

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 324**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)
C07C 269/00 (2006.01)
C07C 271/28 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2015 PCT/JP2015/069223**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16002918**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2015 E 15815938 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3165525**

54 Título: **Método para producir un compuesto de indol**

30 Prioridad:

04.07.2014 JP 2014138654

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

16.03.2020

73 Titular/es:

**JAPAN TOBACCO, INC. (100.0%)
2-1, Toranomom 2-chome, Minato-ku
Tokyo 105-8422, JP**

72 Inventor/es:

**INOUE, TERUHIKO;
MATSUMURA, KOJI y
KIKUCHI, SHINICHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 748 324 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para producir un compuesto de indol

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo método para producir un compuesto de indol o una sal del mismo, que es útil como inhibidor inducible de la cinasa de linfocitos T (ITK) y un intermedio del mismo.

10 Antecedentes de la técnica

El documento de patente 1 desvela un compuesto útil como inhibidor de ITK y un método para producir el mismo.

Listado de documentos

15

Documento de patente

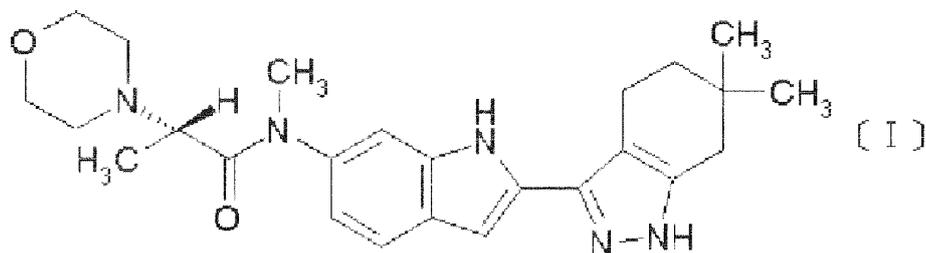
Documento de patente 1: WO 2011/065402

20 Sumario de la invención

La presente invención tiene como objetivo proporcionar un nuevo método para producir un compuesto de indol o una sal del mismo, que es útil para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y similares.

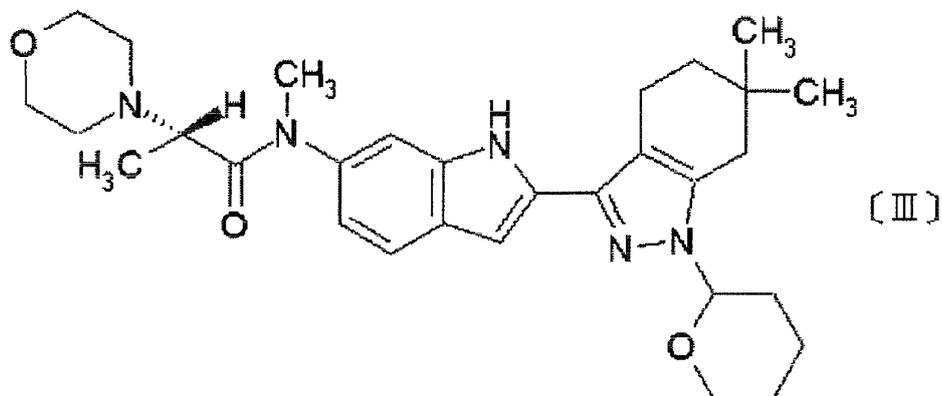
25 Las realizaciones de la presente invención se muestran en los puntos (1) a (16) siguientes.

(1) Un método para producir N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (fórmula [I])



30

que comprende una etapa para eliminar el grupo protector de la N-[2-(6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (fórmula [III])

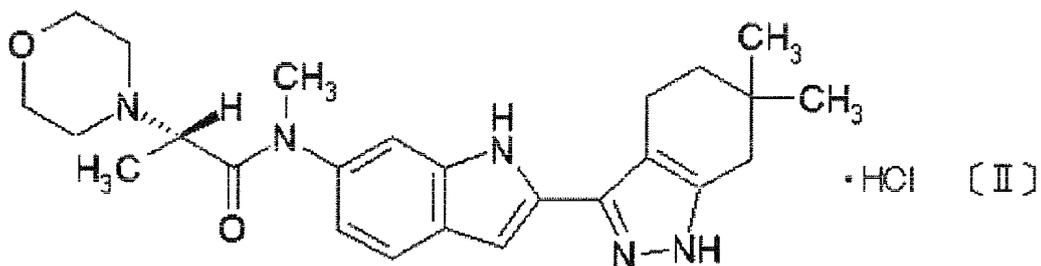


35

para dar un compuesto de la fórmula [I].

(3) El método mencionado anteriormente que comprende además la etapa de producir monohidrato de N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (fórmula [II])

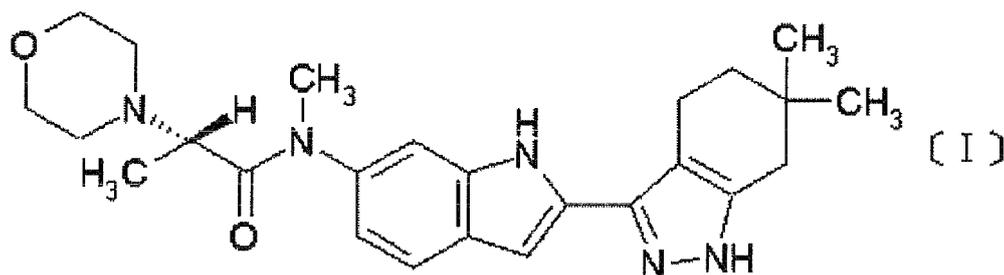
40



),

que comprende tratar el compuesto N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (fórmula [I])

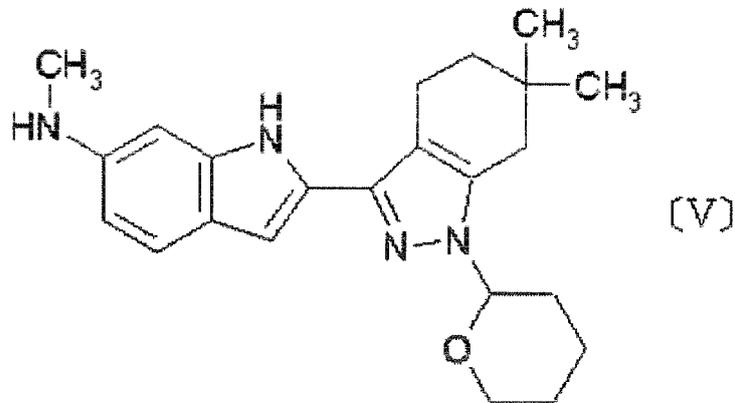
5



),

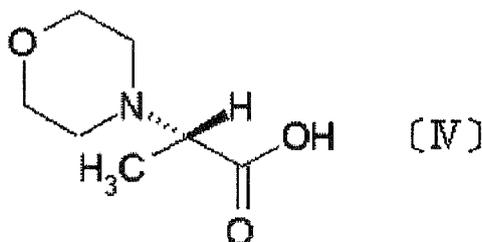
y con cloruro de hidrógeno para dar un compuesto de la fórmula [II].

10 (4) El método de (1) o (3), que comprende además una etapa de hacer reaccionar N-[2-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1H-indol-6-il]-N-metilamina (fórmula [V])



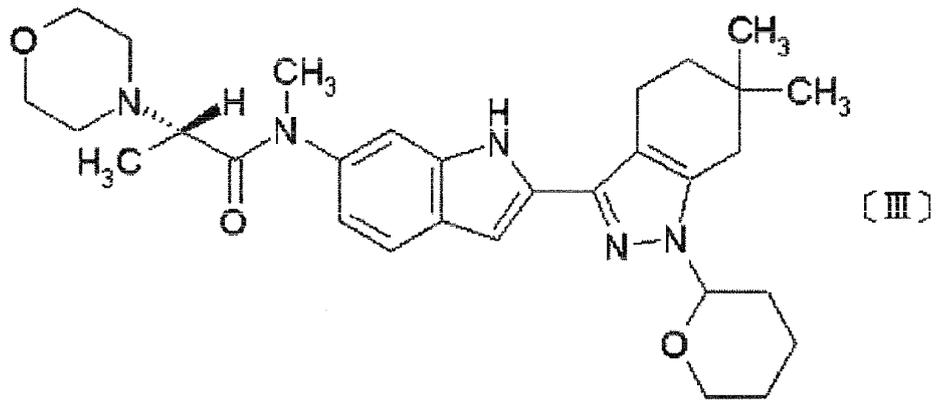
),

15 con ácido (2S)-2-(morfolin-4-il)propanoico (fórmula [IV])

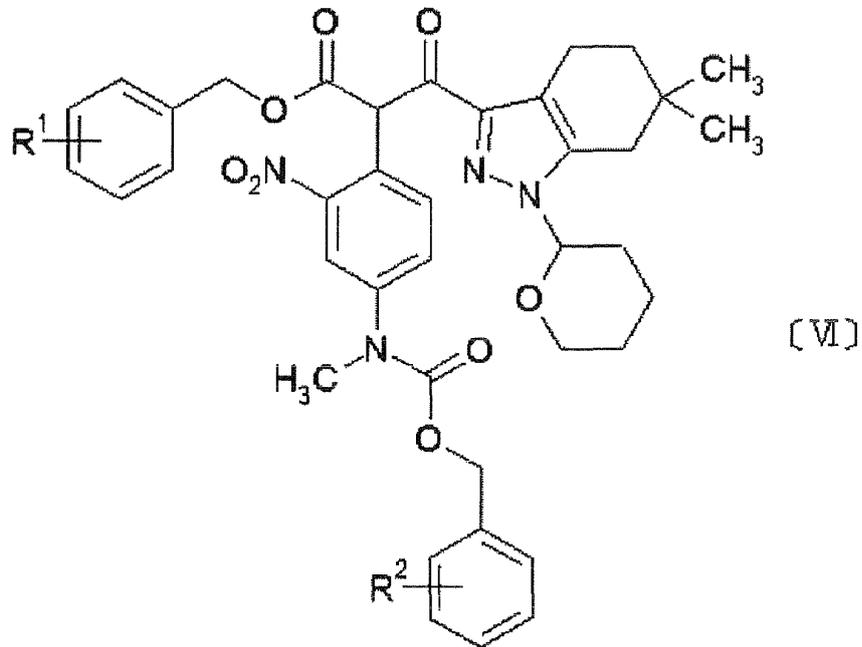


),

20 o un derivado reactivo del mismo o una sal del mismo para dar N-[2-(6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (fórmula [III])



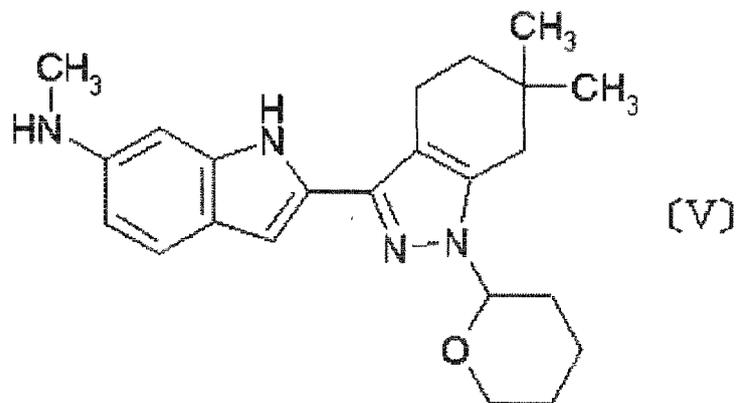
(5) El método de (4), que comprende además una etapa de someter un compuesto de la fórmula [VI]



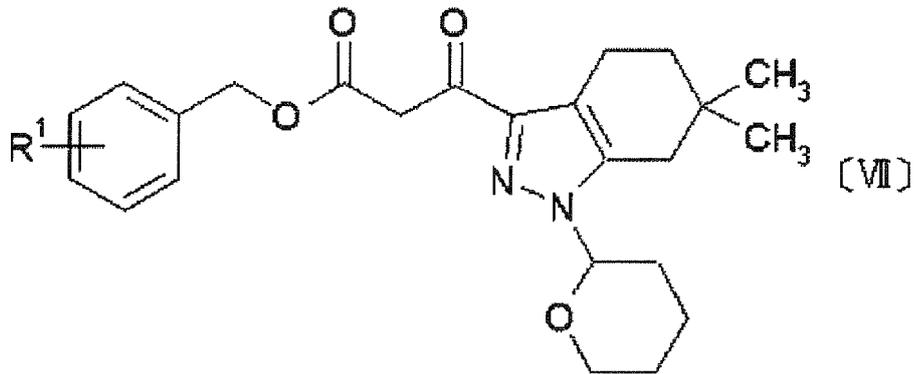
5

en donde cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, a una reacción de reducción para dar N-[2-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il]-1H-indol-6-il]-N-metilamina (fórmula [V])

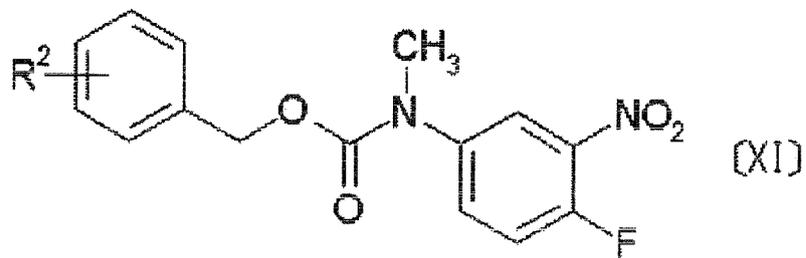
10



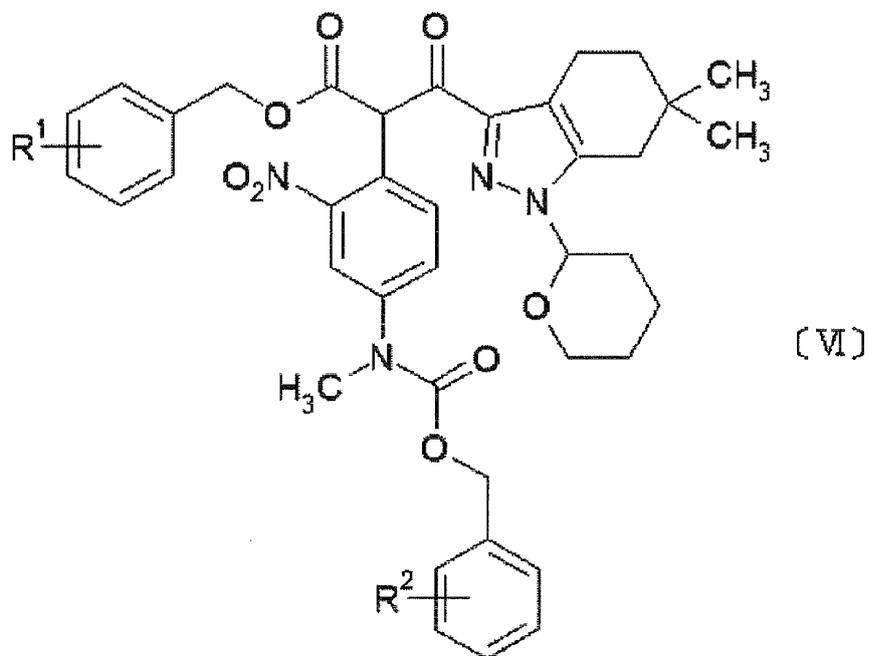
(6) El método de (5), que comprende además una etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula [VII]



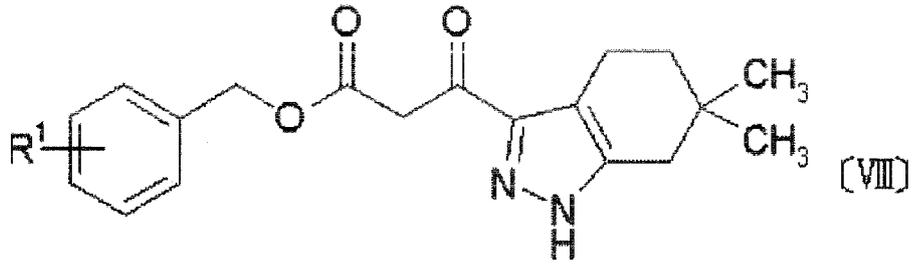
5 en donde R¹ es como se ha definido anteriormente,
con un compuesto de la fórmula [XI]



10 en donde R² es como se ha definido anteriormente,
para dar un compuesto de la fórmula [VI]

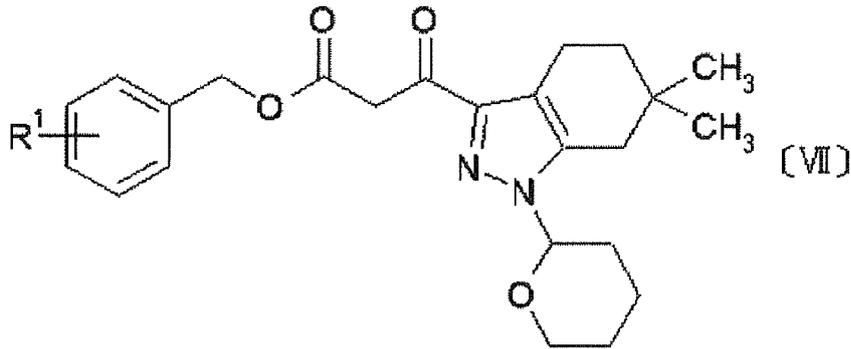


15 en donde R¹ y R² son como se han definido anteriormente.
(7) El método de (6), que comprende además una etapa de someter un compuesto de la fórmula [VIII]



en donde R¹ es como se ha definido anteriormente,
a tetrahidropiranilación para dar un compuesto de la fórmula [VII]

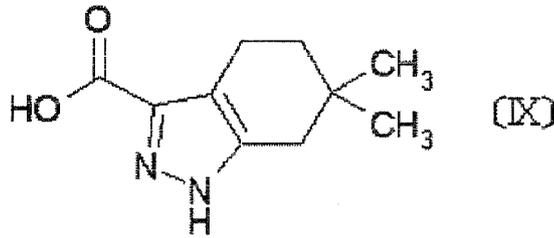
5



en donde R¹ es como se ha definido anteriormente.

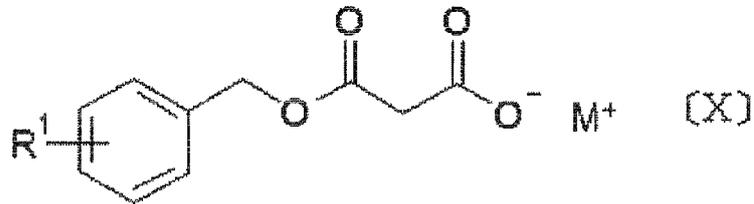
(8) El método de (7), que comprende además una etapa de hacer reaccionar ácido 6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxílico (fórmula [IX])

10



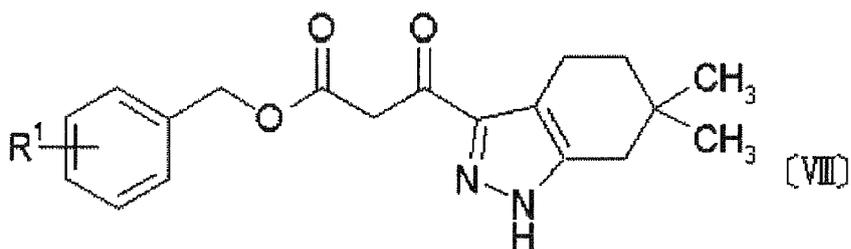
con un compuesto de la fórmula [X]

15



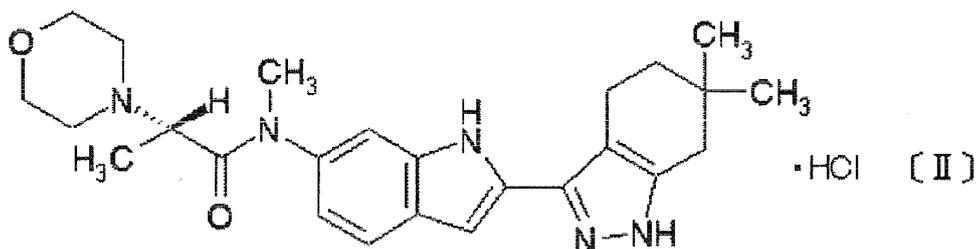
en donde
M es sodio o potasio y
R¹ es como se ha definido anteriormente,
para dar un compuesto de la fórmula [VII]

20



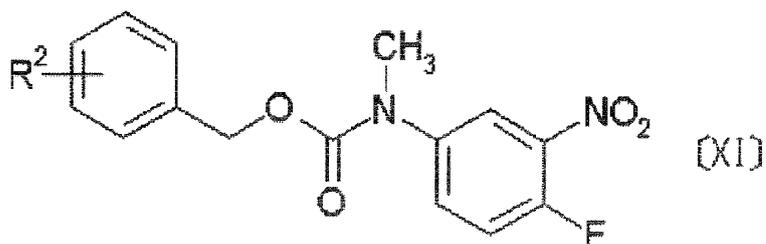
en donde R¹ es como se ha definido anteriormente.

- 5 (9) El método de (3), que comprende además una etapa de purificar monohidrato de N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (fórmula [I])



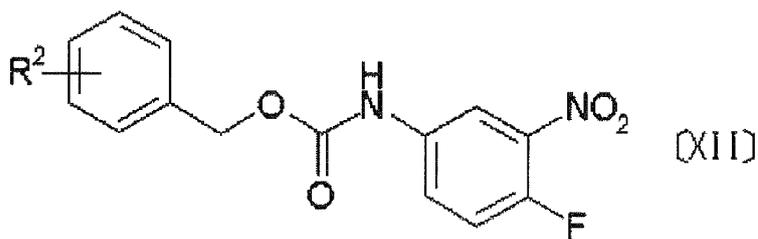
con 1-propanol.

- 10 (10) El método de (6) que comprende además la etapa de producir un compuesto de la fórmula [XI]



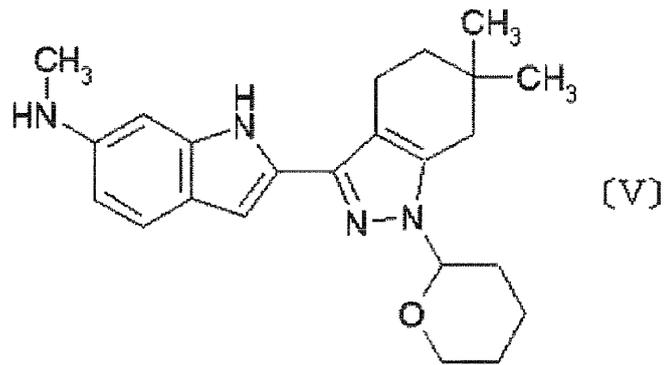
en donde R² es como se ha definido anteriormente,

- 15 que comprende una etapa de someter un compuesto de la fórmula [XII],



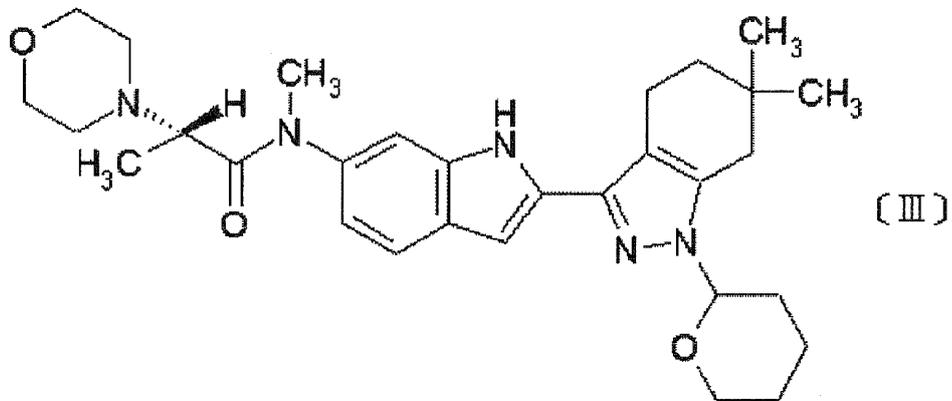
en donde R² es como se ha definido anteriormente,
a metilación.

- 20 (11) N-[2-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il]-1H-indol-6-il]-N-metilamina (fórmula [V])

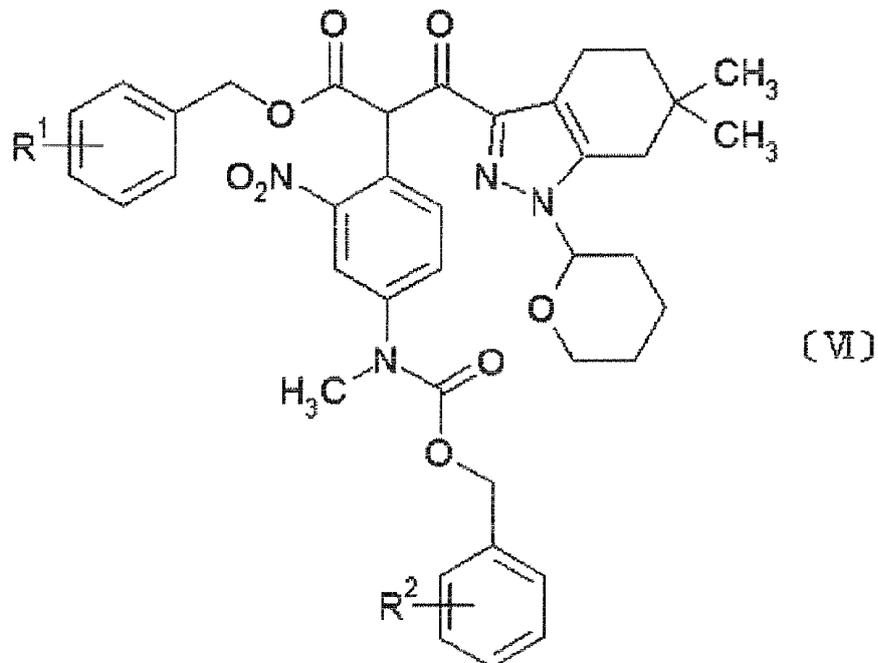


(12) N-[2-(6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (fórmula [III])

5

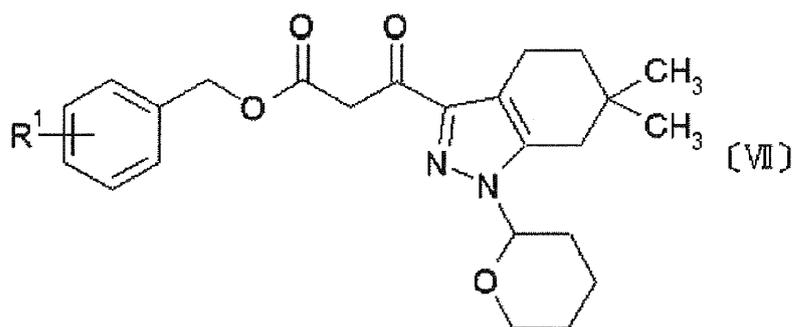


(13) Un compuesto de la fórmula [VI]



10

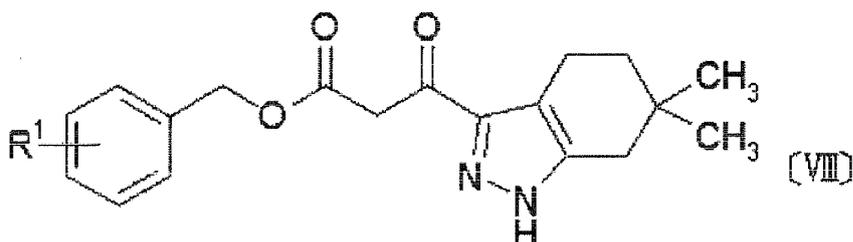
en donde R¹ y R² son como se han definido anteriormente.
 (14) Un compuesto de la fórmula [VII]



en donde R¹ es como se ha definido anteriormente.

(15) Un compuesto de la fórmula [VIII]

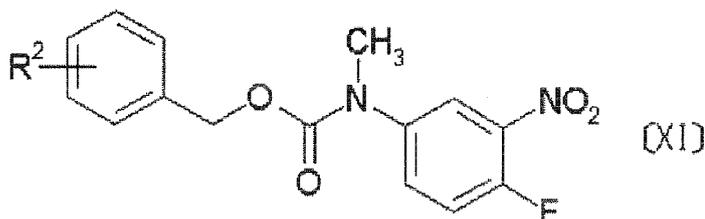
5



en donde R¹ es como se ha definido anteriormente.

(16) También se divulga un compuesto de la fórmula [XI]

10



en donde R² es como se ha definido anteriormente.

15 Efecto de la invención

De acuerdo con el método de producción de la presente invención, puede producirse un compuesto de indol que tiene una acción inhibitoria de ITK, que es útil para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y similares, mediante un compuesto que se considera que está libre de problemas de seguridad, en unas pocas etapas y con un buen rendimiento. Además, el método también puede proporcionar un nuevo intermedio para producir el compuesto de indol.

20

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el registro múltiple del patrón de difracción de rayos X en polvo de N-[2-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1H-indol-6-il]-N-metilamina. El eje de ordenadas muestra la intensidad de difracción (cps: cuentas por segundo) y el eje de las abscisas muestra el ángulo de difracción 2θ (°).

25

Realizaciones de la invención

30

Las definiciones de los términos usados en la presente memoria descriptiva son como sigue.

El "alquilo C₁₋₆" significa alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, 1-etilpropilo, neo-pentilo, hexilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y similares. Se prefieren metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo y en particular se prefiere metilo.

35

El "alcoxi C₁₋₆" significa alquil-oxi en donde el resto alquilo es el "alquilo C₁₋₆" definido anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, isopentoxi, *terc*-

40

pentoxi, 1-etilpropoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-etilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi y similares. Se prefieren metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi y en particular se prefiere metoxi.

5 Los compuestos [III], [V], [VI] y [VII] de la presente invención tienen tetrahidropiraniolo como un grupo protector en la posición 1 en el resto 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol. Los compuestos pueden tener metoximetilo en lugar de tetrahidropiraniolo.

10 El grupo protector en la posición 1 en el resto 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol en el compuesto de la presente invención es preferentemente tetrahidropiraniolo.

El "derivado reactivo" del ácido carboxílico puede ser cualquier derivado de ácido carboxílico siempre que pueda formar un enlace amida. Los ejemplos de los mismos incluyen haluros de ácido, anhídridos y similares. Se prefieren los haluros de ácido.

15 La "sal" del compuesto puede ser cualquier sal siempre que forme una sal con el compuesto de la presente invención. Ejemplos de las mismas incluyen sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales con base inorgánica, sales con base orgánica, sales con aminoácidos y similares.

20 Los ejemplos de las sales con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y similares.

Los ejemplos de las sales con ácido orgánico incluyen sales con ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

25 Los ejemplos de las sales con base inorgánica incluyen sale de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de amonio y similares.

30 Los ejemplos de las sales con base inorgánica incluyen sales con metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroxiometil)metilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, guanidina, piridina, picolina, colina, cinconina, meglumina y similares.

Los ejemplos de las sales con aminoácidos incluyen sales con lisina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

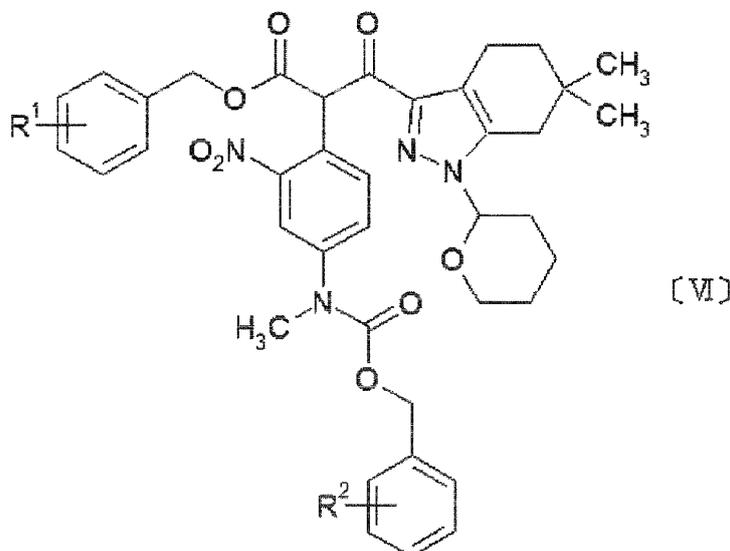
35 La sal del compuesto [IV] es preferentemente clorhidrato, en particular preferentemente monoclorhidrato.

El "halógeno" significa flúor, cloro, bromo, yodo o similares. Se prefieren cloro y bromo y en particular se prefiere cloro.

40 El "agente de metilación" significa un reactivo capaz de introducir metilo en un grupo funcional reactivo tal como -NH- y similares. Los ejemplos del mismo incluyen yoduro de metilo, ácido dimetilsulfúrico y similares. Se prefiere yoduro de metilo.

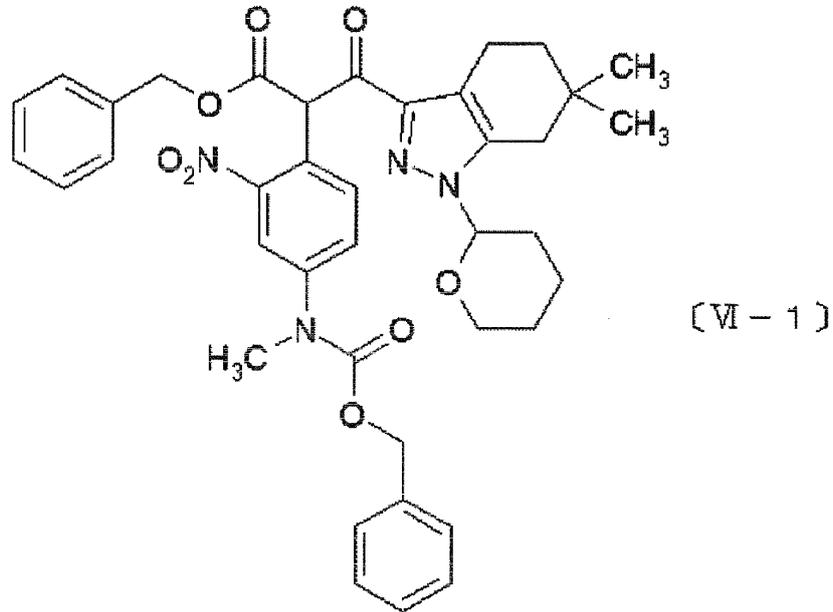
La fórmula [VI]

45

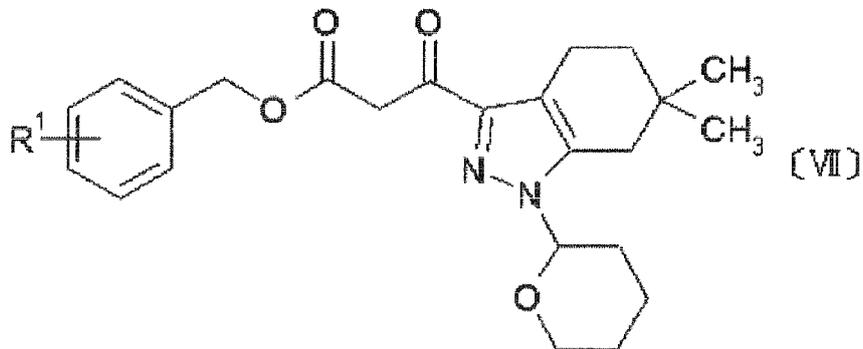


en donde cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, es preferentemente la fórmula [VI-1] (2-[4-(N-benciloxycarbonil-N-metilamino)-2-nitrofenil]-3-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-3-oxopropanoato de bencilo)

5

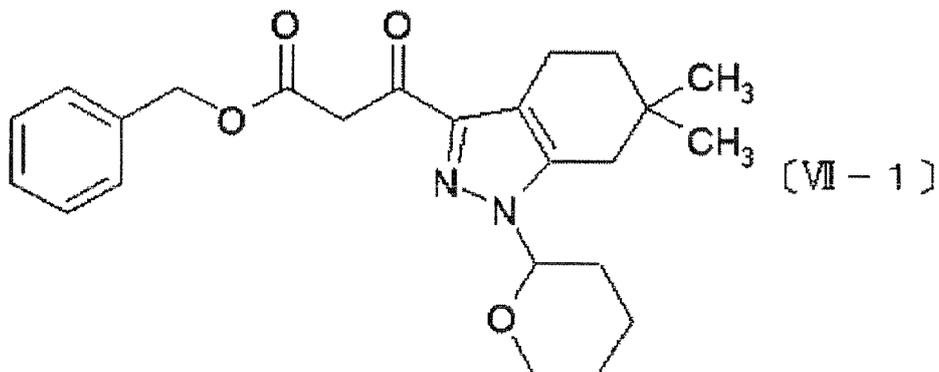


La fórmula [VII]



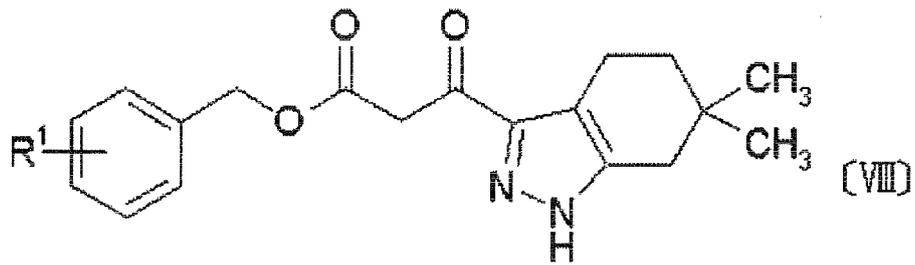
10

en donde R¹ es como se ha definido anteriormente, preferentemente la fórmula [VII-1] (3-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-3-oxopropanoato de bencilo)



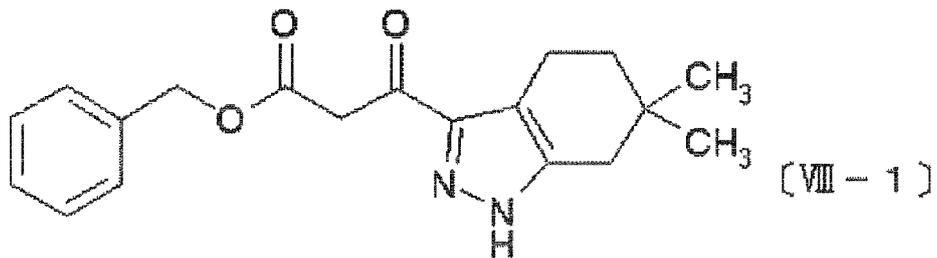
15

La fórmula [VIII]

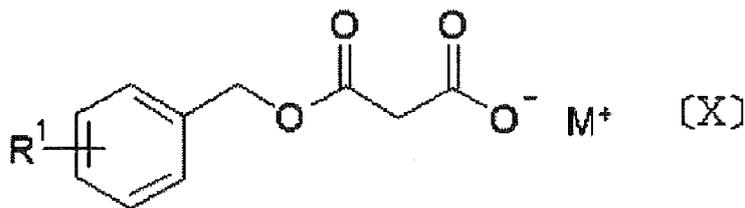


en donde R¹ es como se ha definido anteriormente,
es preferentemente la fórmula [VIII-1] (3-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-3-oxopropanoato de bencilo)

5

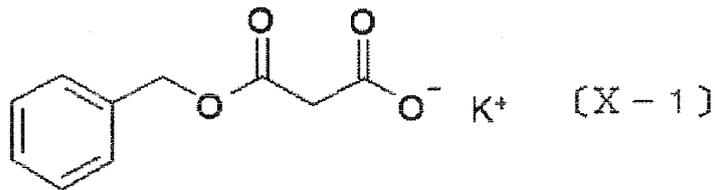


La fórmula [X]



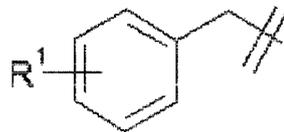
10

en donde M es sodio o potasio, R¹ es como se ha definido anteriormente, es preferentemente la fórmula [X-1] (malonato de monobencil potasio)



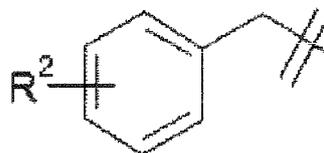
15

El resto



20

en los compuestos [VI], [VII], [VIII] y [X] mencionados anteriormente y el resto en los compuestos mencionados anteriormente [VI],



25

[XI] y [XII] y en el compuesto [XIV] mencionado a continuación, son grupos protectores de carboxi, preferentemente

bencilo (R^2 es hidrógeno). Cada uno de los restos puede estar sustituido por otro resto. Los ejemplos de dichos restos incluyen 4-metoxibencilo (R^2 es metoxi) y 4-metilbencilo (R^2 es metilo).

5 El compuesto de la presente invención puede existir en forma de un tautómero. En este caso, el compuesto de la presente invención puede existir en forma de un único tautómero o una mezcla de los mismos.

10 El compuesto de la presente invención puede contener uno o más carbonos asimétricos. En este caso, el compuesto de la presente invención puede existir en forma de un único enantiómero, un único diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros.

El compuesto de la presente invención puede existir en forma de un atropisómero. En este caso, el compuesto de la presente invención puede existir en forma de un único atropisómero o una mezcla de los mismos.

15 El compuesto de la presente invención puede contener de forma simultánea características estructurales plurales que producen los isómeros mencionados anteriormente. Además, el compuesto de la presente invención puede contener los isómeros mencionados anteriormente en cualquier proporción.

20 A menos que se indique lo contrario, las fórmulas, estructuras químicas y nombres de compuestos indicados en la presente memoria descriptiva sin especificar la estereoquímica de los mismos abarca todos los isómeros anteriormente mencionados que puedan existir.

25 Una mezcla diastereomérica puede separarse en cada diastereómero mediante un método convencional tal como cromatografía, cristalización y similares. Además, también se puede producir cada diastereómero usando un material de partida estereoquímicamente único o mediante un método de síntesis que emplea una reacción estereoselectiva.

Puede separarse una mezcla enantiomérica en cada enantiómero individual mediante un método bien conocido en la técnica.

30 Por ejemplo, puede prepararse una mezcla diastereomérica haciendo reaccionar una mezcla enantiomérica con un enantiómero sustancialmente puro que se conoce como auxiliar quiral y la mezcla diastereomérica puede separarse en un diastereómero individual que tiene una relación de isómero alta o un diastereómero individual sustancialmente puro mediante un método estándar tal como cristalización fraccional y cromatografía. El diastereómero separado puede convertirse en el enantiómero deseado eliminando por escisión el auxiliar quiral añadido.

35 Además, también se puede separar directamente una mezcla enantiomérica mediante un método de cromatografía usando una fase sólida quiral bien conocida en la técnica.

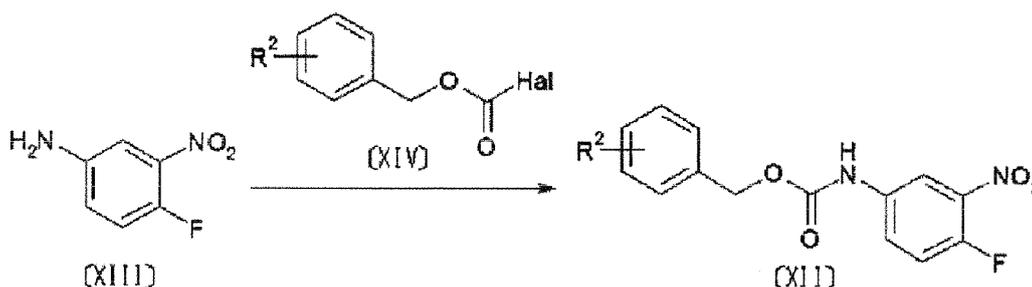
40 Como alternativa, también puede obtenerse uno de los enantiómeros usando un material de partida ópticamente activo sustancialmente puro o empleando síntesis estereoselectiva (inducción asimétrica) de un intermedio proquiral usando un auxiliar quiral y un catalizador asimétrico.

45 La configuración estérica absoluta puede determinarse basándose en el análisis de cristal por rayos X del producto cristalino o el intermedio. En este caso, si fuera necesario puede usarse un producto cristalino o un intermedio derivado con un reactivo que tiene un centro asimétrico con una configuración estérica conocida.

El método de producción de la presente invención se explica de forma concreta a continuación.

50 En cada etapa, puede realizarse el tratamiento después de la reacción mediante un método general y el producto puede purificarse de forma apropiada seleccionando o combinando un método convencional tal como destilación, cristalización, recristalización, cromatografía en columna, HPLC preparativa, lavado de la suspensión y similares. El producto se puede usar directamente en la etapa siguiente sin aislamiento o purificación.

Etapa 1

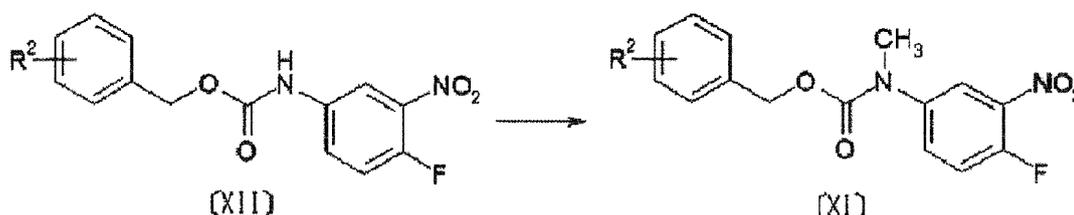


en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y Hal es halógeno.

Puede obtenerse el compuesto [XII] haciendo reaccionar 4-fluoro-3-nitroanilina (compuesto [XIII]) con el compuesto [XIV] en un disolvente de éster (acetato de etilo, etc.), un disolvente de éter (tetrahidrofurano, dimetiléter, éter dietílico, etc.), un disolvente polar (dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, etc.) o similares o en un disolvente mixto de los mismos, en presencia de una base inorgánica (hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico) o una base orgánica (triethylamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, etc.). Cuando se usa una base inorgánica, puede mezclarse agua con una base inorgánica. La cantidad del compuesto [XIV] es de 1,05 equivalentes a 1,5 equivalentes, preferentemente 1,1 equivalentes, con respecto a 4-fluoro-3-nitroanilina. La cantidad de la base es 1,5 equivalentes a 1,1 equivalentes, preferentemente 1,3 equivalentes, con respecto a 4-fluoro-3-nitroanilina. La temperatura de reacción es de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente temperatura ambiente. El tiempo de reacción es de 1 h a 10 h, preferentemente de 2 h a 4 h, particularmente preferente 3 h.

El compuesto [XIV] puede ser un producto disponible en el comercio o puede prepararse mediante un método conocido a partir de un alcohol bencílico que tiene un sustituyente deseado y un carbonildihalógeno tal como fosgeno y similares.

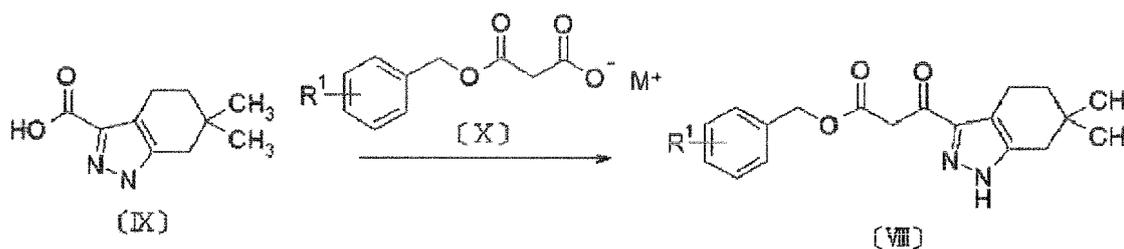
Etapa 2



en donde R^2 es como se ha definido anteriormente.

Puede obtenerse el compuesto [XI] haciendo reaccionar el compuesto [XII] con un agente de metilación tal como yoduro de metilo, ácido dimetilsulfúrico y similares, en un disolvente tal como un disolvente polar (dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.), un disolvente de éter (tetrahidrofurano, dimetiléter, éter dietílico, etc.) y similares, en presencia de una base inorgánica (carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, hidruro sódico, *tert*-butóxido de sodio, etc.). La cantidad del agente de metilación es de 1,1 equivalentes a 1,5 equivalentes, preferentemente 1,2 equivalentes, con respecto al compuesto [XII]. La cantidad de la base inorgánica es de 1,1 equivalentes a 1,5 equivalentes, preferentemente 1,2 equivalentes, con respecto al compuesto [XII]. La temperatura de reacción es de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. El tiempo de reacción es de 1 h a 10 h, preferentemente de 2 h a 4 h, particularmente preferente 3 h.

Etapa 3



en donde R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y M es sodio o potasio.

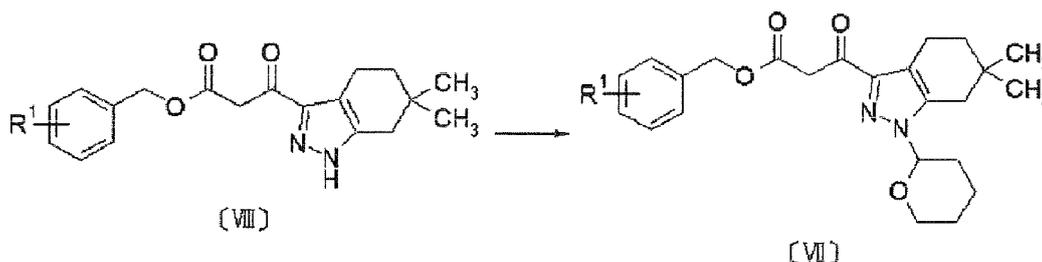
(1) El ácido 6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxílico (compuesto [IX]) se hace reaccionar con un agente de condensación tal como 1,1'-carbonildiimidazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, diciclohexilcarbodiimida y similares, en un disolvente polar (dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, etc.), un hidrocarburo aromático (benceno, tolueno, etc.), un disolvente de éter (tetrahidrofurano, dimetiléter, éter dietílico, etc.) o similares o en un disolvente mixto de los mismos, durante de 1 h a 3 h, preferentemente durante 2 h o más.

(2) Por separado, se hace reaccionar el compuesto [X] con cloruro de magnesio en un disolvente polar (dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, etc.), un hidrocarburo aromático (benceno, tolueno, etc.), un disolvente de éter (tetrahidrofurano, dimetiléter, éter dietílico, etc.) o similares o en un disolvente mixto de los mismos y el producto resultante se mezcla con la mezcla obtenida en (1) y la mezcla se hace reaccionar durante de 1 h a 3 h, preferentemente durante 3 h, para dar el compuesto [VIII]. En la presente reacción, se puede aumentar la velocidad de reacción y se puede mejorar el rendimiento, mediante la adición de una amina terciaria (triethylamina, diisopropiletilamina, etc.). Para mejorar el rendimiento, la cantidad de compuesto [X] es 1,5 equivalentes o más, preferentemente 2 equivalentes, con respecto al compuesto [IX]. La cantidad del agente de condensación es de

1,0 equivalentes a 1,5 equivalentes, preferentemente 1,1 equivalentes, con respecto al compuesto [IX]. La cantidad del cloruro de magnesio es de 1,1 equivalentes a 1,5 equivalentes, preferentemente 1,25 equivalentes, con respecto al compuesto [X]. Cuando se añade una amina terciaria, la cantidad de disolvente de la misma puede añadirse 2 h después del inicio de la reacción o más tarde. La temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 45 °C a 55 °C. La mezcla de reacción se calienta preferentemente a de 65 °C a 75 °C dependiendo del progreso de la reacción. El tiempo de reacción es de 1 h a 10 h, preferentemente de 2 h a 6 h.

El compuesto [X] puede ser un producto disponible en el mercado o puede prepararse mediante un método conocido a partir de un alcohol bencílico que tiene un sustituyente deseado y ácido malónico.

Etapa 4

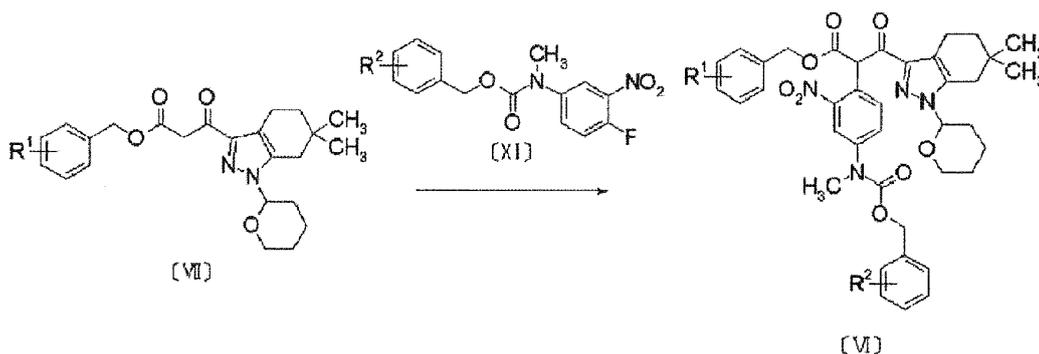


en donde R¹ es como se ha definido anteriormente.

Puede obtenerse el compuesto [VII] haciendo reaccionar el compuesto [VIII] con 3,4-dihidro-2H-pirano en un disolvente tal como un disolvente de éster (acetato de etilo, etc.), un disolvente polar (N,N-dimetilformamida, etc.), un disolvente de éter (tetrahidrofurano, etc.), un hidrocarburo aromático (tolueno, etc.) y similares, en presencia de un ácido orgánico (ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, etc.). La cantidad del 3,4-dihidro-2H-pirano es 1,1 equivalentes a 2 equivalentes, preferentemente 1,5 equivalentes, con respecto al compuesto [VIII]. La cantidad del ácido orgánico es una cantidad catalítica (por ejemplo 0,05 equivalentes). La temperatura de reacción es de 0 °C a 50 °C, preferentemente de 15 °C a 30 °C. La temperatura de reacción es de 1 h a 5 h, preferentemente 2 h. El disolvente a usar para esta reacción es preferentemente acetato de etilo, ya que puede suprimirse la producción de impurezas, en comparación con N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o tolueno.

Mientras que la configuración del carbono en la posición 2 en el tetrahidropirano en el compuesto [VII] puede contener R y S, el compuesto [VII] puede usarse en la etapa siguiente sin resolución óptica.

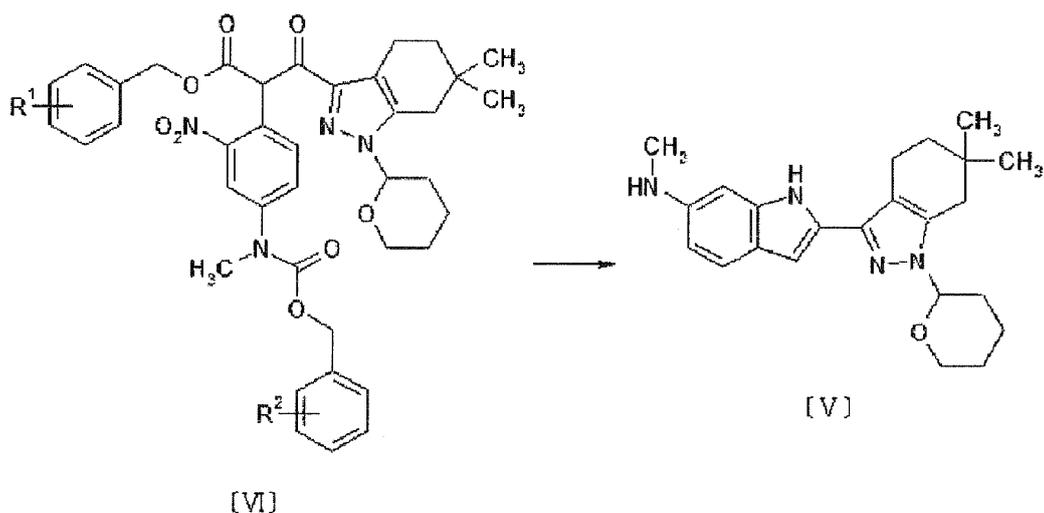
Etapa 5



en donde R¹ y R² son como se han definido anteriormente.

Puede obtenerse el compuesto [VI] haciendo reaccionar el compuesto [VII] con el compuesto [XI] en un disolvente de éter (tetrahidrofurano, dimetiléter, éter dietílico, etc.), un disolvente polar (dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.) o un disolvente mixto de los mismos, en presencia de una base inorgánica (fosfato tripotásico, carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.). La relación molar del compuesto [VII] y el compuesto [XI] es preferentemente de aproximadamente 1:1. La cantidad de la base inorgánica es de 2 equivalentes a 3 equivalentes, preferentemente 2,5 equivalentes, con respecto al compuesto [VII]. La temperatura de reacción es de 30 °C a 100 °C, preferentemente de 50 °C a 60 °C. El tiempo de reacción es de 2 h a 30 h, preferentemente 20 h.

Etapa 6

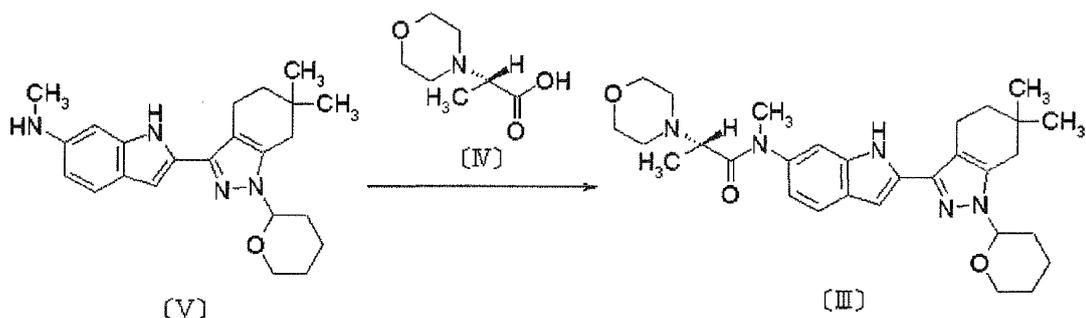


en donde R¹ y R² son como se han definido anteriormente.

- 5 Puede obtenerse el compuesto N-[2-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il]-1H-indol-6-il]-N-metilamina (compuesto [V]) sometiendo el compuesto [VI] a una reacción de reducción mediante hidrogenación en un alcohol (metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, etc.) solo o en un disolvente mixto de un alcohol con un hidrocarburo aromático (tolueno, benceno, etc.), un disolvente de éter (tetrahidrofurano, dimetiléter, éter dietílico, etc.), un disolvente de éster (acetato de etilo, etc.) o similar, en presencia de un catalizador de paladio (paladio sobre carbono (preferentemente tipo PE), negro de paladio, hidróxido de carbono paladio o similar, preferentemente paladio sobre carbono tipo PE). La presión de hidrógeno es de 101,325 kPa (1 atm) a 1013,25 kPa (10 atm), preferentemente de 303,98 kPa (3 atm) a 405,3 kPa (4 atm). La temperatura de reacción es de 0 °C a 50 °C, preferentemente de 15 °C a 30 °C. El tiempo de reacción es de 5 h a 40 h, preferentemente 20 h.
- 10
- 15 Dado que el compuesto [V] está cristalizado, este puede purificarse. En particular, la sustancia de color producida en la reacción puede eliminarse. Cuando se realiza la purificación mediante recristalización o lavado de la suspensión, se usa preferentemente un disolvente mixto de tolueno y 2-propanol.

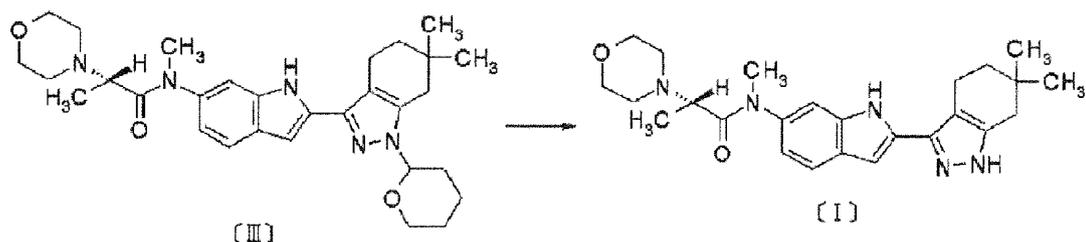
Etapa 7

20



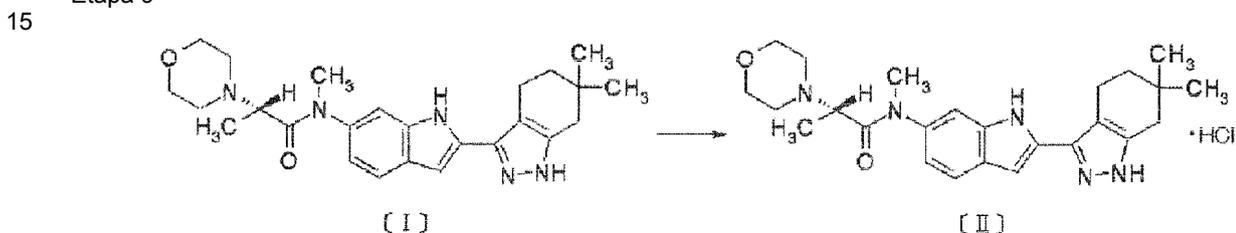
- 25 Puede obtenerse N-[2-(6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (compuesto [III]) haciendo reaccionar el compuesto [V] con ácido (S)-2-(morfolin-4-il)propanoico (compuesto [IV]) o una sal del mismo, usando un agente de condensación (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o una sal del mismo, dicitohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, etc.), en presencia de un acelerador de reacción (1-hidroxibenzotriazol o un hidrato del mismo, etc.), en un disolvente tal como disolvente polar (dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, etc.), un disolvente de éter (tetrahidrofurano, dimetiléter, éter dietílico, etc.) y similares. Cuando se usa una sal del compuesto [IV], puede añadirse a la misma una base (hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.). La temperatura de reacción es de 0 °C a 50 °C, preferentemente de 20 °C a 35 °C. El tiempo de reacción es de 3 h a 7 h, preferentemente 5 h. La relación molar del compuesto [V] y el compuesto [IV] o una sal de los mismos es de 1:1 a 1:1,2, preferentemente de 1:1,1. La cantidad del agente de condensación es de 1,1 equivalentes a 1,3 equivalentes, preferentemente 1,2 equivalentes, con respecto al compuesto [V]. La cantidad del acelerador de reacción es de 0,1 equivalentes a 1,0 equivalentes, preferentemente 0,2 equivalentes, con respecto al compuesto [V]. Cuando se usa una base, la cantidad de la misma es preferentemente de 1 equivalente con respecto a la sal del compuesto [IV].
- 30
- 35

Etapa 8



5 Puede obtenerse N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (compuesto [I]) haciendo reaccionar el compuesto [III] en presencia de un ácido inorgánico (cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, etc.), en un disolvente de éter (ciclopentil metil éter, tetrahidrofurano, dimetiléter, éter dietílico, etc.) o en un disolvente mixto de un disolvente de éster (acetato de etilo, etc.) y un alcohol (metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, etc.) o en un alcohol (metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, etc.) solo. La temperatura de reacción es de 40 °C a 70 °C, preferentemente de 50 °C a 60 °C. El tiempo de reacción es de 30 min a 4 h, preferentemente 3,5 h. La cantidad del ácido inorgánico es de 2 a 4 equivalentes, preferentemente 3 equivalentes, con respecto al compuesto [III]. El disolvente para extracción en neutralización con solución acuosa de hidróxido sódico y en lavado es preferentemente ciclopentil metil éter.

Etapa 9



20 Puede obtenerse monoclhidrato de N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (compuesto [II]) haciendo reaccionar el compuesto [I] con cloruro de hidrógeno en un alcohol (metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, etc.), y un disolvente de éster (acetato de etilo, etc.) o un disolvente mixto de los mismos. La cantidad del cloruro de hidrógeno es de 0,9 equivalentes a 1,2 equivalentes, preferentemente 1,05 equivalentes, con respecto al compuesto [I]. La temperatura de reacción es de 40 °C a 70 °C, preferentemente de 50 °C a 60 °C. El tiempo de reacción es de 30 min a 2 h, preferentemente 1,5 h. Puede precipitarse el compuesto [II] en forma de un cristal reduciendo la temperatura de reacción a de 0 °C a 30 °C.

25 La purificación del compuesto [II] se realiza usando un alcohol (etanol, 1-propanol, 2-propanol, etc.) solo, un disolvente mixto de un alcohol (etanol, 1-propanol, 2-propanol, etc.) y un disolvente de éter (ciclopentil metil éter, tetrahidrofurano, etc.) o un disolvente mixto de un alcohol (etanol, 1-propanol, 2-propanol, etc.) y un disolvente de éster (acetato de etilo, etc.), preferentemente 1-propanol.

30 Puede obtenerse el compuesto [II] purificado suspendiendo los cristales obtenidos del compuesto [II] en un disolvente y después mediante agitación continua a la temperatura de 90 °C a 100 °C durante 6 h o más, posteriormente a de 0 °C a 30 °C durante 1 h o más.

35 Las características específicas del método de producción de la presente invención son los siguientes.

(A) Puede obtenerse el compuesto [V] a partir del compuesto [VI] mediante el progreso de las cinco reacciones siguientes debido a una reacción de reducción:

- 40 (1) eliminación del enlace benciloxycarbonilo a amino en la posición 4 en el fenilo,
 (2) reducción de nitro en la posición 2 en el fenilo,
 (3) eliminación de bencilo del resto 3-oxopropanoato de bencilo,
 (4) formación del anillo indol mediante reacción de condensación y ciclación del amino formado por la reducción en (2) y el grupo oxo del resto ácido 3-oxopropanoico formado en (3) y
 45 (5) reacción de descarboxilación después de la formación del anillo indol.

(B) Es importante que la posición 1 del resto 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol está protegido por las siguientes razones (1) y (2).

- 50 (1) Cuando se usa el compuesto [VIII] en lugar del compuesto [VII] en la reacción de la etapa 5 mencionada anteriormente, el compuesto [XI] se introduce no solamente en la posición 2 en el resto 3-oxopropanoato de bencilo, sino también en la posición 1 en el resto 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol.

(2) En la reacción de la etapa 7 mencionada anteriormente, el compuesto [IV] se introduce no solamente en el metilamino en la posición 6 en el indol, sino también en la posición 1 en el resto 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol. De hecho, en la etapa 2 del ejemplo 4 en el documento WO 2011/065402, se hace reaccionar N-{2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il}-N-metilamina con una cantidad de 4,6 equivalentes de ácido (S)-2-(morfolin-4-il)propiónico, junto con la adición de una base.

Como se desprende de los ejemplos mencionados a continuación, protegiendo la posición 1 en el resto 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol, puede reducirse la cantidad del compuesto [IV] a de 1 a 1,2 equivalentes, preferentemente 1,1 equivalentes, con respecto al compuesto [V].

(C) El tetrahidropirranilo que protege la posición 1 en el resto 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol sirve como un grupo protector sin eliminarse en las etapas siguientes (1) a (3):

(1) la reacción en condiciones básicas para la producción del compuesto [VI] haciendo reaccionar el compuesto [VII] con el compuesto [XI],

(2) la reacción de reducción para la producción del compuesto [V] a partir del compuesto [VI] y

(3) la reacción de formación del enlace amida para la producción del compuesto [III] haciendo reaccionar el compuesto [V] con el compuesto [IV].

(D) Los grupos protectores ejemplificados en los puntos siguientes (1) o (2), que pueden considerarse como un grupo protector de la posición 1 en el resto 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol, no pueden usarse por las razones descritas en los mismos.

(1) Cuando se usa *tert*-butoxicarbonilo, el *tert*-butoxicarbonilo se elimina en condiciones básicas en la etapa 5 mencionada anteriormente.

(2) Cuando se usa trimetilsililetoximetilo, el subproducto derivado del trimetilsililetoximetilo después de la desprotección en la etapa 8 apenas puede eliminarse.

(E) El tetrahidropirranilo en el compuesto [III] se elimina en condiciones ácidas suaves durante la conversión en el compuesto [I] y el subproducto derivado del tetrahidropirranilo puede eliminarse con facilidad.

(F) El compuesto [V] que tiene tetrahidropirranilo en la posición 1 en el resto 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol puede obtenerse en forma de un cristal. Puede obtenerse el compuesto [V] con una gran pureza mediante cristalización, ya que la sustancia de color producida en la reacción puede eliminarse, y similares. Por lo tanto, puede obtenerse el compuesto [III], el compuesto [I] y el compuesto [II] con una gran pureza con un alto rendimiento en la etapa siguiente o después.

(G) Se requiere que los intermediarios producidos industrialmente durante la fabricación de productos químicos medicinales sean seguros de manejar. En tanto que el compuesto [XI] y el compuesto [VI] tienen nitro respectivamente, la baja posibilidad de reacción fuera de control, el bajo riesgo de autodescomposición y similares se dedujeron a partir de los resultados de la medición de sensibilidad a impacto, medición de sensibilidad a fricción, medición por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y medición por calorímetro de aceleración de velocidad (ARC).

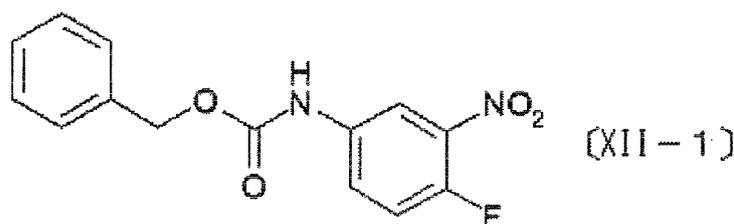
Tal como se describe en los puntos (A) a (G) mencionados anteriormente, el compuesto [XI], el compuesto [VIII], el compuesto [VII], el compuesto [VI], el compuesto [V] y el compuesto [III] usados para el método de producción de la presente invención son compuestos útiles para obtener el compuesto [I].

Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle a continuación haciendo referencia a los ejemplos, que no deben interpretarse como limitativos.

Ejemplo 1

Síntesis de (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de bencilo



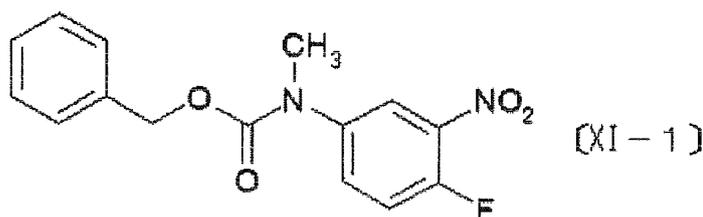
En atmósfera de nitrógeno, se disolvió hidrogenocarbonato sódico (13,9 g, 166 mmol) en agua (200 ml) y se le añadió acetato de etilo (150 ml) y 4-fluoro-3-nitroanilina (20,0 g, 128 mmol). Se añadió cloroformiato de bencilo (24,1 g, 141 mmol) gota a gota a la misma y a la temperatura interna de 30 °C o inferior. El recipiente usado se lavó con acetato

de etilo (10 ml) y los lavados se añadieron también gota a gota a la misma. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se dejó reposar durante un tiempo y se separó. La capa orgánica obtenida se filtró y el filtrado se lavó dos veces con 5 p/p % de salmuera (100 ml) y se concentró a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 80 ml. A este residuo concentrado se le añadió heptano (60 ml) a la temperatura interna de 30 °C a 40 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió más heptano (260 ml) a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y los cristales húmedos obtenidos se lavaron con una solución mixta de acetato de etilo (6 ml) y heptano (54 ml). Los cristales húmedos se secaron a presión reducida a la temperatura externa de 50 °C para dar 4-fluoro-3-nitrofenilcarbamato de bencilo (34,6 g, rendimiento del 93,0 %).

RMN ¹H (400 Mz, DMSO-d₆, δ): 10,26 (s a, 1H (NH)), 8,32 (dd, J = 6,7, 2,5Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 9,1, 3,9, 2,8Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 11,1, 9,0Hz, 1H), 7,45-7,31 (m, 5H), 5,17 (s, 2H)

Ejemplo 2

15 Síntesis de N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-N-metilcarbamato de bencilo



En atmósfera de nitrógeno, se disolvió 4-fluoro-3-nitrofenilcarbamato de bencilo (20,0 g, 68,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (120 ml) y se le añadió carbonato de cesio (26,9 g, 82,7 mmol). Se añadió yoduro de metilo (11,7 g, 82,7 mmol) gota a gota a la misma a la temperatura interna de 25 °C o menos y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 20 °C a 30 °C durante 3 h. Tras la finalización de la reacción, se añadió tolueno (200 ml) a la misma y se le añadió agua (100 ml) a la temperatura interna de 35 °C o menos. Esta solución se agitó durante aproximadamente 10 min, se dejó reposar durante un tiempo y se separó. La capa orgánica obtenida se lavó dos veces con agua (100 ml) y se concentró a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 100 ml. A este residuo concentrado se le añadió heptano (100 ml) a la temperatura interna de 30 °C a 40 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió más heptano (140 ml) a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y los cristales húmedos obtenidos se lavaron con una solución mixta de tolueno (6 ml) y heptano (54 ml). Los cristales húmedos se secaron a presión reducida a la temperatura externa de 50 °C para dar N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-N-metilcarbamato de bencilo (19,3 g, rendimiento del 91,9 %).

RMN ¹H (400 Mz, DMSO-d₆, δ): 8,17 (dd, J = 6,7, 2,8Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 9,0, 3,9, 2,8Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 11,3, 9,0Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,28 (s, 3H)

sensibilidad a fricción: grado 7 JIS sensibilidad a impacto: grado 8 JIS

Medición por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-N-metilcarbamato de bencilo

Temperatura de inicio exotérmico de la descomposición: 272,5 °C

calorimetría de descomposición: 1,33 kJ/g

Condiciones de medición

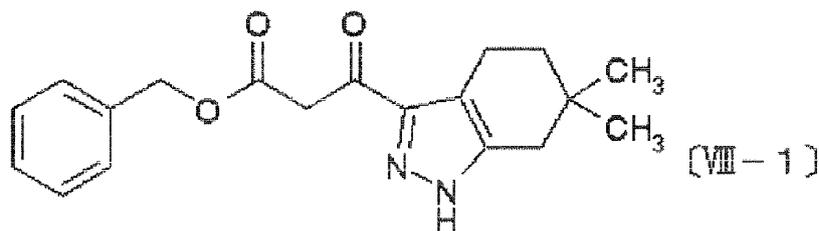
muestra: 1,470 mg

recipiente: celda hermética a presión SUS

velocidad de incremento de la temperatura: 10 °C/min

Ejemplo 3

Síntesis de 3-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-oxopropanoato de bencilo



Etapa 1: En atmósfera de nitrógeno, se suspendieron ácido 6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (10,0 g, 51,5 mmol) y 1,1'-carbionildiimidazol (9,19 g, 56,7 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), a la suspensión se le

añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (20 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 20 °C a 30 °C durante 1 h (solución (1)).

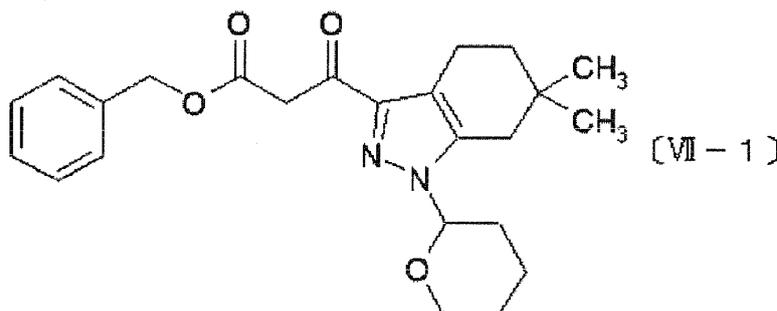
5 Etapa 2: En atmósfera de nitrógeno, se suspendieron cloruro de magnesio (19,6 g, 206 mmol) y malonato de monobencil potasio (23,9 g, 103 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) en otro recipiente de reacción y a la suspensión se le añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (80 ml) a la temperatura interna de 20 °C a 50 °C. La mezcla se agitó a la temperatura interna de 60 °C durante 30 min, se le añadió la solución (1) y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 60 a 65 °C durante 3 h. Tras la finalización de la reacción, se le añadió tolueno (100 ml) y se añadió solución al 10 % de ácido cítrico (100 ml) a la misma a la temperatura interna de 35 °C o menos. Esta solución se agitó durante 10 aproximadamente 10 min y se separó y la capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con solución al 10 % de ácido cítrico (100 ml), bicarbonato sódico acuoso al 5 % (100 ml) y agua (50 ml×2). La capa orgánica se concentró a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 20 ml, se le añadió heptano (40 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 50 °C a 60 °C durante 30 min. Se añadió heptano (40 ml) gota a gota a la misma a la temperatura interna de 45 °C a 55 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y los cristales húmedos obtenidos se lavaron con una solución mixta de tolueno (5 ml) y heptano (45 ml). Los cristales húmedos se secaron a presión reducida a la temperatura externa de 40 °C para dar 3-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-oxopropanoato de bencilo (14,1 g, rendimiento del 83,6 %).

15 RMN ¹H (400 Mz, DMSO-d₆, δ): 13,07 (s a, 1H (NH)), 7,37-7,27 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,60 (t, J = 6,1Hz, 2H), 2,37 (s, 2H), 1,44 (t, J = 6,4Hz, 2H), 0,93 (s, 6H)

20

Ejemplo 4-1

25 Síntesis de 3-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-3-oxopropanoato de bencilo



30 En atmósfera de nitrógeno, se disolvió 3-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-oxopropanoato de bencilo (10,0 g, 30,6 mmol) en acetato de etilo (80 ml), a esta solución se le añadió sucesivamente ácido p-toluenosulfónico (0,29 g, 1,53 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (3,86 g, 45,9 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 15 °C a 25 °C durante 4 h. Tras la finalización de la reacción, se añadió a la misma 5 p/p % de solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (40 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min, se dejó reposar durante un tiempo y se separó. La capa orgánica obtenida se lavó con 10 p/p % de salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo concentrado se disolvió en una solución mixta de hexano y acetato de etilo (4:1) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 3-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-3-oxopropanoato de bencilo (12 g, rendimiento del 95,2 %).

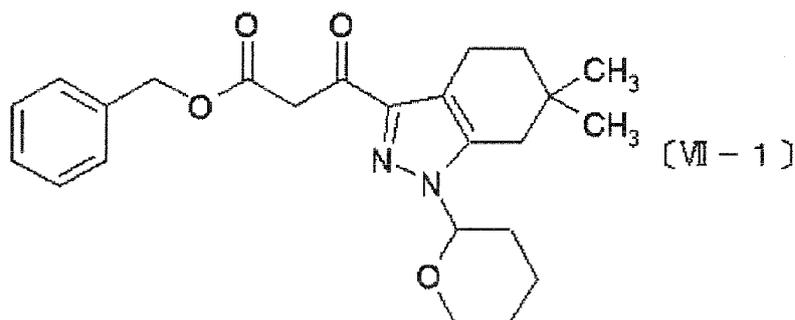
35

40 Se deduce que el compuesto obtenido en esta etapa es una mezcla de la forma R y la forma S, pero no se ha medido su proporción. RMN ¹H (400 Mz, DMSO-d₆, δ): 7,37-7,27 (m, 5H), 5,40 (dd, J = 9,4, 2,7Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,01 (dd, J = 25,7, 15,7Hz, 2H), 3,83 (d, J = 11,1Hz, 1H), 3,61 (ddd, J = 12,4, 8,0, 3,3Hz, 1H), 2,60 (dt, J = 22,3, 8,7 Hz, 2H), 2,45 (dd, J = 47,3, 17,0Hz, 2H), 2,16 (tt, J = 15,0, 5,3 Hz, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,44 (t, J = 6,4Hz, 2H), 0,94 (d, J = 12,3Hz, 6H)

45

Ejemplo 4-2

Síntesis de 3-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-3-oxopropanoato de bencilo

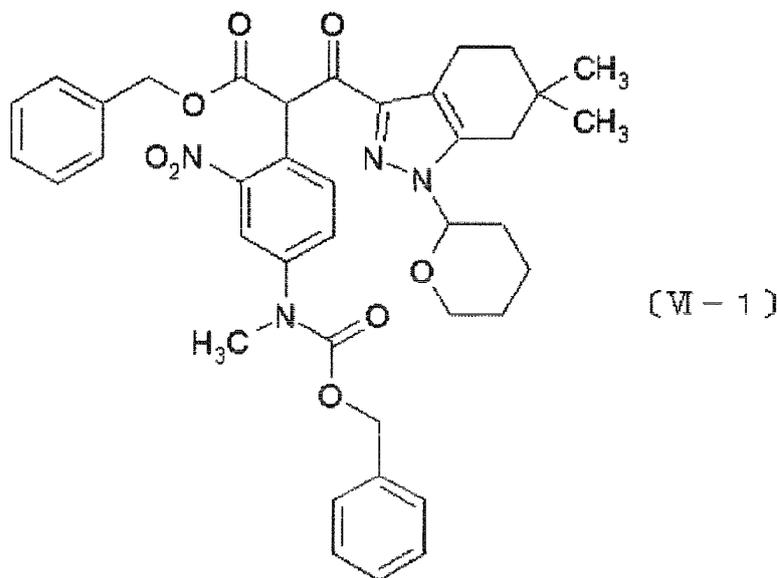


En atmósfera de nitrógeno, se disolvió 3-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-3-oxopropanoato de bencilo (20,0 g, 61,3 mmol) en acetato de etilo (150 ml) y a esta solución se le añadió sucesivamente ácido p-toluenosulfónico (1,17 g, 6,13 mmol) y dihidropirano (7,73 g, 92,0 mmol). El recipiente usado se lavó con acetato de etilo (10 ml) y los lavados se añadieron también a la misma. La mezcla se agitó a la temperatura interna de 15 °C a 30 °C durante 2,5 h, se añadió a la misma 5 p/p % de solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (40 ml) y la mezcla se agitó durante un tiempo y se separó. La capa orgánica obtenida se lavó con 10 p/p % de salmuera (80 ml) y se concentró a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 60 ml. Al residuo concentrado se le añadió acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se volvió a concentrar a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 60 ml. Al residuo concentrado se le añadió acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se volvió a concentrar a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 60 ml. A este residuo concentrado se le añadió N,N-dimetilacetamida (60 ml) y la mezcla se volvió a concentrar a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 80 ml para dar una solución de 3-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-3-oxopropanoato de bencilo.

Se deduce que el compuesto obtenido en esta etapa es una mezcla de la forma R y la forma S, pero no se ha medido su proporción.

20 Ejemplo 5-1

Síntesis de 2-[4-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)-2-nitrofenil]-3-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-3-oxopropanoato de bencilo



En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 3-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-3-oxopropanoato de bencilo (142 mg, 0,346 mmol) en dimetilsulfóxido (0,71 ml) se le añadió sucesivamente N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-N-metilcarbamato de bencilo (100 mg, 0,329 mmol) y carbonato potásico (96 mg, 0,692 mmol) y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 90 °C durante 2 h y 20 min. Tras la finalización de la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 5 p/p % de solución acuosa de ácido cítrico. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se separó y la capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, el sulfato sódico anhidro se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo 3:1 a 2:1) para dar 2-[4-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)-2-nitrofenil]-3-[6,6-dimetil-1-

(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-3-oxopropanoato de bencilo (184 mg, rendimiento del 81 %).

Se deduce que el compuesto obtenido es una mezcla de diastereómeros y/o tautómeros, pero no se ha medido su proporción.

5 RMN ¹H (DMSO-D₆, δ): 8,11 (dd, J = 13,9, 2,4Hz, 1H), 7,74 (td, J = 8,2, 2,4Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5, 3,0Hz, 1H), 7,39-7,23 (m, 10H), 6,32 (d, J = 9,0Hz, 1H), 5,43-5,34 (m, 1H), 5,26-5,18 (m, 2H), 5,16 (d, J = 4,4Hz, 2H), 3,81-3,68 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,31 (d, J = 5,3Hz, 3H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,55-2,30 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,67-1,35 (m, 5H), 0,94 (dd, J = 11,9, 6,0Hz, 6H)

10 Medición por calorimetría de barrido diferencial (DSC) de 2-[4-(N-benciloxycarbonil-N-metilamino)-2-nitrofenil]-3-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-3-oxopropanoato de bencilo

Temperatura de inicio exotérmico de la descomposición: 120,8 °C

calorimetría de descomposición: 848,3 J/g

15 Condiciones de medición

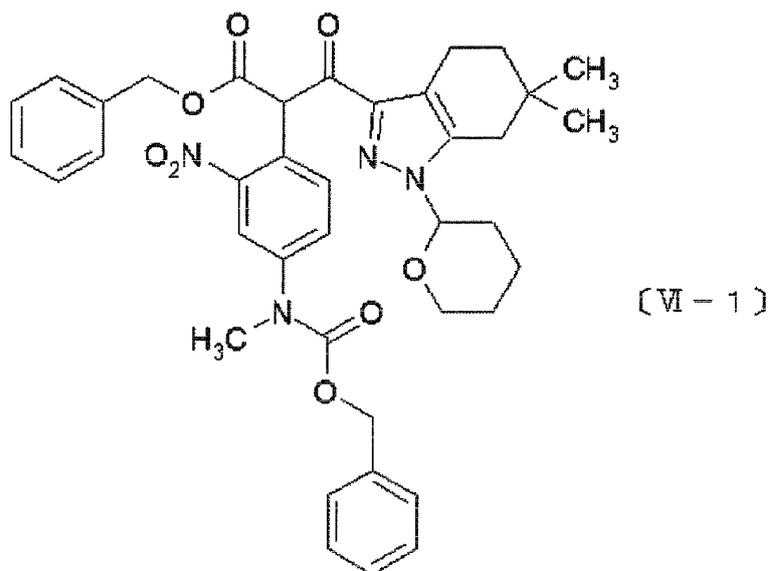
muestra: 3,390 mg

recipiente: celda hermética a presión SUS

velocidad de incremento de la temperatura: 10 °C/min

20 Ejemplo 5-2

Síntesis de 2-[4-(N-benciloxycarbonil-N-metilamino)-2-nitrofenil]-3-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-3-oxopropanoato de bencilo



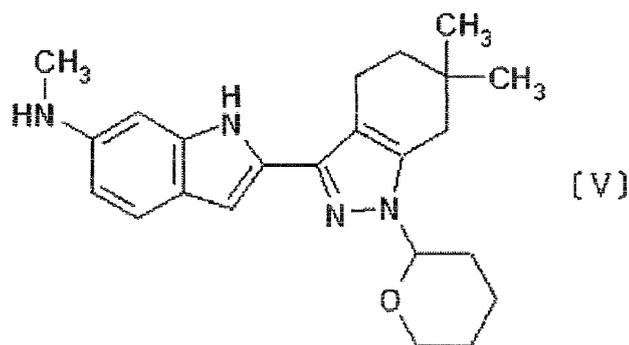
25

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 3-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-3-oxopropanoato de bencilo, que se obtuvo en el ejemplo 4-2, se le añadió sucesivamente N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-N-metilcarbamato de bencilo (18,6 g, 61,3 mmol) y fosfato tripotásico (32,5 g, 153 mmol), el recipiente usado se lavó con N,N-dimetilacetamida (20 ml) y los lavados también se añadieron a la misma. La mezcla se agitó a la temperatura interna de 50 °C a 60 °C durante 23 h y después a la temperatura interna de 70 °C a 80 °C durante 5,5 h. Tras la finalización de la reacción, se añadió tolueno (100 ml) a la misma a la temperatura interna de 40 °C o inferior y se añadió agua (160 ml) a la misma a la temperatura interna de 30 °C o inferior. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min y se separó, y la capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con 10 p/p % de solución acuosa de ácido cítrico (80 ml), 5 p/p % de solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (80 ml) y 10 p/p % de salmuera (80 ml). La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 80 ml para dar una solución de 2-[4-(N-benciloxycarbonil-N-metilamino)-2-nitrofenil]-3-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-3-oxopropanoato de bencilo.

40 Se deduce que el compuesto obtenido es una mezcla de diastereómeros y/o tautómeros, pero no se ha medido su proporción.

Ejemplo 6

45 Síntesis de N-[2-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1H-indol-6-il]-N-metilamina



Una solución de 2-[4-(N-benciloxycarbonil-N-metilamino)-2-nitrofenil]-3-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-3-oxopropanoato de bencilo, que se obtuvo en el ejemplo 5-2, se cargó en un frasco hermético a presión, el contenedor usado se lavó con tolueno (20 ml) y los lavados se añadieron también a la misma. Después, se añadieron a la misma metanol (120 ml) y 5 p/p % de paladio sobre carbono (tipo PE, 50 % húmedo, 4,0 g), el sistema de reacción se purgó con hidrógeno y la mezcla se agitó a presión de hidrógeno de 303,98 kPa (3 atm) a 405,3 kPa (4 atm) durante 24 h. Tras la finalización de la reacción, se le añadió tetrahidrofurano (140 ml) y los cristales precipitados se disolvieron. El paladio sobre carbono se eliminó por filtración y se lavó con tetrahidrofurano (20 ml). El filtrado obtenido y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 60 ml. Al residuo concentrado se le añadió tolueno (100 ml) y la mezcla se volvió a concentrar a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 60 ml. Al residuo concentrado se le añadió tolueno (100 ml) y la mezcla se volvió a concentrar a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 60 ml. Al residuo concentrado obtenido se le añadió 2-propanol (40 ml) a la temperatura interna de 45 °C a 55 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 1 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y los cristales húmedos obtenidos se lavaron con una solución mixta de tolueno (8 ml) y 2-propanol (32 ml). Los cristales húmedos se secaron a presión reducida a la temperatura externa de 50 °C para dar N-[2-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1H-indol-6-il]-N-metilamina (18,5 g, rendimiento del 79,8 %, pureza por LC 99,3 %).

Se deduce que el compuesto obtenido en esta etapa es una mezcla de la forma R y la forma S, pero no se ha medido su proporción. RMN ¹H (400 Mz, DMSO-d₆, δ): 10,60 (d, J = 1,4Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,9Hz, 1H), 6,40-6,35 (m, 2H), 5,36-5,29 (m, 2H), 3,92 (d, J = 11,8Hz, 1H), 3,58-3,66 (m, 1H), 2,68 (d, J = 5,1Hz, 3H), 2,60 (t, J = 6,0Hz, 2H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,86 (dd, J = 13,0, 2,7Hz, 1H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,55 (t, J = 6,2Hz, 4H), 1,01 (d, J = 10,9Hz, 6H)

Condiciones de análisis por LC para N-[2-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1H-indol-6-il]-N-metilamina

columna: YMC-triart C18 5 μm 4,6×150 mm
 temperatura de la columna: temperatura constante de aproximadamente 40 °C
 fase móvil A: 10 mmol/l de solución tampón fosfato
 fase móvil B: MeCN
 Condiciones de gradiente:

Tabla 1

Tiempo (min)	0	2	10	19	20	25
fase móvil A (%)	90	90	10	10	90	90
fase móvil B (%)	10	10	90	90	10	10

caudal: 1,5 ml/min

método de detección: UV a 254 nm

cantidad inyectada: 10 μl

tiempo de análisis: 20 min

tiempo de retención: aproximadamente 10,0 min

método de preparación de la fase móvil A: se disuelve NaH₂PO₄·2H₂O (2,34 g) en agua (3 l) y se añade H₃PO₄ al 85 % (1,0 ml) a la misma. Esta solución se filtra a través de un filtro (0,45 μm) y el filtrado se desgasifica bien y después se usa para análisis por LC.

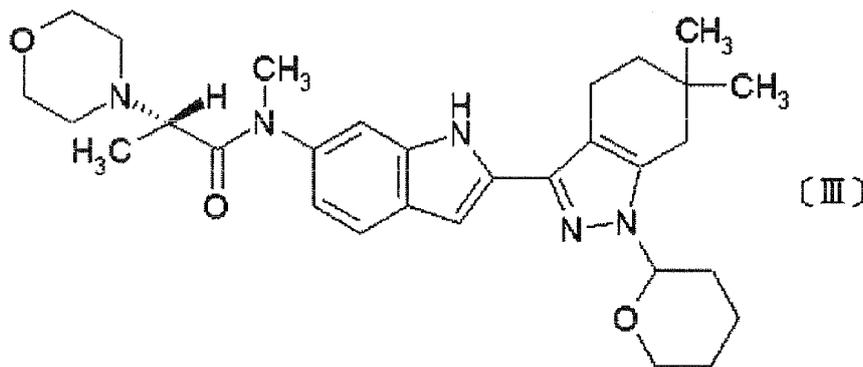
Medición por difracción de rayos X en polvo de N-[2-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1H-indol-6-il]-N-metilamina

La muestra se fijó sobre en celda de aluminio y se midió la difracción de rayos X en polvo usando un aparato de difracción de rayos X en polvo (PANalytical X' pert Pro) con las condiciones de fuente de rayos X: Cu, voltaje del tubo: 45 kV, corriente del tubo: 40 mA, velocidad de escaneo: 0,418°/sec, ancho de paso: 0,0334° y ángulo de difracción:

de 3° a 25° para dar un patrón de difracción. El patrón de difracción obtenido se muestra en la Fig. 1.
pico de difracción: 2θ = 9,59, 10,6, 11,0, 11,7, 14,0, 14,4, 14,8, 15,1, 16,7, 17,9, 18,7, 18,9, 19,2, 19,8, 20,1, 20,4, 20,6, 20,9, 21,6, 21,9, 23,3, 23,9, 24,2, 24,5°.

5 Ejemplo 7-1

N-[2-(6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida



10

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió N-[2-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1H-indol-6-il]-N-metilamina (1,50 g, 3,96 mmol) en N,N-dimetilformamida (7,5 ml) y se le añadió sucesivamente ácido (S)-2-(morfolin-4-il)propanoico (694 mg, 4,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (606 mg, 3,96 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (836 mg, 4,36 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó sucesivamente con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y agua. Los cristales húmedos obtenidos se secaron para dar N-[2-(6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (1,92 g, rendimiento del 93 %).

15

20

Se deduce que el compuesto obtenido en esta etapa es una mezcla de la forma SR y la forma SS, pero no se ha medido su proporción.

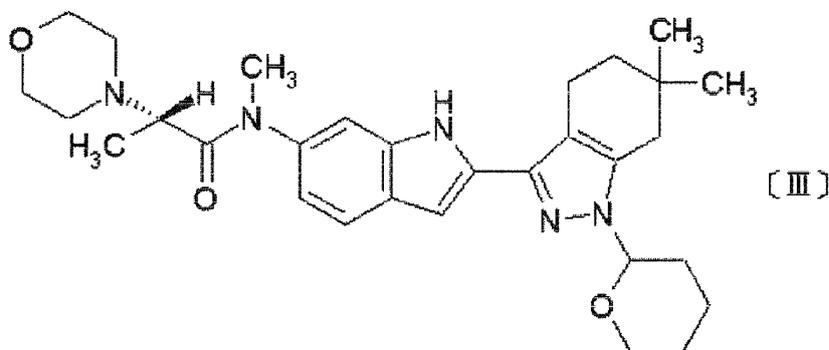
RMN ¹H (DMSO-D₆, δ): 11,31 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,34 (d, J = 9,7Hz, 1H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,69-3,56 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 4H), 3,20-3,15 (m, 4H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,57-2,33 (m, 5H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 1H), 1,61-1,46 (m, 4H), 1,05-0,94 (m, 3H), 1,01 (d, J = 9,0Hz, 6H)

25

Ejemplo 7-2

30

N-[2-(6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida



35

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió N-[2-[6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-1H-indol-6-il]-N-metilamina (10,0 g, 26,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) y se le añadió sucesivamente monoclóhidrato del ácido (S)-2-(morfolin-4-il)propanoico (5,67 g, 29,0 mmol), hidrogenocarbonato de sodio (2,44 g, 29,0 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (0,81 g, 5,28 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (6,08 g, 31,7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 20 °C a 35 °C durante 5 h. Tras la finalización de la reacción, se añadieron a la misma ciclopentil metil éter (100 ml) y 10 p/p % de salmuera (50 ml) a la temperatura interna de 0 °C a 30 °C y la mezcla se agitó a la misma

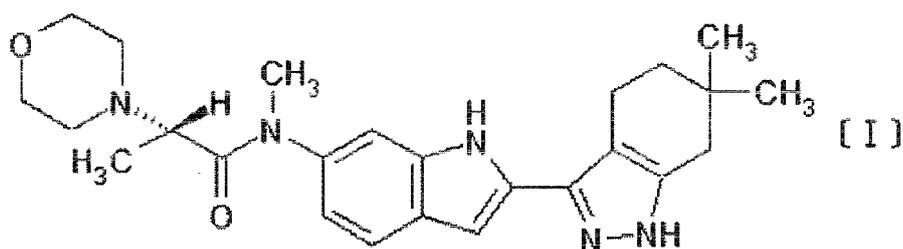
40

temperatura durante 30 min. La mezcla se dejó en reposo durante un tiempo y se separó y la capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 30 ml. Al residuo concentrado se le añadió ciclopentil metil éter (70 ml) y la mezcla se volvió a concentrar a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 30 ml. Al residuo concentrado se le añadió ciclopentil metil éter (70 ml) y la mezcla se volvió a concentrar a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 30 ml. El volumen se ajustó a aproximadamente 60 ml mediante la adición de ciclopentil metil éter para dar una solución de N-[2-(6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida.

Se deduce que el compuesto obtenido en esta etapa es una mezcla de la forma SR y la forma SS, pero no se ha medido su proporción.

Ejemplo 8-1

Síntesis de N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida

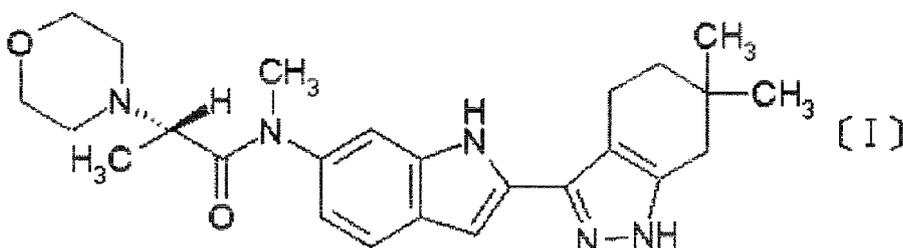


En atmósfera de nitrógeno, se disolvió N-[2-(6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (1,88 g, 3,62 mmol) en metanol (18,8 ml) y se le añadió ácido clorhídrico 2 N (5,43 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y 10 min en un baño de aceite de 60 °C. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo y se separó. A la capa acuosa obtenida se le añadió acetato de etilo y el pH de la mezcla se ajustó a 8 con hidrogenocarbonato sódico mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después se extrajo y se separó y la capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El sulfato sódico anhidro se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (1,52 g, rendimiento del 96 %).

RMN ¹H (DMSO-D₆, δ): 12,53 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,50-3,44 (m, 4H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,65 (t, J = 6,0Hz, 2H), 2,47-2,36 (m, 4H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,56 (t, J = 6,3Hz, 2H), 1,00 (d, J = 16,2Hz, 3H), 0,99 (s, 6H)

Ejemplo 8-2

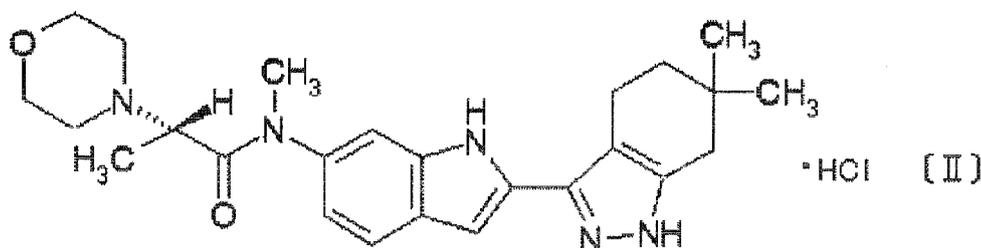
Síntesis de N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida



En atmósfera de nitrógeno, a una solución de N-[2-(6,6-dimetil-1-(tetrahidropiran-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida, que se obtuvo en el ejemplo 7-2, se le añadió gota a gota solución 2 N de cloruro de hidrógeno-etanol (39,6 ml) a la temperatura interna de 15 °C a 60 °C y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 50 °C a 60 °C durante 3,5 h. Tras la finalización de la reacción, esta solución se añadió gota a gota a una solución mixta de solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (84,5 ml) y ciclopentil metil éter (350 ml) a la temperatura interna de 0 °C a 60 °C, el recipiente usado se lavó con etanol (20 ml) y los lavados se añadieron también a la misma. Después de confirmar que el pH de la capa acuosa era 9 o mayor, la mezcla se separó a la temperatura interna de 40 °C a 50 °C y la capa orgánica obtenida se lavó tres veces con agua (100 ml) a la misma temperatura y se concentró a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 30 ml. Al residuo concentrado se le añadió acetato de etilo (70 ml) y la mezcla se volvió a concentrar a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 30 ml. Al residuo concentrado se le añadió acetato de etilo (70 ml) y la mezcla se volvió a concentrar a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 30 ml para dar una solución de N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida.

Ejemplo 9

5 Síntesis de monoclóhidrato de N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida

**Etapa 1**

10 A una solución de N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida, que se obtuvo en el ejemplo 8-2, se le añadió 1-propanol (15 ml) y la sustancia insoluble se eliminó por filtración. El recipiente y el filtro usados se lavaron con 1-propanol (15 ml). El filtrado y los lavados se combinaron, y se añadió gota a gota al mismo solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2,64 ml, 10,6 mmol) a la
 15 temperatura interna de 50 °C a 60 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y se añadió gota a gota a la misma solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3,96 ml, 15,8 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, se añadió acetato de etilo (90 ml) gota a gota a la misma y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y los cristales precipitados se recogieron por
 20 filtración. Los cristales húmedos obtenidos se lavaron con una solución mixta de 1-propanol (4 ml) y acetato de etilo (16 ml) y después acetato de etilo (20 ml). Los cristales húmedos se secaron a presión reducida a la temperatura externa de 50 °C para dar monoclóhidrato de N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (11,0 g, rendimiento del 88,0 %).

Etapa 2

25 En atmósfera de nitrógeno, se suspendió monoclóhidrato de N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (4,0 g) en 1-propanol (18 ml) y la suspensión se agitó a la temperatura interna de 90 °C a 100 °C durante 7,5 h y después durante una noche a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración y los cristales húmedos obtenidos se lavaron con 1-propanol (8 ml). Los cristales
 30 húmedos se secaron a presión reducida a la temperatura externa de 65 °C para dar monoclóhidrato de N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida (3,48 g, rendimiento del 87,0 %, pureza por LC 99,9% o mayor).
 RMN ¹H (400 Mz, DMSO-d₆, δ): 11,54 (s, 1H), 10,35 (s a, 1H), 7,62 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 8,3, 1,8Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,95-3,75 (m, 4H), 3,70 (t, J = 12,1Hz, 1H), 3,47-2,96 (m, 7H), 2,66 (t, J = 6,1Hz, 2H), 2,42
 35 (s, 2H), 1,56 (t, J = 6,4Hz, 2H), 1,35 (d, J = 6,5Hz, 3H), 1,01 (s, 6H)

Condiciones de análisis por LC para monoclóhidrato de N-[2-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-1H-indol-6-il]-N-metil-(2S)-2-(morfolin-4-il)propanamida

40 columna: YMC-triart C18 5 μm 4,6×150 mm
 temperatura de la columna: temperatura constante de aproximadamente 40 °C
 fase móvil A: 20 mmol/l de solución tampón fosfato
 fase móvil B: MeCN
 Condiciones de gradiente:

Tabla 2

Tiempo (min)	0	2	10	25	30
fase móvil A (%)	80	80	40	40	80
fase móvil B (%)	20	20	60	60	20

caudal: 1,5 ml/min

método de detección: UV a 220 nm

50 cantidad inyectada: 10 μl

tiempo de análisis: 30 min

tiempo de retención: aproximadamente 12,7 min

método de preparación de la fase móvil A: se pesan con exactitud KH₂PO₄ (4,08 g) y K₂HPO₄ (5,23 g) y se disuelven en agua (3 l). Esta solución se filtra a través de un filtro (0,45 μm) y el filtrado se desgasifica bien y

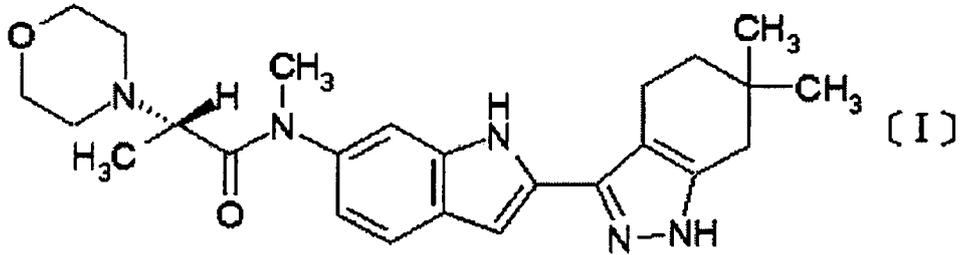
después se usa para análisis por LC.

Aplicabilidad industrial

- 5 El compuesto de la presente invención como un intermedio sintético para producir un compuesto de la fórmula [II].
La presente invención puede proporcionar un método para producir un compuesto de la fórmula [II] con un buen rendimiento.
- 10 El método de producción de la presente invención puede realizarse en unas pocas etapas sin un reactivo que necesite manejo cuidadoso debido al peligro y toxicidad y, por lo tanto, es útil como método de síntesis industrial a gran escala.

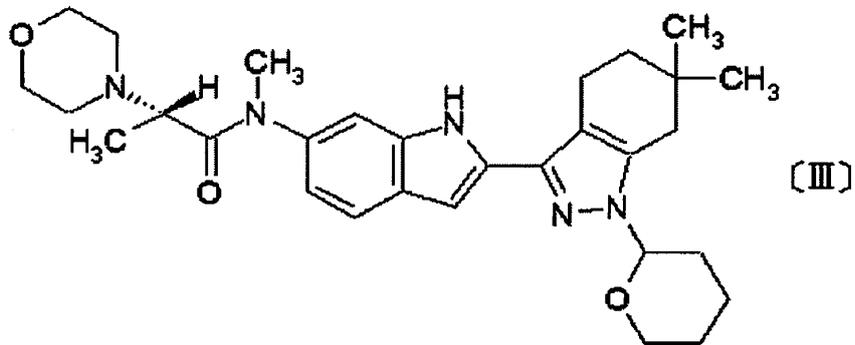
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto de la fórmula [I]



5

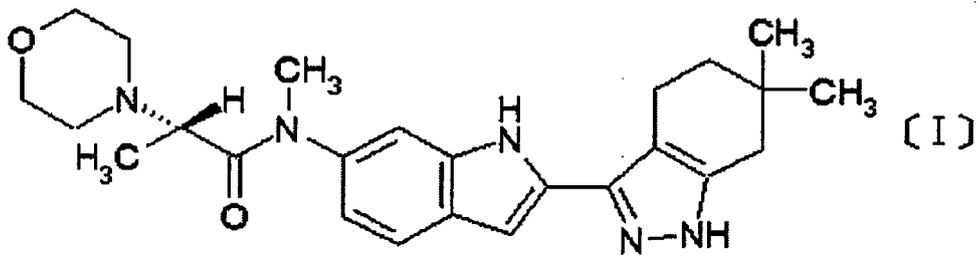
que comprende una etapa de eliminar el grupo protector de un compuesto de la fórmula [III]



10

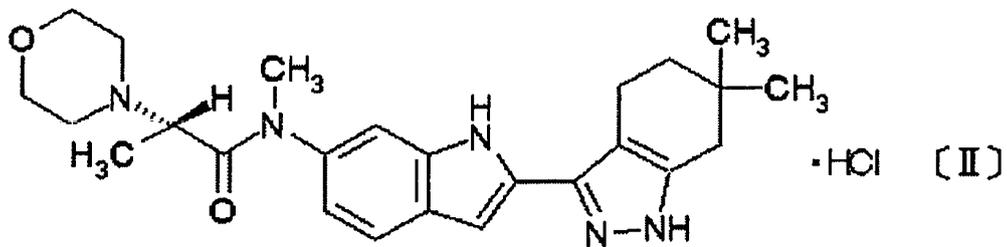
para dar un compuesto de la fórmula [I].

2. El método de la reivindicación 1, que comprende además una etapa de tratar un compuesto de la fórmula [I]



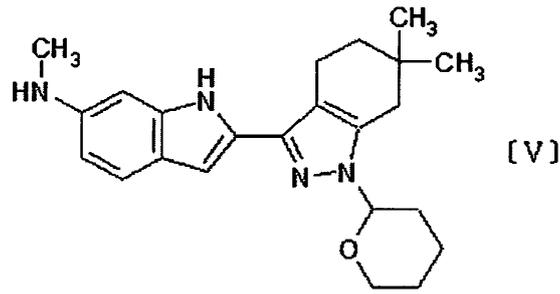
15

con cloruro de hidrógeno para dar un compuesto de la fórmula [II]

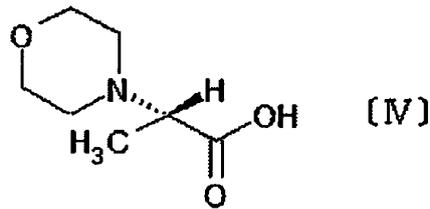


20

3. El método de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende además una etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula [V]

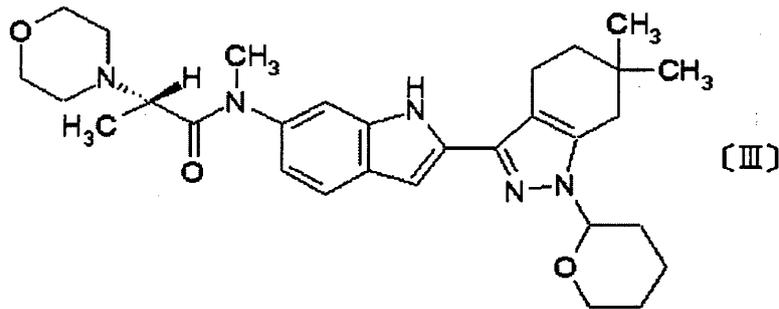


con un compuesto de la fórmula [IV]



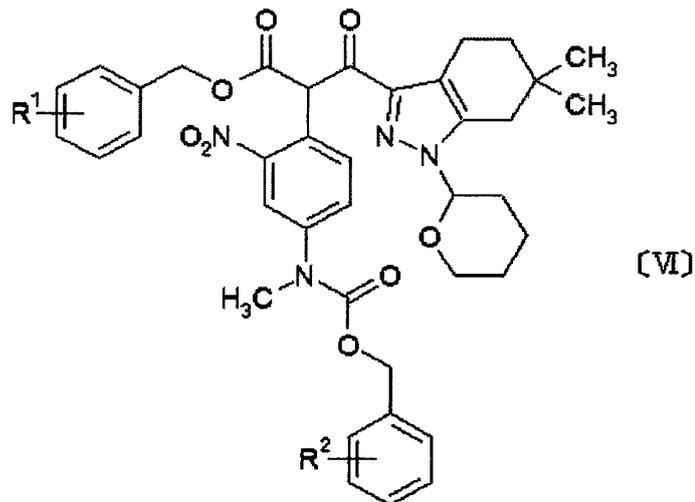
5

o un derivado reactivo del mismo o una sal del mismo para dar un compuesto de la fórmula [III]

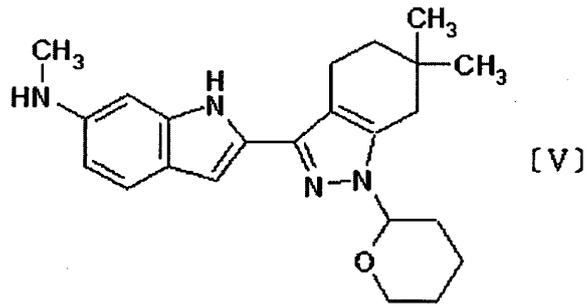


10

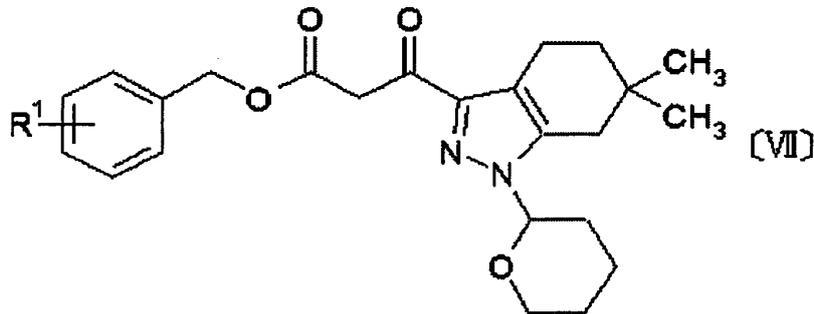
4. El método de la reivindicación 3, que comprende además una etapa de someter un compuesto de la fórmula [VI]



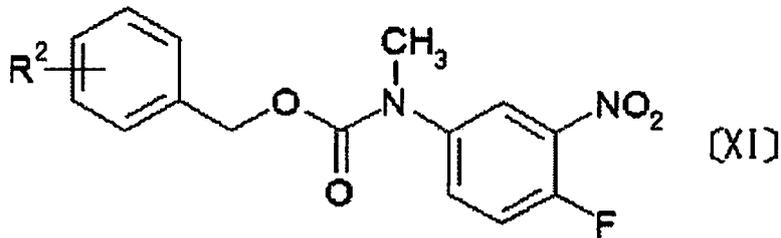
15 en la que cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, a una reacción de reducción para dar un compuesto de la fórmula [V]



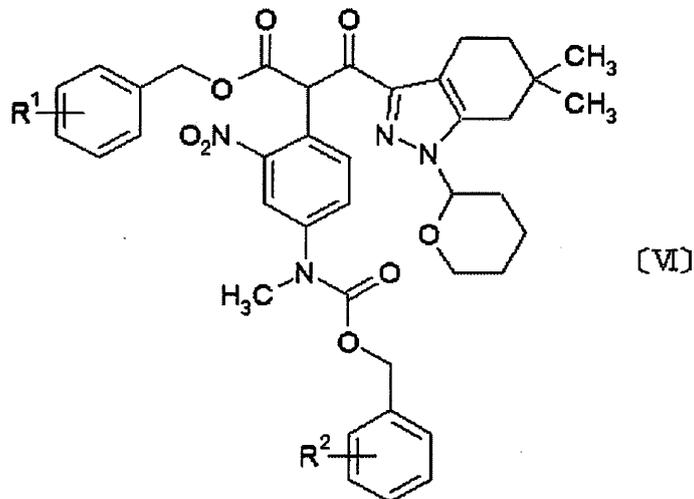
5 El método de la reivindicación 4, que comprende además una etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula [VII]



en la que R¹ es como se define en la reivindicación 4, con un compuesto de la fórmula [XI]

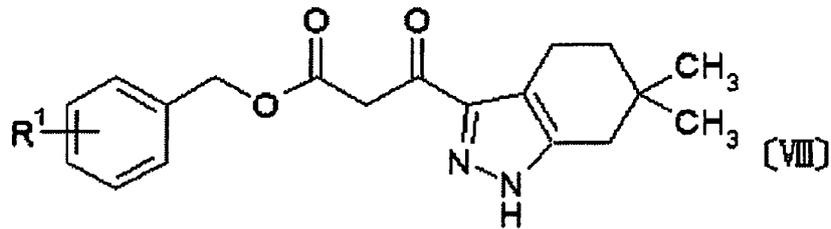


10 en la que R² es como se define en la reivindicación 4, para dar un compuesto de la fórmula [VI]

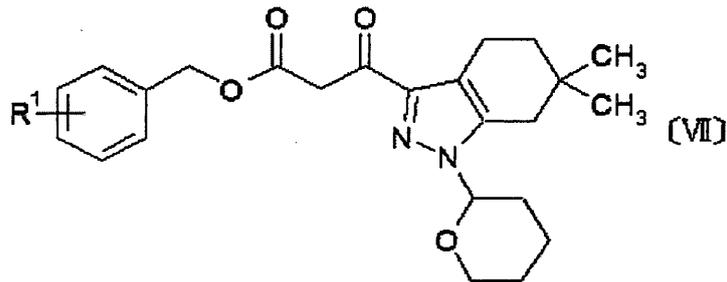


15 en la que R¹ y R² son como se han definido anteriormente.

6. El método de la reivindicación 5, que comprende además una etapa de someter un compuesto de la fórmula [VIII]

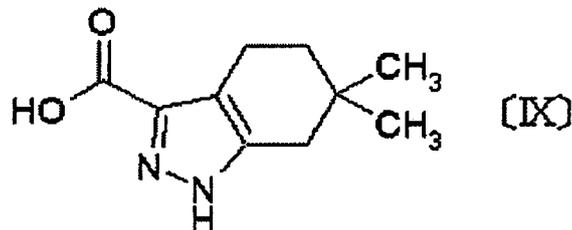


5 en la que R¹ es como se define en la reivindicación 4, a tetrahidropiranilación para dar un compuesto de la fórmula [VII]

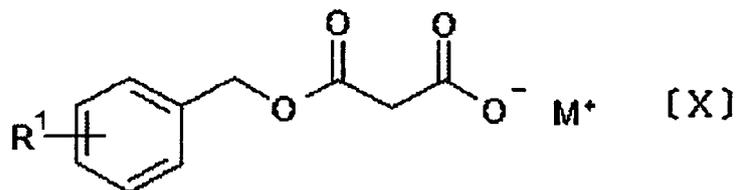


10 en la que R¹ es como se ha definido anteriormente.

7. El método de la reivindicación 6, que comprende además una etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula [IX]

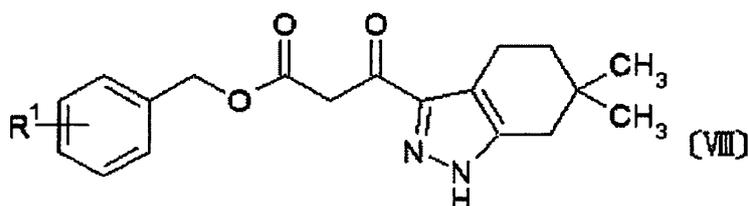


15 con un compuesto de la fórmula [X]



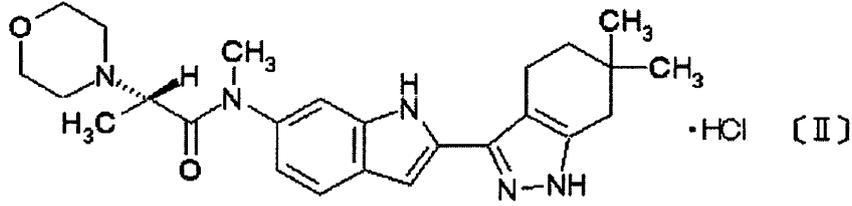
20 en la que
M es sodio o potasio y
R¹ es como se define en la reivindicación 4,
para dar un compuesto de la fórmula [VIII]

25



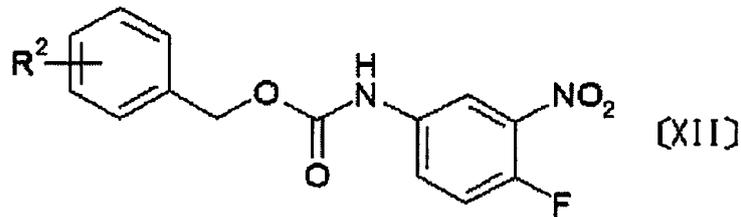
en la que R¹ es como se ha definido anteriormente.

8. El método de la reivindicación 2, que comprende además una etapa de purificar un compuesto de la fórmula [II]

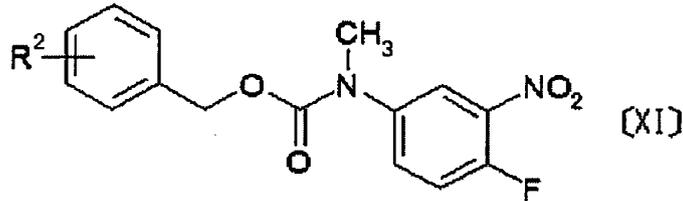


5
con 1-propanol.

9. El método de la reivindicación 5, que comprende además una etapa de someter un compuesto de la fórmula [XII]

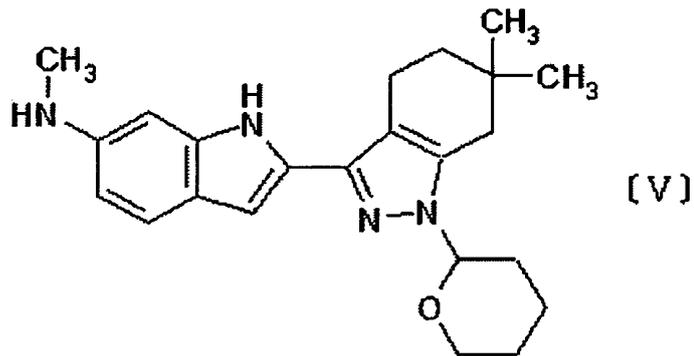


10
en la que R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆,
a metilación para dar un compuesto de la fórmula [XI]

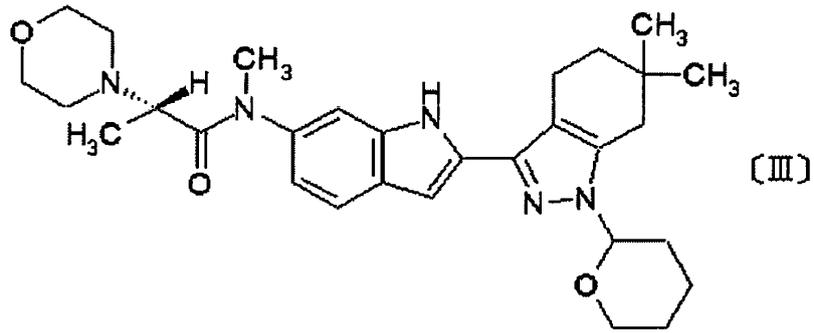


15
en la que R² es como se ha definido anteriormente.

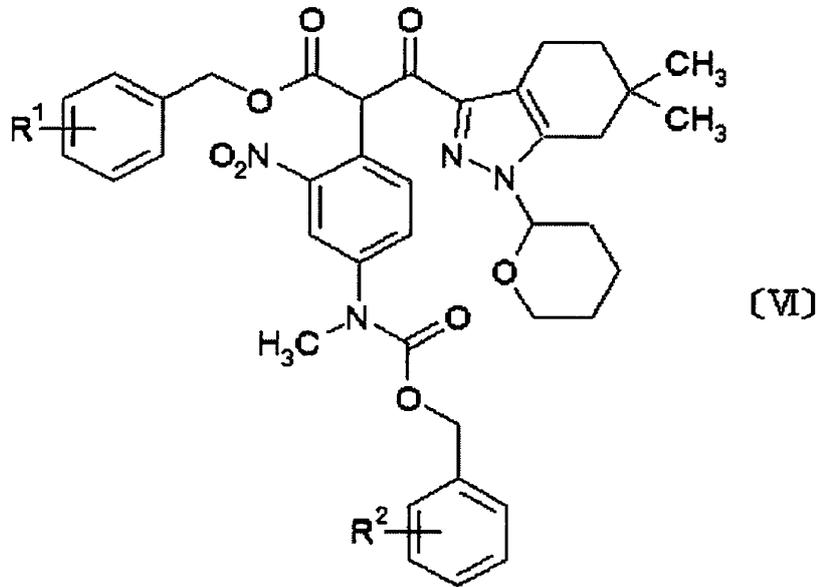
20
10. Un compuesto de la fórmula [V]



11. Un compuesto de la fórmula [III]



12. Un compuesto de la fórmula [VI]

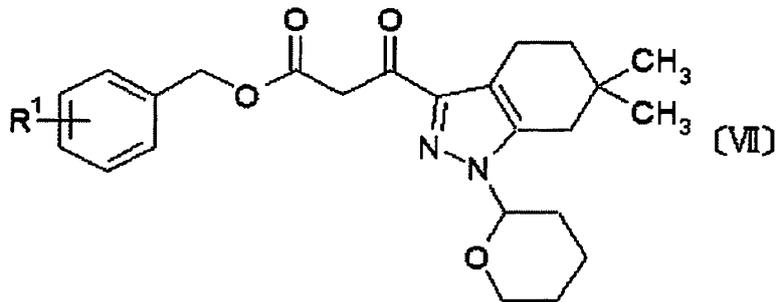


5

en la que cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

10

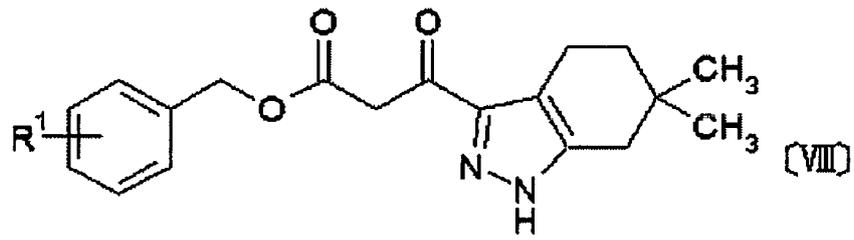
13. Un compuesto de la fórmula [VII]



en la que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

15

14. Un compuesto de la fórmula [VIII]



en la que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

Fig. 1

