante 30 h adicionales a aproximadamente 20°C. La mezcla se filtró con vacío y se lavó con MIBK (368 g, 460 ml, 4 P con respecto al malato de sunitinib bruto) y se secó con vacío (vacío relativo no menor de 0,095 MPa) a aproximadamente 40°C durante 30 a 40 h para dar 98,1 g de malato de sunitinib puro en forma de un polvo amarillo con 99,8% de pureza por análisis de HPLC y LDD 0,27% con 85,3% de rendimiento. No había impurezas individuales presentes en más de 0,10% por análisis de HPLC. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,98 (t, 6H, J=7,2 Hz, CH₃), 2,31~2,38 (dd, 1H, J=5,8 Hz, 15,75 Hz, CH₂), 2,43, 2,45 (s, 6H, CH₃), 2,56~2,62 (m, 1H, CH₂), 3,03~3,12 (m, 6H, 3*CH₂), 3,51~3,55 (t, 3H, CH₂), 3,95~3,99 (dd, 1H, CH).

Ejemplo 2 - Síntesis de la base sunitinib en un solo matraz

Un matraz de una boca de 25 ml se cargó con 0,57 g (1,0 eq) de **8**, 0,05 g (0,1 eq) de (NH₄)₂SO₄ y 7,1 ml (9 eq) de HMDS. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h para dar una disolución transparente, después se añadieron MeCN (21 ml) y **13** (0,93 g, 1,0 eq) seguido de TMSOTf (127 µl, 0,2 eq) añadido gota a gota a lo largo de 0,5 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 29,3 h y después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 50 ml de disolución saturada de NaHCO₃. La suspensión se agitó en un baño de hielo durante 2 h y después se filtró. La torta de filtración se lavó con 50 ml de agua y después se secó a 40°C con vacío durante 8 h para dar un sólido amarillo (1,24 g, 92,2% de pureza por HPLC) con 82% de rendimiento.

Ejemplo 3 - Síntesis de la base sunitinib en dos matraces con 1 eq de TMSOTf

Un matraz de una boca de 25 ml se cargó con 0,57 g (1,0 eq) de **8**, 0,05 g (0,1 eq) de (NH₄)₂SO₄ y 7,1 ml (9 eq) de HMDS. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h para dar una disolución transparente, que se destiló a 60°C con vacío para separar el HMDS. El residuo de destilación, MeCN (28 ml, 30 P) y **13** (0,93 g, 1,0 eq) se añadieron a un matraz de tres bocas de 50 ml. Después se añadió gota a gota TMSOTf (636 µl, 1,0 eq) a lo largo de 0,5 min y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 4,9 h para pasar el criterio de control durante el procedimiento de acoplamiento. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 50 ml de disolución saturada de NaHCO₃. La suspensión se agitó en un baño de hielo durante 2 h y después se filtró. La torta de filtración se lavó con 50 ml de agua y después se secó a 40°C con vacío durante 8 h para dar un sólido amarillo (1,19 g, 95,0 de pureza por HPLC) con 81% de rendimiento.

Ejemplo 4 - Síntesis de la base sunitinib en dos matraces usando THF

Un matraz de una boca de 25 ml se cargó con 0,57 g (1,0 eq) de **8**, 0,05 g (0,1 eq) de (NH₄)₂SO₄ y 7,1 ml (9 eq) de HMDS. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h para dar una disolución transparente, que se destiló a 60°C con vacío para separar el HMDS. El residuo de destilación, THF (28 ml, 30 P) y **13** (0,93 g, 1,0 eq) se añadieron a un matraz de tres bocas de 50 ml. Después se añadió gota a gota TMSOTf (127 µl, 0,2 eq) a lo largo de 0,5 min y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 30,7 h para pasar el criterio de control durante el procedimiento del acoplamiento. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 50 ml de disolución saturada de NaHCO₃. La suspensión se agitó en un baño de hielo durante 2 h y después se filtró. La torta de filtración se lavó con 50 ml de agua y después se secó a 40°C con vacío durante 8 h para dar un sólido amarillo (1,16 g, 92,6% de pureza por HPLC) con 77% de rendimiento.

Ejemplo 5 - Síntesis de la base sunitinib en un matraz usando BSTFA

En atmósfera de N₂, se cargaron 5-fluoroindolin-2-ona (**8**, 2,0 g, 13,2 mmol, 1,0 eq), MeCN (60 ml, 3 P) y BSTFA (10,22 g, 39,6 mmol, 3,0 eq) en un matraz con un agitador magnético y un termómetro a temperatura ambiente. La mezcla se calentó con agitación a reflujo hasta pasar el criterio de control durante el procedimiento (aproximadamente 5 h). Al **20** así preparado se añadió **13** ((3,58 g, 1,0 eq) y TMSOTf (0,67 ml, 0,3 eq). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió a t.a., y se vertió en agua (60 ml) y se agitó durante 13 h. La mezcla se filtró con vacío y la torta de filtración se lavó con agua y después con EtOH y se secó a vacío para dar 3,43 g de sunitinib bruto con 99,4% de pureza por análisis de HPLC con 73% de rendimiento.

Ejemplo 6 - Síntesis de la base sunitinib en un solo matraz usando BSTFA

Se cargaron **13** (3,51 g, 1,0 eq), MeCN (40 ml) y TMSOTf (0,45 ml, 0,2 eq) en un matraz con un agitador mecánico y un termómetro a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se calentó a temperatura de reflujo, se añadió gota a gota **20** (1,0 eq) a temperatura de reflujo a lo largo de 1 h, y la mezcla de reacción se agitó más a reflujo a lo largo de un periodo de 5 h. La mezcla se enfrió a t.a., se añadieron 10 ml de agua, se agitó, filtró, lavó con etanol, la torta de filtración se secó a vacío para dar 2,35 g de sunitinib bruto con 98,3% de pureza por análisis de HPLC con 70% de rendimiento.

Ejemplo 7 - Síntesis de la base sunitinib en un solo matraz usando BSTFA, sin catalizador o usando Et₃N

Se cargaron **20** (1,0 eq) en BSTFA/MeCN (preparado en el ejemplo 5) y **13** (3,51 g, 1,0 eq) en un matraz con un agitador mecánico y un termómetro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó más sin ningún catalizador a temperatura de reflujo a lo largo de un periodo de 36 h. La mezcla se enfrió a t.a., y se ajustó el pH a 3~4 con HCl ac., se filtró, el pH del filtrado se ajustó a 9~10 con NaOH ac., se filtró, se lavó con H₂O y después con EtOH. La torta de filtración se secó a vacío para dar 2,35 g de sunitinib bruto con 95,3% de pureza por análisis de HPLC con 43% de rendimiento. Cuando este experimento se repitió con la adición de Et₃N (0,2 eq) a **20** y **13**, se obtuvieron 2,9 g de sunitinib bruto con 89% de pureza por análisis de HPLC con 49% de rendimiento después de 37 h a temperatura de reflujo.

Ejemplo 8 - Síntesis de la base sunitinib en un solo matraz usando BSTFA

Se cargaron **20** (1,0 eq) en BSTFA/MeCN (preparado como en el ejemplo 5) y **13** (14,04 g, 1,0 eq) en un matraz con un agitador mecánico y un termómetro a temperatura ambiente, la mezcla se agitó y se añadió TMSOTf (2,68 ml, 0,3 eq) a la mezcla anterior. La mezcla heterogénea se calentó a temperatura de reflujo durante 17 h. La mezcla se enfrió a t.a. A una muestra de 50 ml de la mezcla de reacción, se añadieron 80 ml de agua, y la mezcla se agitó, se filtró y la torta de filtración se secó a vacío para dar 1,69 g de sunitinib bruto con 95,0% de pureza por análisis de HPLC con 37% de rendimiento. A una muestra idéntica de 50 ml se añadieron 80 ml de disolución saturada de NaHCO₃, y la mezcla se agitó, se filtró y se lavó con agua. La torta de filtración se secó a vacío para dar 1,89 g de sunitinib bruto con 88,9% de pureza por análisis de HPLC con 38% de rendimiento. A otra muestra idéntica de 50 ml se añadió 3HF.Et₃N (16,73 g), y la mezcla se agitó, se filtró y se lavó con agua. La torta de filtración se secó a vacío para dar 1,36 g de sunitinib bruto con 95,4% de pureza por análisis de HPLC con 30% de rendimiento.

De una forma similar, a una muestra de 23 ml para una reacción similar, se añadió *i*-PrOH (5 ml), y la mezcla se agitó y se filtró. La torta de filtración se secó a vacío para dar 0,55 g de sunitinib bruto con 98,7% de pureza por análisis de HPLC con 41% de rendimiento. A otra muestra de 23 ml se añadió *n*-BuOH (5 ml), y la mezcla se agitó y se filtró. La torta de filtración se secó a vacío para dar 0,72 g de sunitinib bruto con 98,4% de pureza por análisis de HPLC con 53% de rendimiento. A otra muestra de 23 ml se añadió MeNH₂ al 30% en agua (5 ml), y la mezcla se agitó y se filtró. La torta de filtración se secó a vacío para dar 1,28 g de sunitinib bruto con 97,9% de pureza por análisis de HPLC con 87% de rendimiento.

Ejemplo 9 - Síntesis de la base sunitinib en un solo matraz usando BSTFA y THF

Se cargaron **20** (1,0 eq) en BSTFA/THF (como en el ejemplo 5 excepto que se usó THF en lugar de MeCN) en THF (240 ml), **13** (14,04 g, 1,0 eq) y TMSOTf (2,68 ml, 0,3 eq) en un matraz con un agitador mecánico y un termómetro por debajo de 50°C. La mezcla heterogénea se calentó a 50~65°C, la mezcla de reacción se agitó más a 50~65°C a lo largo de un periodo de 46 h. La mezcla se enfrió a t.a., se filtró, se lavó con THF, la torta de filtración se secó a vacío para dar 17,05 g de sunitinib bruto con 97,0% de pureza por análisis de HPLC con 78,5% de rendimiento

Ejemplo 10 - Síntesis de la base sunitinib en dos matraces usando TsOH y H₂SO₄ o ácido málico

Un matraz de una boca de 25 ml se cargó con 0,57 g (1,0 eq) de **8**, 0,05 g (0,1 eq) de (NH₄)₂SO₄ y 15,7 ml (20 eq) de HMDS. La mezcla se calentó a reflujo durante 7,5 h para dar una disolución transparente, que se destiló a 60°C con vacío para separar el HMDS. El residuo de destilación, MeCN (20 ml, 14,2 P) y **13** (0,94 g, 0,2 eq) se añadieron a un matraz de tres bocas de 50 ml. Después se añadió TFA (0,2 eq) o TsOH (0,12 g, 0,2 eq) o H₂SO₄ (38 µl, 0,2 eq) o ácido málico (1,0 eq) y la reacción se agitó a 25°C durante 18,3 h o 24 h o 44 h o 21,4 h, respectivamente, para pasar el criterio de control durante el procedimiento de acoplamiento. En el caso del ácido málico, la mezcla de reacción después se calentó a la temperatura de reflujo durante 52 h. Aparte de para la reacción con ácido málico, la mezcla de reacción se vertió en 30 ml de disolución saturada de NaHCO₃. La suspensión se agitó en un baño de hielo durante 2 h y después se filtró. La torta de filtración se lavó con 30 ml de agua y después se secó a 40°C con vacío durante 8 h para dar un sólido amarillo (0,91 g, 97,5% de pureza por HPLC con 72% de rendimiento para la catálisis de TFA, o 1,13 g, 97,1% de pureza por HPLC con 77,7% de rendimiento para la catálisis de H₂SO₄ o 1,09 g, 93,8% de pureza por HPLC con 72% de rendimiento para TsOH). En el caso del ácido málico, el producto se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se secó a 40°C con vacío durante 8 h para dar un sólido amarillo (1,40 g, 92,6% de pureza por HPLC con 57,7% de rendimiento).

Ejemplo 11 - Aislamiento directo del malato de sunitinib de la reacción de acoplamiento

- Se cargaron **13** (3,0 g), MeCN (35 ml) y TMSOTf (0,38 ml, 0,2 eq) en un matraz con un agitador mecánico y un termómetro a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se calentó a temperatura de reflujo, se añadió gota a gota **20** (preparado como en el ejemplo 5; 1,0 eq) en MeCN (35 ml) a temperatura de reflujo a lo largo de 1 h, y la mezcla de reacción se agitó más a temperatura de reflujo a lo largo de un periodo de 12 h. La mezcla se enfrió a t.a., se añadió ácido málico (3,03 g, 2,0 eq) en MeOH (23 ml) a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se volvió transparente. Después de 2 h, apareció algo de sólido; después de 22 h, se filtró, se lavó con MeOH (10 ml). La torta de filtración se secó a vacío para dar 4,2 g de malato de sunitinib bruto con 97,3% de pureza por análisis de HPLC con 70,0% de rendimiento.
- 5
- Ejemplo 12 - Aislamiento directo de sunitinib como sal de MsOH, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, CSA, AcOH, BzOH, HCl o HBr, de la reacción de acoplamiento
- 10
- Se cargaron **13** (5,3 g), MeCN (60 ml) y TMSOTf (1,01 ml, 0,3 eq) en un matraz con un agitador mecánico y un termómetro a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se calentó a temperatura de reflujo, se añadió gota a gota **20** (preparado como en el ejemplo 5; 1,0 eq) en MeCN (60 ml) a temperatura de reflujo a lo largo de 1,5 h, y la mezcla de reacción se agitó más a temperatura de reflujo a lo largo de un periodo de 8 h. La mezcla se dividió y se trató como sigue:
- 15
- En una muestra de 23 ml de lo anterior, se añadió MsOH (0,64 g, 2 eq) en MeOH (4 ml) a t.a. La mezcla de reacción se volvió transparente. Después de 16 h la mezcla se filtró, se lavó con MeOH y la torta de filtración se secó a vacío para dar 1,38 g de la sal de mesilato de sunitinib bruto con 98,4% de pureza por análisis de HPLC con 68,9% de rendimiento.
- 20
- En una muestra de 23 ml de lo anterior, se añadió ácido tartárico (1,0 g, 2 eq) en MeOH (4 ml) a t.a. La mezcla de reacción se volvió transparente. Después de 15 h, se filtró, se lavó con MeOH y la torta de filtración se secó a vacío para dar 1,06 g de la sal de tartrato de sunitinib bruto con 97,4% de pureza por análisis de HPLC con 56,5% de rendimiento.
- 25
- En una muestra de 23 ml de lo anterior, se añadió TFA (0,76 g, 2 eq) en MeOH (4 ml) a t.a. La mezcla de reacción se volvió transparente. Después de 16 h, no había aparecido sólido por lo que se separó algo de disolvente por evaporación y la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua durante 2 h, se filtró y se lavó con MeOH. La torta de filtración se secó a vacío para dar 0,62 g de trifluoroacetato de sunitinib bruto con 98,6% de pureza por análisis de HPLC con 35,8% de rendimiento.
- 30
- En una muestra de 23 ml de lo anterior, se añadió ácido canforsulfónico (1,55 g, 2 eq) en MeOH (4 ml) a t.a. La mezcla de reacción se volvió transparente. Después de 15 h, la mezcla se filtró, se lavó con MeOH y la torta de filtración se secó a vacío para dar 1,39 g de canforsulfonato de sunitinib bruto con 98,6% de pureza por análisis de HPLC con 65,2% de rendimiento.
- 35
- En una muestra de 23 ml de una reacción similar a la anterior, se añadió AcOH (0,44 g, 2 eq) en MeOH (4 ml) a t.a. La mezcla de reacción se volvió transparente pronto. Después de 24 h la mezcla se filtró, se lavó con MeOH y la torta de filtración se secó a vacío para dar 0,7 g de acetato de sunitinib bruto con 98,5% de pureza por análisis de HPLC con 41,5% de rendimiento.
- 40
- En una muestra de 23 ml de una reacción similar a la anterior, se añadió ácido benzoico (0,89 g, 2 eq) en MeOH (4 ml) a t.a. La mezcla de reacción se volvió transparente. Después de 2 h no habían aparecido sólidos, por lo que el disolvente de evaporó hasta formarse una suspensión que se filtró y se lavó con MeOH. La torta de filtración se secó a vacío para dar 0,29 g de benzoato de sunitinib bruto con 98,3% de pureza por análisis de HPLC con 15,2% de rendimiento.
- 45
- Una muestra de 35 ml de una reacción similar a la anterior se evaporó, se añadieron MeOH (45 ml) y HCl (0,34 g 2,0 eq) en MeOH a t.a. La mezcla de reacción se volvió transparente. Después de 20 h, la mezcla se concentró y después se filtró. La torta de filtración se lavó con MeOH y se secó a vacío para dar 1,58 g de hidrocloreto de sunitinib bruto con 98,6% de pureza por análisis de HPLC con 76,7% de rendimiento.
- 50
- Una muestra de 40 ml de una reacción similar a la anterior se concentró a vacío y se añadieron MeOH (70 ml) y ácido málico (1,59 g, 2 eq) a t.a. La mezcla de reacción se volvió transparente pronto. Después de 24 h la mezcla se concentró y se añadió *n*-BuOH (30 ml) y después de 16 h la mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con MeOH y se secó a vacío para dar 2,29 g de malato de sunitinib bruto con 98,9% de pureza por análisis de HPLC con 71,8% de rendimiento.
- 55
- Una muestra de 35 ml de una reacción similar a la anterior se concentró a vacío y se añadieron MeOH (45 ml) y HBr (0,75 g 2,0 eq) en MeOH a t.a. La mezcla de reacción se volvió transparente. Después de 20 h la mezcla se concentró y la mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con MeOH y se secó a vacío para dar 1,96 g del hidrobromuro de sunitinib bruto con 97,6% de pureza por análisis de HPLC con 86% de rendimiento.
- Ejemplo 13 - Formación de la base libre de las sales de sunitinib

Se añadieron el metanosulfonato de sunitinib (1,0 g) y H₂O (60 ml) en un matraz a t.a. y se calentó a 80°C, la mezcla se volvió transparente. El pH de la mezcla se ajustó a 8~9 con NaOH 1 N y se enfrió a t.a., se agitó durante la noche, se filtró, se lavó y se secó a vacío para dar 0,65 g de sunitinib bruto con 99,2% de pureza por análisis de HPLC con 99,5% de rendimiento.

- 5 Se añadieron el hidrocloreuro de sunitinib (1,0 g) y H₂O (60 ml) en un matraz a t.a. y se calentó a 90°C, la mezcla se volvió transparente, el pH de la mezcla se ajustó a 8~9 con NaOH 1 N y se enfrió a t.a., se agitó durante la noche, se filtró, se lavó y se secó a vacío para dar 0,67 g de sunitinib bruto con 99,0% de pureza por análisis de HPLC con 78,3% de rendimiento.

Ejemplo 14

- 10 Un matraz de una boca de 25 ml se cargó con **8** (1,14 g, 1,0 eq), (NH₄)₂SO₄ (0,10 g, 0,1 eq) y HMDS (14,1 ml, 9 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 h para dar una disolución transparente, que después se destiló a 60°C con vacío para separar el HMDS. El residuo de destilación y MeCN (44 ml, 22 P) se añadieron a un matraz de tres bocas de 100 ml. Después se añadió gota a gota TMSOTf (2,74 ml, 2,0 eq) diluido con MeCN (10 ml, 5 P) a lo largo de aproximadamente 30 segundos, se añadió gota a gota una disolución de **13** (2,0 g, 1 eq) en DMF (6 ml, 3 P) a lo largo de un periodo de 3 h. La mezcla de reacción se dejó agitando a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en disolución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se agitó a t.a. durante 0,5 h y después se enfrió en un baño durante 2 h. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con agua (100 ml) y después se secó a 40°C con vacío durante 8 h para dar el sunitinib en forma de un sólido amarillo (2,80 g, 97,1% de pureza por HPLC) con 90,5% de rendimiento.

- 20 Ejemplo 15 - Síntesis de ácido (Z)-5-((5-fluoro-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (**15**) usando TMSOTf

- Se añadió (NH₄)₂SO₄ (0,05 g, 0,38 mmol) a una mezcla agitada de **8** (0,57 g, 3,77 mmol) en HMDS (7,1 ml, 12,5 P) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se calentó a temperatura de reflujo y se mantuvo a esa temperatura durante no menos de 5 horas. La reacción se sigue por GC. Tras completarse la reacción, la reacción se destiló para separar aproximadamente la mitad del HMDS para dar **20** con aproximadamente 90% de pureza por GC. A la disolución de **20** en HMDS (aproximadamente 3,5 ml, 6,25 P) a 45°C se añadió MeCN (30 ml, 52,6). Después de agitar durante 15 minutos, se añadieron ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (**14**; 0,63 g, 3,77 mmol) y TMSOTf (0,16 g, 0,72 mmol). Después la mezcla se agitó durante más de 4 horas, una vez completada la reacción (indicado por el análisis de HPLC) se inactivó con agua (3 ml, 5 P). La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con etanol (5 ml), después se secó a vacío a 40°C durante la noche para dar el producto objetivo **15** (1,03 g, 91% de rendimiento) en forma de un polvo de amarillo a marrón con aproximadamente 85% de pureza por HPLC. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ 2,48 (m, 6H, H-20, 21), 6,83 (m, 1H, H-6), 6,85 (m, 1H, H-4), 7,71 (m, 1H, H-12), 7,73 (m, 1H, H-1), 10,98 (s, 1H, H-7), 13,95 (s, 1H, H-14). API-ESI (NEG): m/z 299,0

Ejemplo 16 - Síntesis de **15** usando TfOH

- 35 A una disolución de **20** (preparado como en el ejemplo 16 a partir de 5 g de **8**) en HMDS (aproximadamente 75 ml, 15 P) a t.a. se añadió MeCN (50 ml, 10 P). Después de agitar durante 15 minutos, se añadieron **14** (5,55 g, 33,1 mmol) y TfOH (0,5 g, 3,3 mmol). Después la mezcla se agitó durante 24 horas, la reacción se calentó a 65°C durante otras 24 horas, una vez completada la reacción (indicado por análisis de HPLC) se inactivó con agua (3 ml). La mezcla se filtró y la torta de filtración se secó a vacío a 40°C durante la noche para dar el producto objetivo **15** (9,7 g, 97% de rendimiento) en forma de un polvo de amarillo a marrón con aproximadamente 88,9% de pureza por HPLC.

Ejemplo 17 - Síntesis de **15** usando TMSOTf en un solo matraz

- 45 Se añadió (NH₄)₂SO₄ (0,09 g, 0,67 mmol) a una mezcla agitada de **8** (1,0 g, 6,61 mmol) en HMDS (20 ml, 20 P) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se calentó a temperatura de reflujo y se mantuvo a esa temperatura durante no menos de 5 horas. La reacción se sigue por GC. Tras completarse la reacción, se añadieron **14** (1,1 g, 3,77 mmol) y TMSOTf (0,29 g, 1,32 mmol). Después la mezcla se agitó, una vez completada la reacción (indicado por análisis de HPLC) se inactivó con agua (6 ml, 6 P) y MeCN (30 ml). La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con MeCN (20 ml) y EtOH (5 ml), después se secó a vacío a 40°C durante la noche para dar el producto **15** (1,92 g, 97% de rendimiento) en forma de un polvo de amarillo a marrón con aproximadamente 82,1% de pureza por HPLC.

- 50 Ejemplo 18 - Síntesis de sunitinib a partir de **15**

- Se suspendió **15** (10 g, 33,3 mmol) en DMF (50 ml, 5 P) y se agitó durante 5 minutos. Después se añadió DIPEA (9,0 ml, 54,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió HATU (13,95 g, 36,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C para que se completara. Se aplicó HPLC para detectar cuándo se completaba la reacción. Se separó la mayor parte de la DMF por evaporación rotatoria y el residuo se suspendió en MeCN (100 ml, 10 P) y se agitó durante 1 hora más. El sólido se recogió por filtración, se lavó con MeCN, y se secó a vacío a 40°C durante la noche. Se obtuvo el (Z)-5-((5-fluoro-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo intermedio (**15b**) (12 g, 86,5% de rendimiento) con 86,8% de pureza por HPLC en

forma de un polvo amarillo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,61 (s, 3H, H-31), 2,68 (s, 3H, H-16), 6,87 (m, 1H, H-2), 7,01 (m, 1H, H-6), 7,64 (m, 1H, H-10), 7,85 (m, 1H, H-3), 8,73 (dd, *J* = 1,5, 1,2 Hz, 1H, H-28), 8,83 (dd, *J* = 1,2, 1,5 Hz, 1H, H-27), 13,11 (s, 1H, NH). A una disolución de **15b** (10,0 g, 23,9 mmol) en DMF se añadió *N,N*-dietiletano-1,2-diamina (7; 3,33g, 28,7 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 25°C para que se completara. Se aplicó HPLC para detectar cuándo se completaba la reacción. Se separó la mayor parte de la DMF por evaporación rotatoria y el residuo se suspendió en MeCN (100 ml, 10 P) y se agitó durante 1 hora más. El sólido se recogió por filtración, se lavó con MeCN, y se secó a vacío a 40°C durante la noche para dar el sunitinib (8,38 g, 88% de rendimiento) con 77,6% de pureza por HPLC.

Ejemplo 19 - Síntesis de la nueva forma de sal de malato de sunitinib

Una disolución de DMSO (440 ml, 4,50 P, contenido de agua por valoración de Karl Fischer 907 ppm de H₂O) se precalentó a 45°C. Se cargó malato de sunitinib (98,0 g, 99,7% de pureza por HPLC, p.f. 191°C, LDD 0,32%) y la mezcla se agitó durante 20 min a 45°C y después se filtró. Al filtrado a 45°C se añadió MIBK (11,80 ml, 12 P, contenido de agua por valoración de Karl Fischer 2018 ppm de H₂O). La mezcla se enfrió a t.a. y se agitó durante aproximadamente 62 h. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con MIBK (390 ml, 4,0 P, contenido de agua por análisis de Karl Fischer 2018 ppm), después se secó a vacío a 40°C durante la noche para dar la forma de sal de malato del producto (71,6 g, 73% de rendimiento) en forma de un polvo de naranja a rojo con 99,70% de pureza por análisis de HPLC. LDD 11,5%; p.f. 171 °C ~191°C. El patrón de XRPD y la señal de DSC se muestran en las figuras 9 y 10, respectivamente.

Recristalización de la nueva forma de sal de malato de sunitinib

Se precalentó DMSO (22,5 ml, 4,50 P, contenido de agua por valoración de Karl Fischer 332 ppm de H₂O) a 45°C y se añadió la nueva forma de sal de malato de sunitinib (5,0 g, 99,7% de pureza por análisis de HPLC de la etapa anterior) y se agitó durante 5 min a 45°C. Se cargó MIBK (60 ml, 12 P, contenido de agua por valoración de Karl Fischer 76 ppm de H₂O) a 45°C y la mezcla se enfrió a 20°C y se agitó durante aproximadamente 30 h. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con MIBK (20 ml, 4,0 P, contenido de agua por análisis de Karl Fischer 97 ppm), después se secó con vacío a 40°C durante la noche para dar un polvo de naranja a rojo (3,70 g, 74% de rendimiento) con aproximadamente 99,8% de pureza por análisis de HPLC. LDD 0,43%; p.f. 215°C ~216°C.

Ejemplo 20 - Síntesis de una nueva forma de sal de malato de sunitinib

Una mezcla de DMSO (22,5 ml, 4,50 P, contenido de agua por análisis de Karl Fischer 303 ppm) y agua (0,1 ml, 0,02 P, 0,6 eq) se precalentó a 55°C y se cargó malato de sunitinib (5,0 g, 99,48% de pureza por análisis de HPLC, 1,0 eq) en el disolvente y se agitó durante 25 min a 55°C. Después se cargó una mezcla de MIBK (60 ml, 12 P, contenido de agua por análisis de Karl Fischer 76 ppm) y agua (0,1 ml, 0,02 P, 0,6 eq) a 55°C. La mezcla se enfrió a 20°C y se agitó más durante aproximadamente 30 h. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con MIBK (20 ml, 4,0 P, contenido de agua por análisis de Karl Fischer 76 ppm), después se secó con vacío a 40°C durante la noche para dar una nueva forma de sal de malato de sunitinib (3,70 g, 74,0% de rendimiento) en forma de un polvo de polvo de naranja a rojo con aproximadamente 99,58% de pureza por análisis de HPLC. p.f. 213°C ~216°C.

Ejemplo 21 - Preparación de un análogo de sunitinib **17** por la sal de Vilsmeier y éster etílico del ácido (2,4-dimetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (**40**)

Una mezcla de **8** (1,14 g, 1,0 eq), (NH₄)₂SO₄ (0,10 g, 0,1 eq) y 14,1 ml (9 eq) de HMDS se calentó a temperatura de reflujo durante 7 h para dar una disolución transparente, que se destiló a 60°C con vacío para separar el HMDS proporcionando **20**. A la mezcla enfriada con hielo de DMF (3,07 g) y DCM (50 ml) se añadió lentamente cloruro de oxalilo (5,23 ml). Se formó una suspensión blanca la cual se agitó en un baño de hielo durante 40 min. El DCM se evaporó a t.a. a presión reducida para dar un semisólido que se secó a 60°C a vacío durante 30 min para dar la sal de Vilsmeier **41** en forma de un polvo blanco. A una suspensión de la sal de Vilsmeier (1,1 g) **41** y MeCN (10,8 ml) se añadió gota a gota éster etílico del ácido (2,4-dimetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (**40**) en MeCN (14,9 ml) a lo largo de un periodo de 20 min proporcionando una disolución transparente rojo-marrón seguido de la precipitación de un sólido blanco. La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 40 min y después se añadió **20** a la mezcla de reacción proporcionando una disolución transparente de color rojo-marrón oscuro. Después de aproximadamente 5 min precipitó un sólido amarillo que se agitó a t.a. durante 2,5 h más. El producto de reacción se recogió por filtración y la torta de filtración se lavó tres veces con MeCN (5 ml cada vez) y se secó a vacío para dar 1,05 g (40%) de (Z)-5-((5-fluoro-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**17**) en forma de un sólido amarillo con 93,4% de pureza por HPLC. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,84 (s, 1H, H17), 10,91 (s, 1H, H7), 7,72, (dd, *J* = 9,4, 2,5Hz, 1H, H3), 7,67 (s, 1H, H10), 6,93-6,87 (m, 1H, H6), 6,79 (dd, *J* = 8,5, 4,6 Hz, 1H, H2), 4,14 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H22), 2,47 (s, 3H, H24), 2,44 (s, 3H, H25), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H23); RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) δ 170 (C8), 164 (C19) 159 (C1), 141 (C4), 135 (C13), 133 (C11), 127 (C5), 126 (C3), 125 (C10), 116 (C15), 114 (C9), 113 (C6), 110 (C14), 107 (C2), 59 (C22), 16(C24), 14(C25), 12 (C23); ESI-MS (modo positivo): 329 ([MH]⁺, 67%); ESI-MS (modo negativo): 327 ([M-H]⁻, 100%).

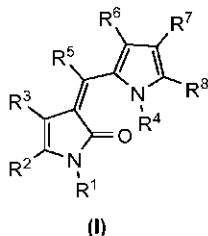
Ejemplo 22 - Preparación de un análogo de sunitinib **44** por acoplamiento de 2-acetil-pirrol (**43**) y **20**

Una mezcla de **8** (1,14 g, 1,0 eq), (NH₄)₂SO₄ (0,10 g, 0,1 eq) y 14,1 ml (9 eq) de HMDS se calentó a temperatura de

reflujo durante 7 h para dar una disolución transparente, que se destiló a 60°C con vacío para separar el HMDS proporcionando **20**. A una disolución de **20** (1 eq) preparado antes en MeCN (10 ml) se añadió TMSOTf (685 µl, 0,5 eq) seguido de una disolución de 2-acetil-pirrol (**43**; 0,82 g, 1 eq) en MeCN (10 ml) gota a gota a t.a. La mezcla se agitó a 45°C durante 1,5 h, y después a temperatura de reflujo durante 0,5 h. Se añadió gota a gota una disolución de **43** (0,82 g, 1 eq) en MeCN (4 ml) y se agitó durante aproximadamente otras 2 horas. El sólido precipitado se filtró y se lavó con MeCN (2 ml) y se secó con vacío dando un sólido marrón-amarillo (0,30 g) con 92% de pureza por HPLC. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H, H17), 7,51 (dd, *J* = 11,0, 2,4 Hz, 1H, H13), 7,38 (dd, *J* = 2,2, 1,3 Hz, 1H, H3), 7,13 (dd, *J* = 3,9, 1,2 Hz, 1H, H6), 7,01 (td, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H2), 6,89 (dd, *J* = 8,5, 5,0 Hz, 1H, H15), 6,39 (dd, *J* = 3,9, 2,4 Hz, 1H, H14), 3,40 (s, 1H, H7), 2,75 (s, 3H, CH₃); ESI-MS (modo positivo): 243: ([MH]⁺, 100%); ESI-MS (modo negativo): 241 ([M-H]⁻, 100%).

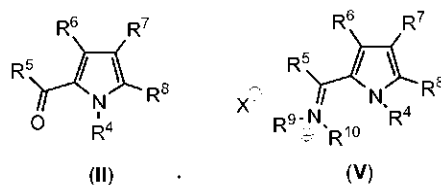
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar una 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolona sustituida de fórmula (I) o una de sus sales:

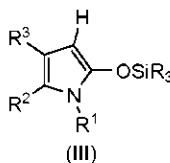


5 que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) o un compuesto de fórmula (V):



con un compuesto de fórmula (III):



10 para obtener la 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolona sustituida de fórmula (I), en donde R^1 y R^4 son opcionalmente e independientemente H, alquilo C_1-C_8 , sililo; R^2 y R^3 juntos forman un anillo aromático condensado sustituido; R independientemente es alquilo C_1-C_8 ; R^5 es H o alquilo C_1-C_8 ; R^6 , R^7 y R^8 son independientemente H, alquilo C_1-C_8 , sililo, o COR'' en donde R'' es H, alquilo C_1-C_8 , OH, SH, NH_2 , O-alquilo C_1-C_8 , NH-alquilo C_1-C_{12} , o *N,N*-di-alquilo C_1-C_{12} ; y R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_{12} o sililo; X es Cl, Br o I; y

15 b) opcionalmente hacer reaccionar la 3-((pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolona sustituida de fórmula (I), con un agente de formación de sal para obtener la sal de la misma;

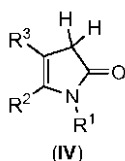
en donde la reacción entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) en la etapa de reacción a) se lleva a cabo en presencia de un catalizador y en un disolvente.

20 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el catalizador es un catalizador ácido de Lewis o ácido de Brønsted.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en donde el ácido de Lewis se selecciona del grupo que consiste en trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (TMSOTf), metanosulfonato de trimetilsililo (TMSOMs), $BF_3 \cdot Et_2O$, $SnCl_4$, $LiClO_4$, $M(OTf)_3$, donde OTf es triflato y M es un ion lantánido, o Bi, $M(OTf)_4$, donde OTf es triflato y M es un ion de metal de transición, $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, ZnI_2 , $AlCl_3$, $MgCl_2$, $MgBr_2$ y $TiCl_4$.

4. El procedimiento de la reivindicación 2, en donde el ácido de Brønsted se selecciona del grupo que consiste en ácidos carboxílicos y ácidos halogenocarboxílicos, ácidos minerales y ácidos sulfónicos.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, que además comprende sililar un compuesto de fórmula (IV) con un agente de sililación:

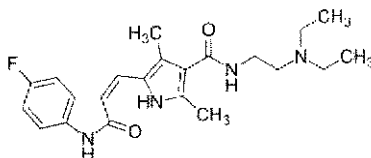


en donde R¹, R² y R³ se definen como en la reivindicación 1, para obtener el compuesto de fórmula (III).

5 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en donde el agente de sililación se selecciona del grupo de hexametildisilazano (HMDS), *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA), cloruro de trimetilsililo (TMSCl), *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA), trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo (TBSOTf) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (TBSCl).

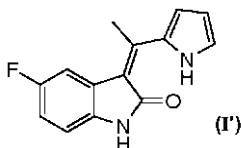
7. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el agente de formación de sal se selecciona del grupo que consiste en ácido D- o L-málico, ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido benzoico (BzOH), ácido acético (AcOH), ácido metanosulfónico (MsOH), HCl, HBr, H₂SO₄, HF y 3HF.Et₃N.

10 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es sunitinib con la siguiente fórmula:



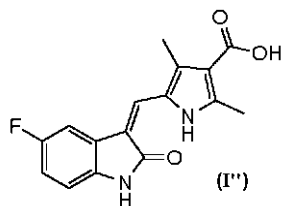
sunitinib,

o un compuesto de la siguiente fórmula (I'):

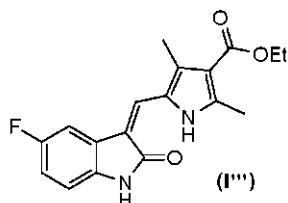


15

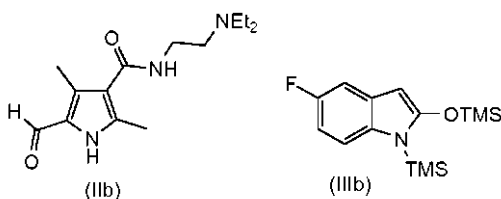
o un compuesto de la siguiente fórmula (I''):



o un compuesto de la siguiente fórmula (I'''):

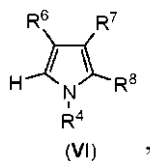


20 9. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde el compuesto de fórmula (I) es sunitinib, el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) son respectivamente el compuesto de fórmula (IIb) y el compuesto de fórmula (IIIb) como sigue:

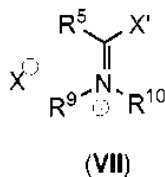


la etapa de reacción a) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIb) con el compuesto de fórmula (IIIb), y el procedimiento además comprende las etapas de:

- i) inactivar el sunitinib bruto obtenido de la etapa de reacción (a) con una base acuosa para dar una torta húmeda;
 - 5 ii) volver a suspender la torta húmeda con un alcohol y filtrar; y
 - iii) secar la torta de filtración para dar sunitinib sustancialmente puro.
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la sal de la 3-((pirrol-2-il)metileno)-2-pirrolona sustituida de fórmula (I) es L-malato de sunitinib, y la etapa b) se lleva a cabo para obtener una mezcla de reacción que comprende L-malato de sunitinib, el procedimiento comprende además las etapas de:
- 10 i) precalentar dimetilsulfóxido (DMSO) a aproximadamente 45°C;
 - ii) aislar el L-malato de sunitinib bruto en forma sólida de la mezcla de reacción de la etapa b), y añadir el L-malato de sunitinib bruto en forma sólida al dimetilsulfóxido (DMSO) precalentado;
 - iii) añadir metilisobutilcetona (MIBK) en la mezcla de ii);
 - iv) enfriar y filtrar la mezcla de iii) para proporcionar L-malato de sunitinib sustancialmente puro.
- 15 11. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la reacción de los compuestos de fórmula (II) y (III) se lleva a cabo en el disolvente seleccionado de los grupos que consisten en nitrilos, halogenoalcanos, aromáticos, ésteres, éteres, amidas, sulfóxidos, cetonas, alcanos y mezclas de los mismos.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, en donde el disolvente se selecciona del grupo que consiste en 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), cloroformo (CHCl₃), tolueno (PhMe), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMAC), *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo (EtOAc), acetonitrilo (MeCN), *n*-heptano, 1,4-dioxano, acetona, metilisobutilcetona (MIBK) y tetrahidrofurano (THF), y mezclas de los mismos.
13. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la etapa de reacción a) de los compuestos de fórmula (II) y (III) se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y 200°C.
- 25 14. El procedimiento de la reivindicación 1, que además comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):

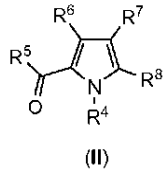


en donde R⁶ y R⁷ y R⁸ se definen como en la reivindicación 1, con una sal de fórmula (VII):

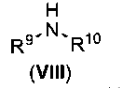


- 30 en donde X es Cl o Br, y X' es Cl, Br o triflato (OTf); R⁵ es H o alquilo C₁-C₈, R⁹ y R¹⁰ son independientemente alquilo C₁-C₁₂, para preparar un compuesto de fórmula (V).

15. El procedimiento de la reivindicación 1, que además comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II):

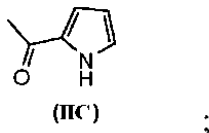
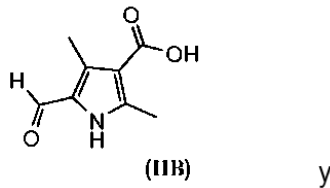
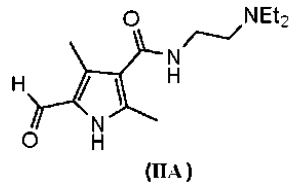


en donde R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se definen como en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (VIII) o una sal de ácido (HX) del mismo:

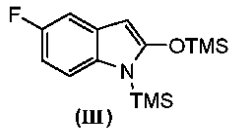


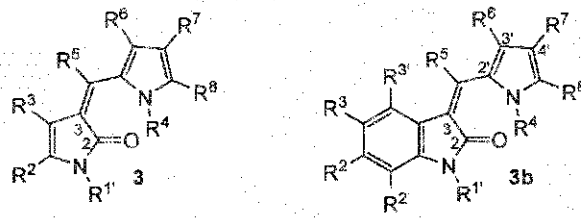
5 en donde R⁹ y R¹⁰ son independientemente alquilo C₁-C₁₂, y X es como se define en la reivindicación 1, para obtener el compuesto de fórmula (V).

16. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (II) se selecciona del siguiente grupo de compuestos:



10 el compuesto de fórmula (III) tiene la siguiente estructura:





3-((Pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas 3-((Pirrol-2-il)metilen)-2-indolinonas

Figura 1 - 3-((Pirrol-2-il)metilen)-2-pirrolonas

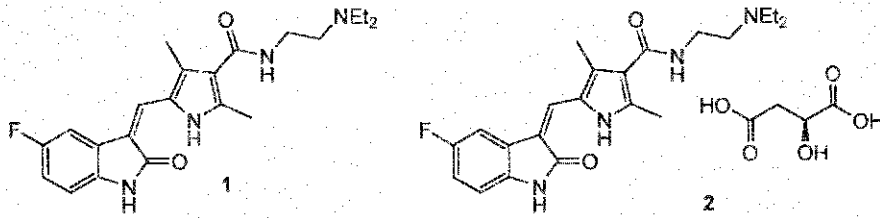


Figura 2 - Base sunitinib 1 y malato de sunitinib 2

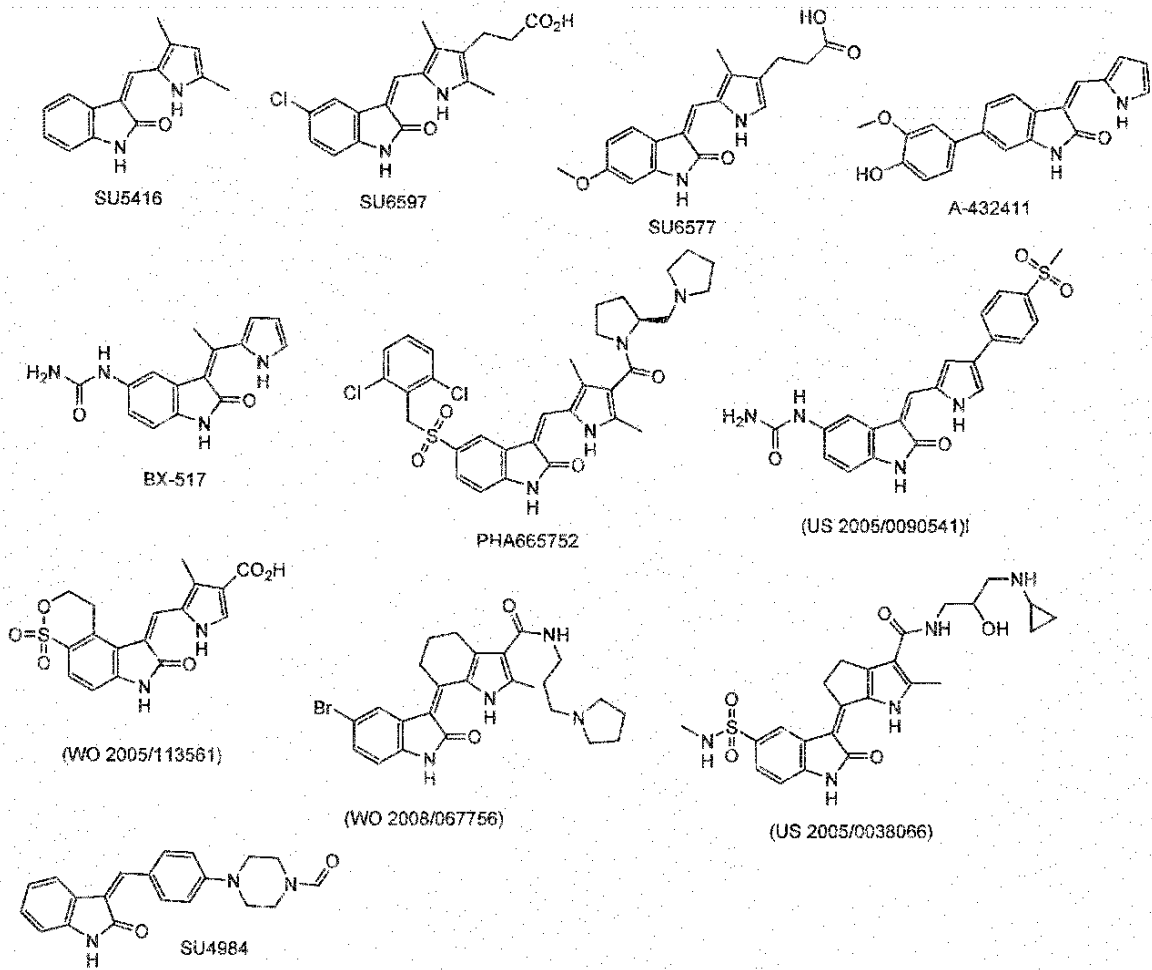


Figura 3 - Compuestos biológicamente activos que tienen el resto 3-((pirrol-2-il)metil)-2-pirrolona o 3-((aril)metil)-2-pirrolona

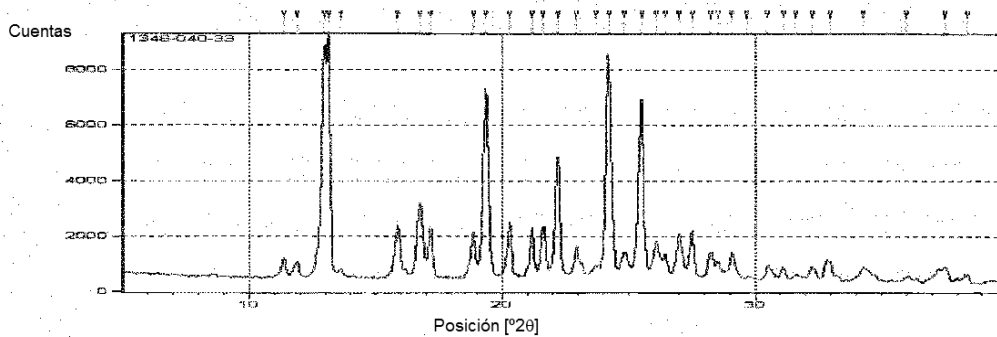


Figura 4 - Patrón de XRPD del malato de sunitinib cristalizado en DMSO y MIBK en esta invención

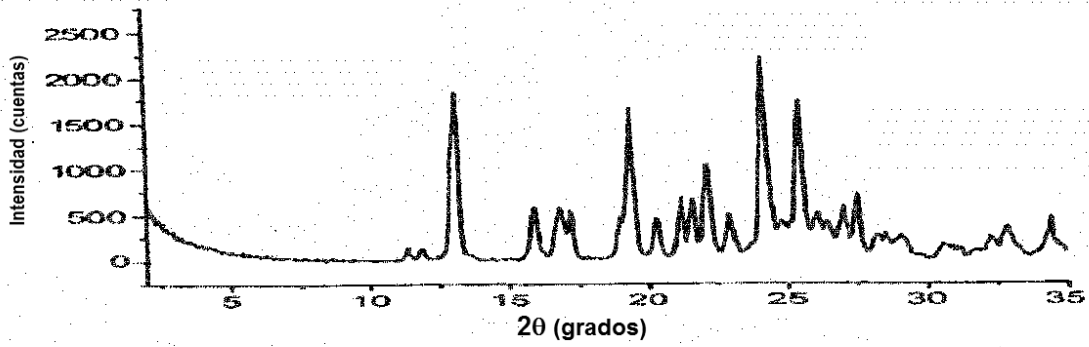


Figura 5 - Patrón de XRPD del polimorfo de malato de sunitinib Forma I (US2007191458A1)

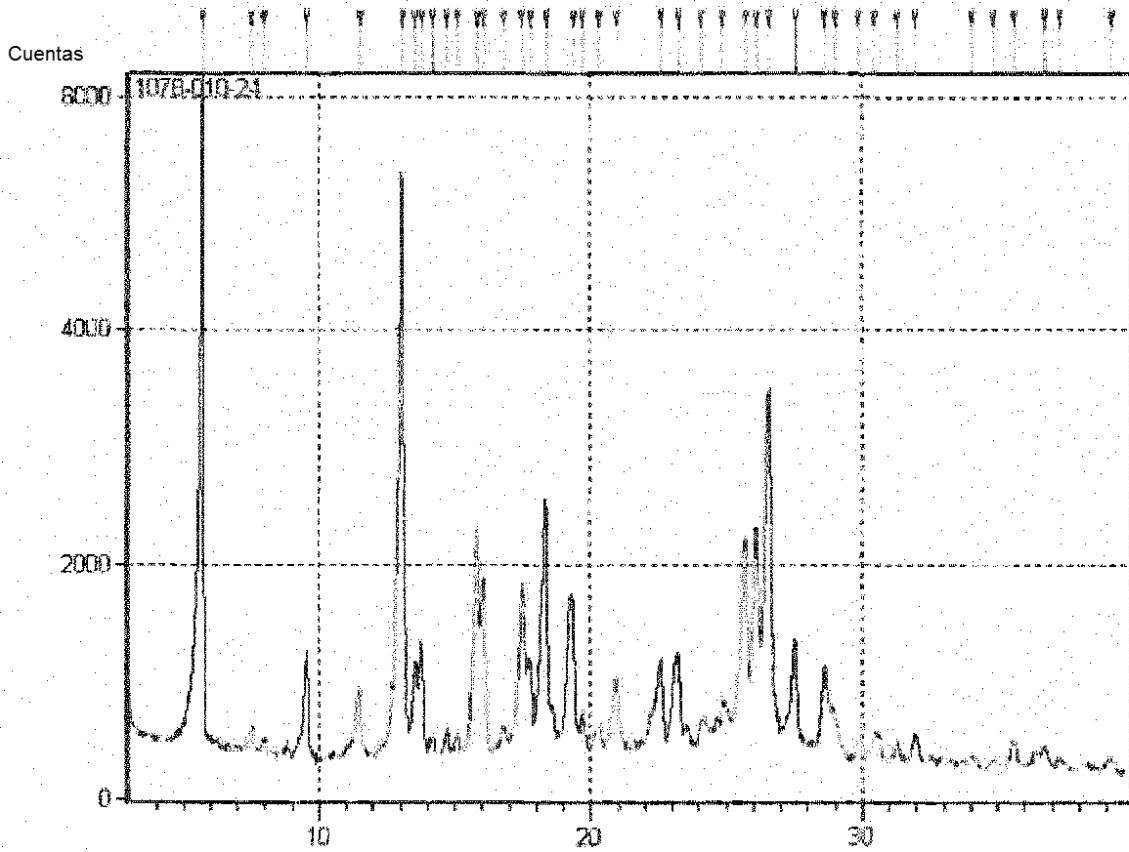


Figura 6 - Patrón de XRPD de una forma cristalina del malato de sunitinib aislada por una realización descrita en la presente memoria que está de acuerdo con la Forma U

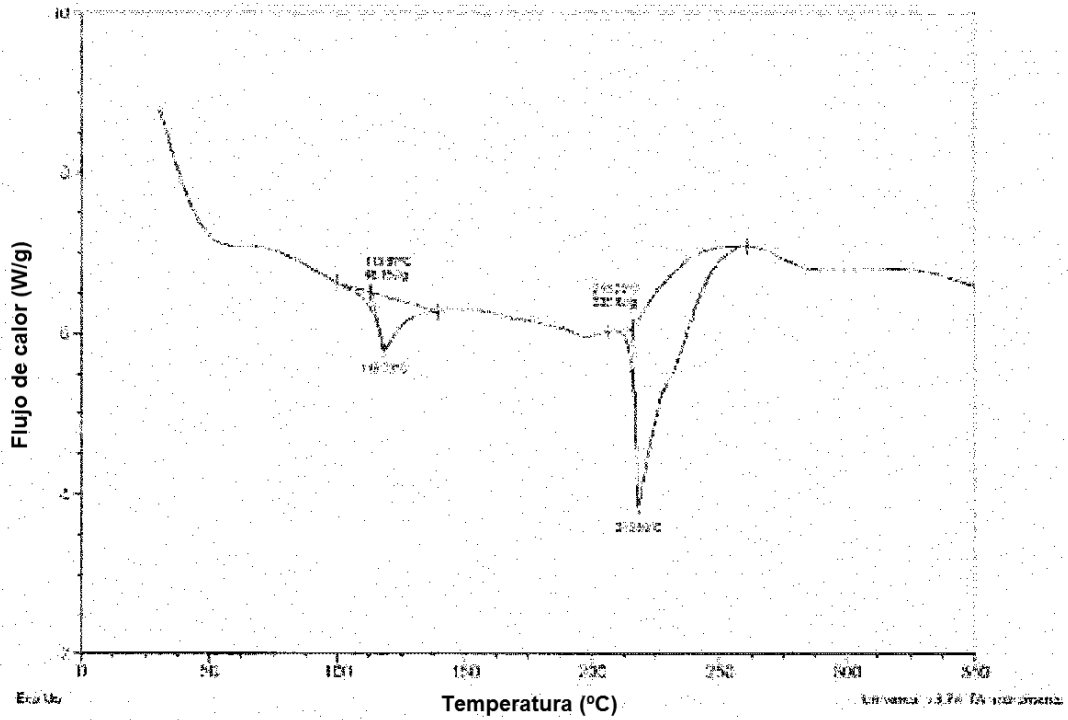


Figura 7 - Señal de DSC de otra forma cristalina del malato de sunitinib aislada por una realización descrita en la presente memoria

Un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma U del hemi-L-malato de sunitinib cristalino

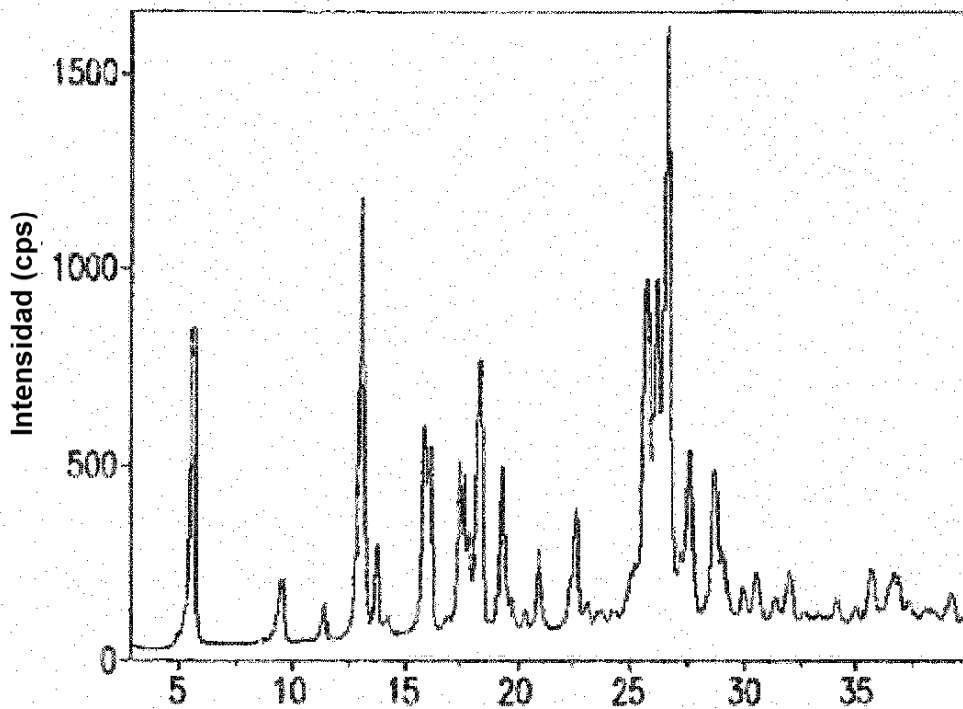


Figura 8 - Patrón de XRPD de la Forma U descrita en WO2009067686A2

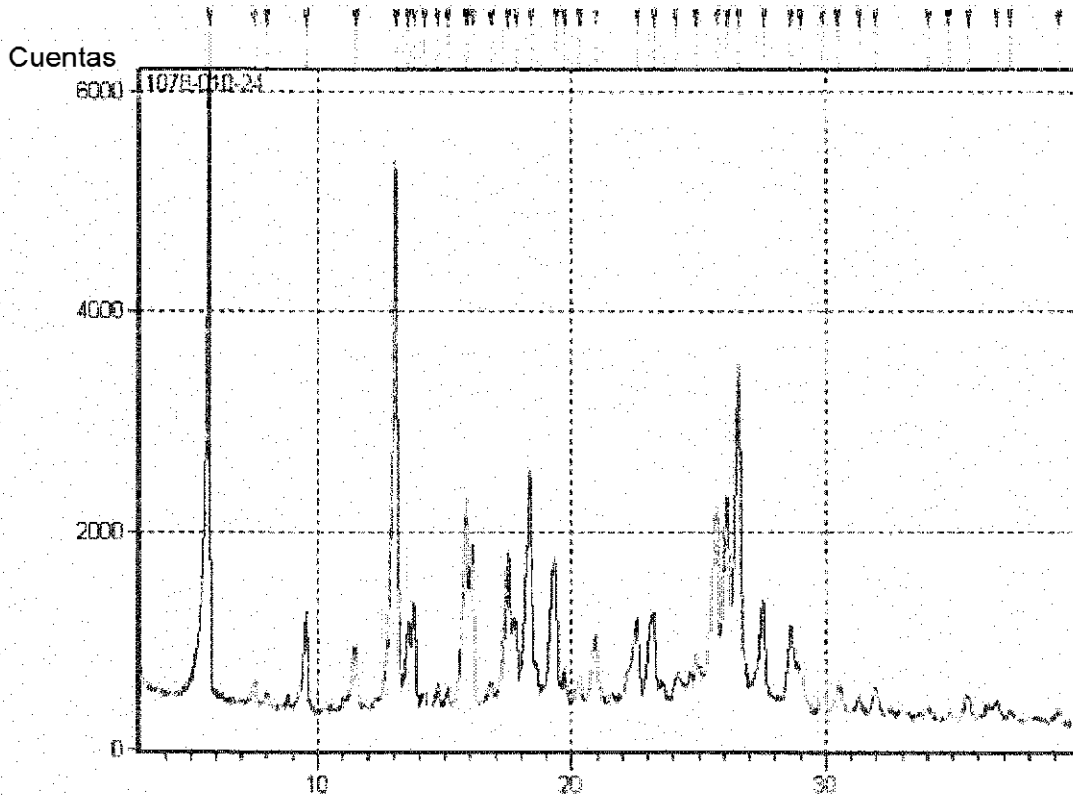


Figura 9 - Patrón de difracción de rayos X de polvo del producto hecho en el ejemplo 19

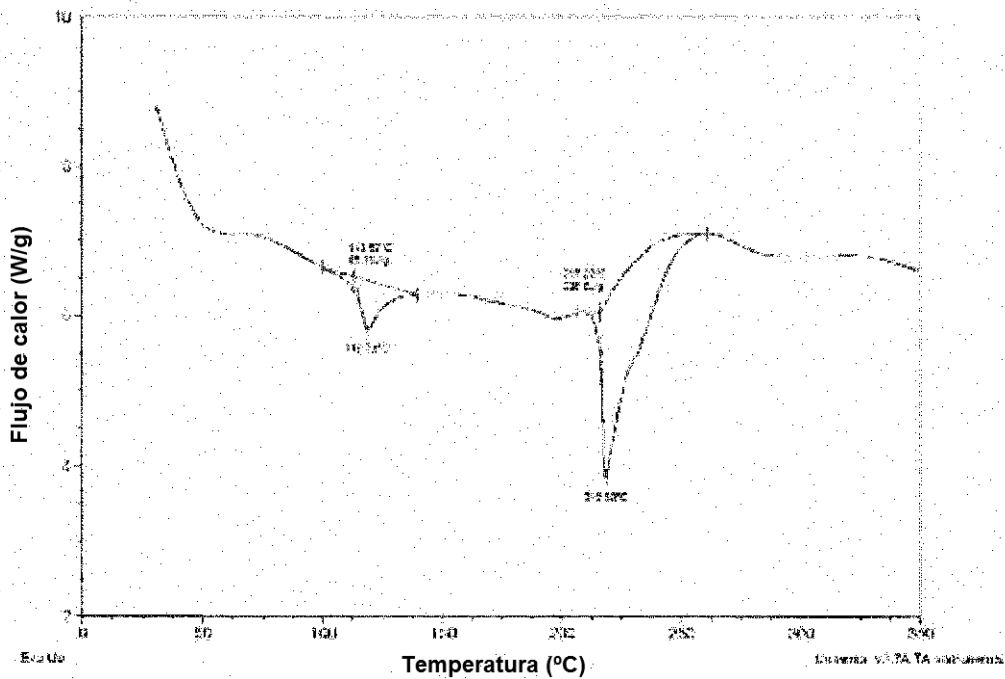


Figura 10 - Calorimetría diferencial de barrido del producto hecho en el ejemplo 19