

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 835**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2014 PCT/CN2014/088953**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15085827**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2014 E 14869752 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3081554**

54 Título: **Método de preparación de silodosina y sus compuestos intermedios**

30 Prioridad:

09.12.2013 CN 201310659145

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

01.10.2020

73 Titular/es:

**SHANGHAI SYNCORES TECHNOLOGIES, INC.
(50.0%)**

538 Cailun Rd Pudong

Shanghai 201203, CN y

**ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD
(50.0%)**

72 Inventor/es:

GU, HONG;

CAO, JIAN;

CHEN, LIUSHAN y

HUANG, LUNING

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 784 835 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 de preparación de silodosina y sus compuestos intermedios

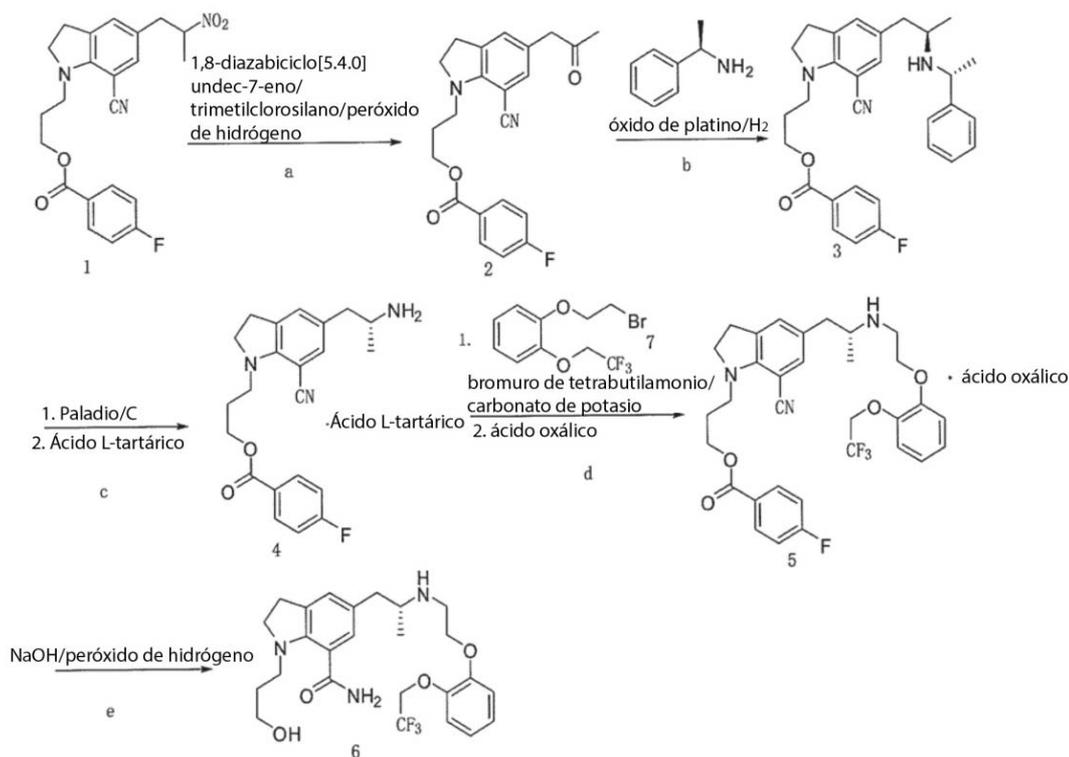
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de la química farmacéutica, en concreto, a un método de preparación de un medicamento de silodosina para tratar la hiperplasia prostática. Paralelamente, la presente invención se refiere además a los compuestos intermedios clave para sintetizar silodosina, sales de ácido orgánico de alcohol 3-(7-ciano-5-((R)-2-((R)-1-feniletilamino)propil)-1-H-indolil)propílico (éster o éter) y alcohol 3-(7-ciano-5-((R)-2-(((R)-1-feniletil)(2-(2-(trifluoroetoxi)fenoxi)etil)amino)propil)-1-H-indolil)propílico (éster o éter) y sus sales, así como a los métodos de preparación de los dos compuestos intermedios.

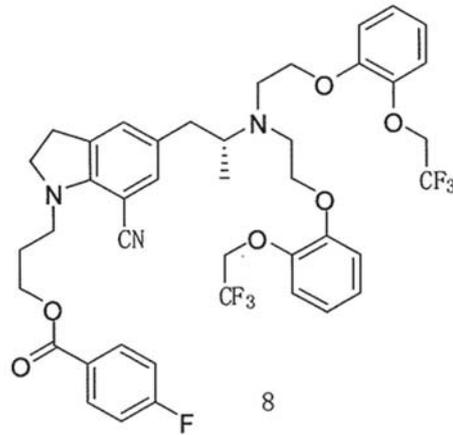
15 Antecedentes de la invención

La silodosina tiene una inhibición selectiva de la contracción del músculo liso uretral y reduce la presión en la uretra, pero la silodosina no influye mucho en la presión arterial, por lo que se usa para tratar la hiperplasia prostática benigna.

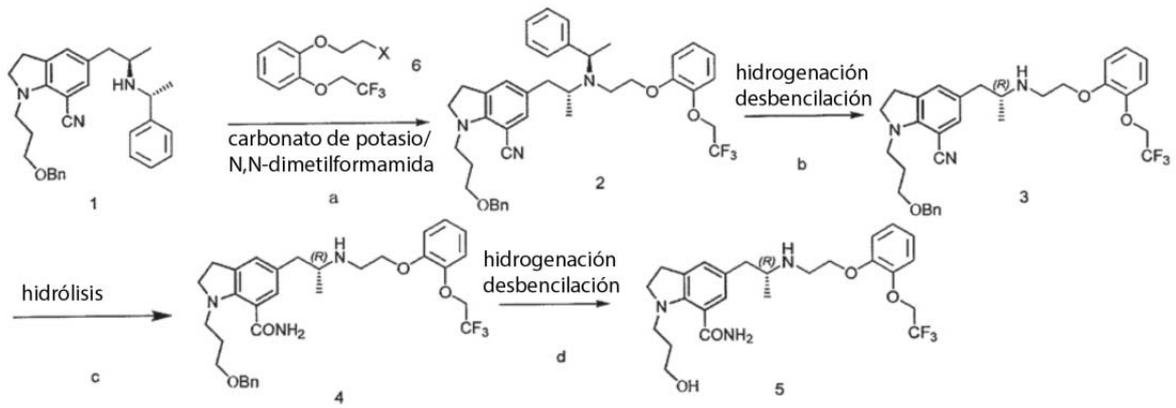
20 Como un método eficaz de producción de silodosina, la patente CN101993406 presenta la siguiente vía:



25 Los principales defectos de esta vía son que: 1. El rendimiento de la etapa c es bajo (33,4 %) y el valor de e.e. no es alto (93,9 %). 2. El rendimiento de la etapa d es bajo, y el compuesto de subproducto (8) es difícil de eliminar en el proceso de purificación.



Como otro método eficaz de producción de silodosina, la patente WO2012062229 presenta la siguiente vía:



Esta vía tiene principalmente dos defectos: 1. Las trayectorias de la reacción son largas. 2. El rendimiento de la reacción de la etapa a es bajo (44,8 %), y se requiere cromatografía en columna para la purificación.

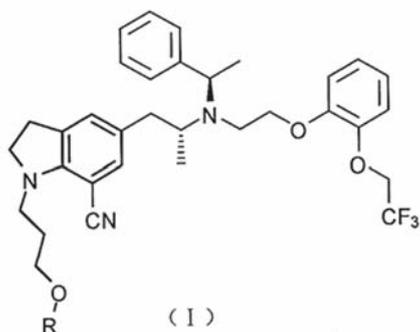
10 Sumario de la invención

15 Con el fin de superar los defectos de múltiples etapas de procesamiento y el bajo rendimiento para la preparación de silodosina de la técnica anterior, se propone la presente invención. La presente solicitud proporciona principalmente una vía de síntesis de silodosina. Paralelamente, la presente solicitud proporciona además dos nuevos compuestos intermedios y sus sales para sintetizar silodosina, y los métodos de preparación correspondientes.

En un aspecto, la presente invención se refiere a dos nuevos compuestos intermedios (I) y (II) para la preparación de silodosina.

20 Para ser específicos, la presente invención proporciona los compuestos intermedios (I) y (II) que comprenden:

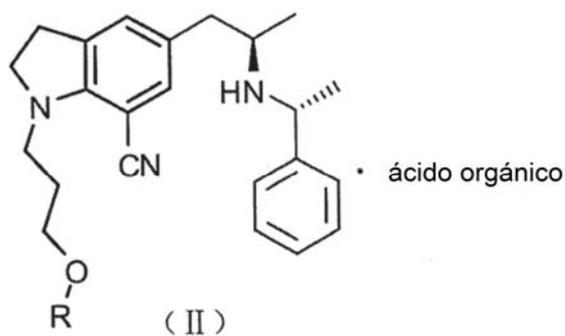
alcohol 3-(7-ciano-5-((R)-2-(((R)-1-feniletil)(2-(2-(trifluoroetoxi)fenoxi)etil)amino)propil)-1-H-indolil)propílico (éster o éter) representado por la fórmula estructural (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables,



en donde, R es H, formilo, acilo alifático, formilo aromático sustituido o no sustituido, tetrahidropirano o trialquilsililo, etcétera. Preferentemente, R es 4-fluorobenzilo.

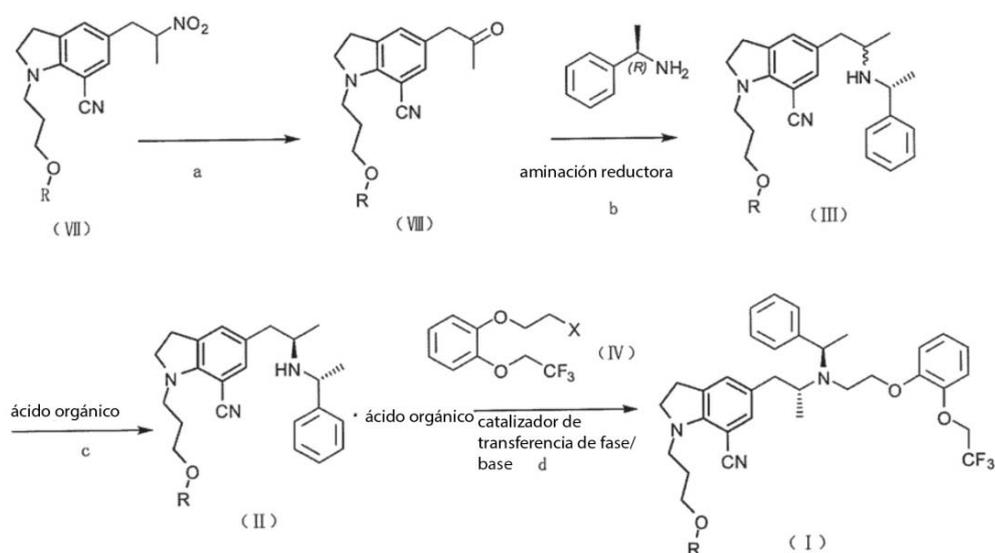
5

Fórmula estructural (II):



10 en donde, R es H, formilo, acilo alifático, formilo aromático sustituido o no sustituido, tetrahidropirano o trialquilsililo, etcétera, preferentemente, 4-fluorobenzilo. El ácido orgánico puede seleccionarse entre ácido L-dibenzoiltartárico, ácido L-láctico, ácido L-málico, ácido R-alcanforsulfónico, ácido S-mandélico, N-carbobenzo-L-fenilalanina, ácido L-tartárico, etcétera, preferentemente, ácido R-alcanforsulfónico o ácido L-tartárico.

15 En el segundo aspecto, la presente invención proporciona los métodos de preparación de los compuestos (I) y (II) y sus sales.

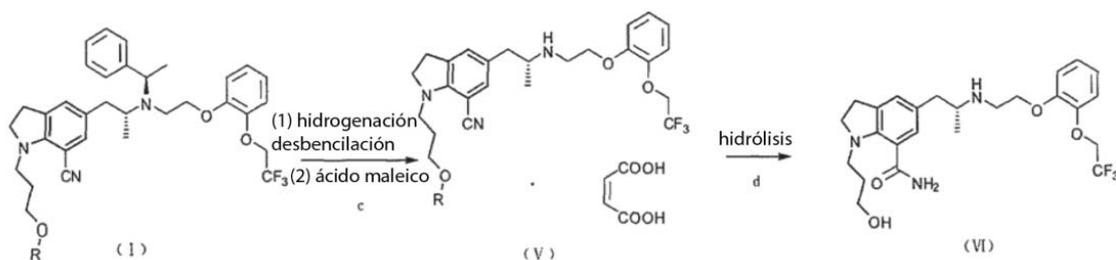


20 Los métodos comprenden específicamente: con referencia al método de preparación de la patente CN101993406, el compuesto (VII) reacciona en primer lugar con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trimetilclorosilano y peróxido de hidrógeno, produciendo el compuesto (VIII), y luego se realiza una aminación reductora entre el compuesto (VIII) y R-(+)-α-feniletilamina para producir el compuesto (III).

Posteriormente, se hace reaccionar el compuesto (III) con ácido orgánico, produciendo el compuesto (II), en donde el ácido orgánico se selecciona entre ácido L-dibenzoil-tartárico, ácido L-láctico, ácido L-málico, ácido R-alcanforsulfónico, ácido S-mandélico, N-carbobenzoxi-L-fenilalanina, ácido L-tartárico, etcétera, preferentemente, ácido R-alcanforsulfónico o ácido L-tartárico; la proporción molar del compuesto (IV): el ácido orgánico es 1:(0,8~2,0), preferentemente 1:(1,0~1,1); el disolvente de reacción es un solo disolvente orgánico seleccionado entre diclorometano, acetona, butanona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, éter terciario de metilo, éter isopropílico, etcétera, en donde, preferentemente, es acetona o butanona; y la temperatura de reacción es de 0~80 °C.

A continuación, el compuesto (II) reacciona con el compuesto (IV), produciendo el compuesto (I), en donde X en el compuesto (IV) se selecciona entre Cl, Br, I y OSO₂Me etc., y, preferentemente, Br; el catalizador de transferencia de fase se selecciona entre sal de amonio cuaternario o éter corona, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, 18-corona-6, 15-corona-5, etc., preferentemente, bromuro de tetrabutilamonio o 18-corona-6. Todos estos catalizadores de fase son tipos comunes de catalizadores de transferencia de fase de la técnica. En cuanto al mismo tipo de catalizadores de transferencia de fase, las estructuras y los mecanismos de reacción son esencialmente los mismos. Los ejemplos de la presente invención han enumerado los catalizadores de transferencia de fase más comúnmente usados entre los tipos anteriores. El experto en la materia, basándose en la presente invención en vista del conocimiento común de la técnica, podría predecir que los otros catalizadores de transferencia de fase también pueden lograr la solución técnica de la presente invención y alcanzar el efecto técnico correspondiente. La base usada en la etapa anterior es una base inorgánica o una base orgánica, en donde la base inorgánica se selecciona entre hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, etc., preferentemente, carbonato de sodio; la base orgánica se selecciona entre diisopropiletilamina, trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, etc., preferentemente, diisopropiletilamina; la proporción molar del compuesto (II): compuesto (IV): catalizador de transferencia de fase: la base es 1:(1,0~5,0):(0,1~2,0):(1,0~20,0), preferentemente 1:(1,5~2,5):(0,8~1,5):(3,0~5,0); la reacción puede realizarse en presencia de un disolvente orgánico, en donde el disolvente orgánico puede seleccionarse entre acetonitrilo, tolueno, xileno, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, preferentemente, N-metilpirrolidona; además, la reacción también puede realizarse en ausencia de un disolvente orgánico; y la temperatura de reacción es de 25~150 °C, preferentemente, de 100~130 °C.

En el tercer aspecto, la presente invención proporciona además un método de preparación de silodosina usando el compuesto que tiene la fórmula estructural (I) como compuesto intermedio, que comprende las dos siguientes etapas:



en donde, R es H, formilo sustituido con alquilo, benzoilo sustituido o sin sustituir, piranilo o alquilsilicilo, etcétera, preferentemente, 4-fluorobenzoilo.

El método de preparación de silodosina con el uso del compuesto (I) es:

1) el compuesto de fórmula (I) se hidrogena para eliminar el bencilo en presencia de catalizador de Pd-C, y se salifica con ácido maleico para producir el compuesto (V);

2) tras la hidrólisis, el compuesto (V) se convierte en silodosina.

La presente invención tiene las siguientes ventajas:

(1) El compuesto (II), sales de ácido orgánico de alcohol 3-(7-ciano-5-((R)-2-((R)-1-feniletilamino)propil)-1-H-indolil)propílico (éster o éter), el compuesto intermedio de silodosina, proporcionado en la presente invención tiene un alto valor de De y tiene un alto rendimiento en su método sintético, lo que simplifica el procedimiento y, por lo tanto, reduce el coste.

(2) El compuesto (I), alcohol 3-(7-ciano-5-((R)-2-(((R)-1-feniletil) (2-(2-(trifluoroetoxi)fenoxi)etil)amino)propilo)-1-H-indolil)propílico (éster o éter) y sus sales, el compuesto intermedio de silodosina, proporcionado en la presente

invención tiene un alto rendimiento en su método sintético, y evita el subproducto producido en las técnicas originales que es difícil de separar, y el compuesto (I) reduce el coste y es aplicable para la producción industrial.

Descripción detallada de realizaciones

5 Las realizaciones de la presente invención se ilustrarán con más detalle en combinación con los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Preparación de 3-(7-ciano-5-(2-oxopropil)-1-H-indolil)propil-4-fluorobenzoato (compuesto VIII, en donde R es 4-fluorobenzoílo)

10 Se disolvieron 150 g (0,365 mol) de 3-(7-ciano-5-(2-nitropropil)-1-H-indolil)propil-4-fluorobenzoato (compuesto VII, en donde R es 4-fluorobenzoílo) en 750 ml de *N,N*-dimetilformamida, y se añadieron 88,7 g (0,583 mol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno a 0-5 °C, en lo que se vertieron luego 118,8 g (1,094 mol) de trimetilclorosilano a -15 ~ -10 °C. Tras el vertido, se realizó la reacción a -15 ~ -10 °C durante 2 h. Luego, se vertieron 66,1 g (0,383 mol) de peróxido de hidrógeno al 30 % en la mezcla de reacción. Tras el vertido, se realizó la reacción durante 1 h. La solución de reacción se vertió en un embudo de separación y se retiró el sobrenadante. Después, se añadió la solución de reacción a 1.500 ml de solución de sulfito de sodio al 1 % a aproximadamente 10 °C, se extrajo con 1.500 ml de éter terciario de metilo, y se extrajo la fase acuosa con otros 750 ml de éter terciario de metilo. La fase orgánica combinada se lavó secuencialmente una vez con 750 ml de ácido clorhídrico a 1 mol/l, 750 ml de bicarbonato de sodio saturado, 750 ml de agua y 750 ml de salmuera saturada. Tras el secado sobre sulfato de sodio y la concentración, se obtuvo una sustancia oleosa (137,6 g). El espectro de masas de la sustancia oleosa mostró un máximo de iones moleculares en donde [M + 1] es 381, la pureza según la HPLC es del 89,0 %.

25 Ejemplo 2: Preparación de 3-(7-ciano-5-((*R*)-2-((*R*)-1-feniletilamino)propil)-1-H-indolil)propil-4-fluorobenzoato (compuesto III, en donde R es 4-fluorobenzoílo)

30 Se disolvieron 137,6 g de sustancia oleosa obtenida en el Ejemplo 1 en 1.280 ml de tetrahidrofurano y 44,2 g (0,365 mol) de *R*-(+)- α -feniletilamina, Se añadieron 1,376 g de óxido de platino y 21,9 g (0,365 mol) de ácido acético. Se trasladó la mezcla de reacción a un reactor de hidrogenación y se hizo reaccionar a una temperatura de 55 °C y una presión de hidrógeno de 8 presiones atmosféricas. La reacción se realizó durante 27 h. Una vez detenida la reacción, se filtró óxido de platino y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron 1 l de acetato de etilo y 1 l de salmuera saturada al concentrado y se usó carbonato de sodio para ajustar el valor de pH a 7~8. Por separado, en donde la fase acuosa se extrajo con 500 ml de acetato de etilo una vez, y la fase orgánica se lavó con 1 l de salmuera saturada una vez. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró, obteniéndose una sustancia oleosa (169,6 g). El espectro de masas de la sustancia oleosa mostró un máximo de iones moleculares en donde [M + 1] es 486, la pureza mediante HPLC es del 82,1 %.

40 Ejemplo 3: Preparación de sal de ácido L-tartárico de 3-(7-ciano-5-((*R*)-2-((*R*)-1-feniletilamino)propil)-1-H-indolil)propil-4-fluorobenzoato (compuesto II, en donde R es 4-fluorobenzoílo, el ácido orgánico es el ácido L-tartárico)

45 Se disolvieron 84,8 g de sustancia oleosa obtenida en el Ejemplo 2 en 424 ml de acetona, y se añadieron 21,9 g de ácido L-tartárico (0,150 mol) con agitación, se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente para cristalizar durante 2 h. Después, se filtró la mezcla de reacción y se lavó con 80 ml de acetona, y luego se secó al vacío, obteniéndose un sólido blanco (64,5 g). El espectro de masas mostró un máximo de iones moleculares en donde [M + 1] es 486. Mediante el cálculo partiendo del compuesto VIII, el rendimiento de las tres etapas es del 55,6 %. La pureza mediante HPLC es del 99,0 %. El valor de De de la configuración (*R,R*) y la configuración (*R,S*) es del 99,1 %.

50 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 1,0 (3H, s), 1,5 (3H, s), 2,0 (2H, s), 2,7-3,1 (4H, m), 3,4-3,7 (4H, m), 3,9-4,5 (5H, m), 6,7-6,8 (2H, m), 7,1-7,7 (7H, m), 7,9-8,1 (2H, m).

55 Ejemplo 4: Preparación de ácido *R*-alcanforsulfónico de 3-(7-ciano-5-((*R*)-2-((*R*)-1-feniletilamino)propil)-1-H-indolil)propil-4-fluorobenzoato (compuesto II, en donde R es 4-fluorobenzoílo, el ácido orgánico es ácido *R*-alcanforsulfónico)

60 Se disolvieron 84,8 g de sustancia oleosa obtenida en el Ejemplo 2 en 424 ml de diclorometano, y se añadieron 34,8 g de ácido *R*-alcanforsulfónico (0,150 mol) con agitación, se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente para cristalizar durante 2 h. Después, se filtró la mezcla de reacción y se lavó con 80 ml de diclorometano, y luego se secó al vacío, obteniéndose un sólido blanco (67,7 g). El espectro de masas mostró un máximo de iones moleculares en donde [M + 1] es 486. Mediante el cálculo partiendo del compuesto VIII, el rendimiento de las tres etapas es del 51,7 %. La pureza mediante HPLC es del 98,5 %. El valor de De de la configuración (*R,R*) y la configuración (*R,S*) es del 96,1 %.

65 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 1,0 (6H, s), 1,1 (3H, s), 1,4 (3H, s), 1,6,1-1,9 (5H, s), 2,1-2,4 (4H, m), 2,8-3,1 (4H, m), 3,4-3,8 (4H, m), 3,9-4,4 (5H, m), 6,7-6,8 (2H, m), 7,1-7,7 (7H, m), 7,9-8,1 (2H, m).

Ejemplo 5: Preparación de 3-(7-ciano-5-((*R*)-2-(((*R*)-1-feniletil)(2-(2-(trifluoroetoxi)fenoxi)etil)amino)propil)-1-*H*-indolil)propil-4-fluorobenzoato (compuesto I, en donde R es 4-fluorobenzoílo)

5 Se disolvieron 20,0 g (0,031 mol) de sólido blanco obtenido en el Ejemplo 3 en 100 ml de metanol. Se añadió una solución saturada de carbonato de sodio para ajustar el valor de pH a 9 ~ 10. Luego se usaron 100 ml de acetato de etilo para extraer tres veces. Se lavó la fase orgánica con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera saturada. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró, obteniéndose una sustancia oleosa. Se añadió la sustancia oleosa al reactor, y luego se añadieron 18,5 g (0,062 mol) de compuesto IV, 10,0 g
10 (0,031 mol) de bromuro de tetrabutilamonio, 12,0 g (0,093 mol) de diisopropiletilamina y 20 ml de *N*-metilpirrolidona con agitación, se calentó la mezcla de reacción hasta 120 °C y se hizo reaccionar durante 30 h. Después de enfriar hasta 100 °C, se añadieron 40 ml de tolueno y 100 ml de agua, y se agitó durante 10 minutos. Por separado, se extrajo la fase acuosa con 40 ml de tolueno dos veces. Se combinó la fase orgánica y se lavó secuencialmente con 40 ml de ácido clorhídrico 1 N, 40 ml de bicarbonato de sodio saturado y 40 ml de salmuera saturada, y luego se
15 secó sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración, el concentrado pasó por cromatografía en columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:10), obteniéndose 18,1 g. El espectro de masas mostró un máximo de iones moleculares, en donde [M + 1] es 704, y el rendimiento es del 83,2 %.

20 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 0,8 (3H, s), 1,2 (3H, m), 2,0 (2H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 2,7-3,0 (4H, m), 3,3 (2H, s), 3,4-3,5 (2H, m), 3,5-3,6 (2H, s), 3,8-4,1 (3H, m), 4,3 (2H, s), 4,5-4,7 (2H, m), 6,7 (2H, s), 6,8-6,9 (2H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,1-7,3 (7H, m), 7,9-8,1 (2H, s).

Ejemplo 6: Preparación de 3-(7-ciano-5-((*R*)-2-(((*R*)-1-feniletil)(2-(2-(trifluoroetoxi)fenoxi)etil)amino)propil)-1-*H*-indolil)propil-4-fluorobenzoato (compuesto I, en donde R es 4-fluorobenzoílo)

25 Se disolvieron 20,0 g (0,031 mol) de sólido blanco obtenido en el Ejemplo 3 en 100 ml de metanol. Se añadió una solución saturada de carbonato de sodio para ajustar el valor de pH a 9 ~ 10. Luego se usaron 100 ml de acetato de etilo para extraer tres veces. Se lavó la fase orgánica con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera saturada. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró, obteniéndose una sustancia oleosa. Se añadió la sustancia oleosa al reactor, y luego se añadieron 18,5 g (0,062 mol) de compuesto IV, 10,0 g
30 (0,031 mol) de bromuro de tetrabutilamonio y 12,0 g (0,093 mol) de diisopropiletilamina con agitación. Se calentó la mezcla de reacción hasta 120 °C y se hizo reaccionar durante 24 h en ausencia de disolvente. Después de enfriar hasta 100 °C, se añadieron 40 ml de tolueno y 100 ml de agua, y se agitó durante 10 minutos. Por separado, se extrajo la fase acuosa con 40 ml de tolueno dos veces. Se combinó la fase orgánica y se lavó secuencialmente con 40 ml de ácido clorhídrico 1 N, 40 ml de bicarbonato de sodio saturado y 40 ml de salmuera saturada, y luego se
35 secó sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración, se obtuvo una sustancia oleosa (32,3 g). El espectro de masas mostró un máximo de iones moleculares en donde [M + 1] es 704, La pureza mediante HPLC es del 79,1 %.

40 Ejemplo 7: Preparación de 3-(7-ciano-5-((*R*)-2-(((*R*)-1-feniletil)(2-(2-(trifluoroetoxi)fenoxi)etil)amino)propil)-1-*H*-indolil)propil-4-fluorobenzoato (compuesto I, en donde R es 4-fluorobenzoílo)

45 Se disolvieron 20,0 g (0,031 mol) de sólido blanco obtenido en el Ejemplo 3 en 100 ml de metanol. Se añadió una solución saturada de carbonato de sodio para ajustar el valor de pH a 9 ~ 10. Luego se usaron 100 ml de acetato de etilo para extraer tres veces. Se lavó la fase orgánica con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera saturada. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró, obteniéndose una sustancia oleosa. Se añadió la sustancia oleosa al reactor, y luego se añadieron 18,5 g (0,062 mol) de compuesto IV, 8,2 g (0,031 mol) de 18-corona-6, 16,4 g (0,155 mol) de carbonato de sodio y 15 ml de *N*-metilpirrolidona con agitación, se calentó la
50 mezcla de reacción hasta 120 °C y se hizo reaccionar durante 24 h. Después de enfriar hasta 100 °C, se añadieron 40 ml de tolueno y 100 ml de agua, y se agitó durante 10 minutos. Por separado, se extrajo la fase acuosa con 40 ml de tolueno dos veces. Se combinó la fase orgánica y se lavó secuencialmente con 40 ml de ácido clorhídrico 1 N, 40 ml de bicarbonato de sodio saturado y 40 ml de salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración, se obtuvo una sustancia oleosa (31,5 g). El espectro de masas mostró un máximo de iones moleculares en donde [M + 1] es 704, La pureza mediante HPLC es del 79,5 %.

55 Ejemplo 8: Preparación de alcohol 3-(7-ciano-5-((*R*)-2-(((*R*)-1-feniletil)(2-(2-(trifluoroetoxi)fenoxi)etil)amino)propil)-1-*H*-indolil)propílico (compuesto I, en donde R es H)

60 Se disolvieron 20,0 g (0,028 mol) de sólido blanco obtenido en el Ejemplo 4 en 100 ml de metanol, y se añadió solución de NaOH para ajustar el valor de pH a 13. La reacción se realizó durante media hora. Posteriormente, se usaron 100 ml de acetato de etilo para extraer 3 veces. Se lavó la fase orgánica con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera saturada. Tras el secado sobre sulfato de magnesio y la concentración, se obtuvo una sustancia oleosa (9,8 g) en forma de alcohol 3-(7-ciano-5-((*R*)-2-(((*R*)-1-feniletilamino)propil)-1-*H*-indolil)propílico (compuesto II, en donde R es H). Se añadió la sustancia oleosa al reactor, y luego se añadieron 16,7 g (0,056 mol) de compuesto IV,
65 9,0 g (0,028 mol) de bromuro de tetrabutilamonio, 10,8 g (0,084 mol) de diisopropiletilamina y 15 ml de *N*-metilpirrolidona con agitación, se calentó la mezcla de reacción hasta 120 °C y se hizo reaccionar durante 40 h.

Después de enfriar hasta 100 °C, se añadieron 40 ml de tolueno y 100 ml de agua, y se agitó durante 10 minutos. Por separado, se extrajo la fase acuosa con 40 ml de tolueno dos veces. Se combinó la fase orgánica y se lavó secuencialmente con 40 ml de ácido clorhídrico 1 N, 40 ml de bicarbonato de sodio saturado y 40 ml de salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración, el concentrado pasó por

5

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 0,8 (3H, s), 1,2-1,3 (3H, m), 2,0-2,1 (2H, m), 2,2-2,3 (2H, m), 2,8-3,0 (4H, m), 3,3 (2H, s), 3,4-3,6 (2H, m), 3,6-3,7 (2H, s), 3,9-4,1 (3H, m), 4,3 (2H, s), 4,5-4,6 (2H, m), 6,7 (2H, s), 6,9-7,1 (1H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,4 (7H, m).

10

Ejemplo 9: Preparación de sal de ácido maleico de 3-(5-((*R*)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)etilamino)propil)-7-H-ciano-1-indolil)propil-4-fluorobenzoato (compuesto V, en donde R es 4-fluorobenzóilo)

15

Se disolvieron 32,3 g de sustancia oleosa obtenida en el Ejemplo 6 en 320 ml de metanol y se añadieron 6,5 g de Pd-C. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción bajo H₂ a 1 presión atmosférica a 65 °C durante 4 h. Se filtró y se concentró, se añadieron 100 ml de agua, y se extrajo con 100 ml de acetato de etilo durante 3 veces. Se combinó la fase orgánica y se lavó con 100 ml de salmuera saturada durante 1 vez, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró. Luego, se disolvió el concentrado en 60 ml de tetrahidrofurano, en el que se añadieron 120 ml de éter isopropílico y 3,16 g (0,027 mol) de ácido maleico. Se calentó la solución a reflujo durante 10 minutos y luego se enfrió de manera natural hasta la temperatura ambiente. Posteriormente, se enfrió hasta 0-10 °C para la cristalización, se añadieron 180 ml más de éter isopropílico para continuar con la cristalización durante 2 h. Se filtró y se secó, obteniéndose un sólido blanco (16,0 g). Mediante el cálculo partiendo del compuesto II, el rendimiento de las dos etapas es del 71,9 %. El espectro de masas mostró un máximo de iones moleculares en donde [M + 1] es 600. La pureza mediante HPLC es del 98,0 % y el valor de e.e. es del 99,5 %.

20

25

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 1,1-1,2 (3H, d), 2,0-2,1 (2H, m), 2,5-2,6 (1H, dd), 2,8-2,9 (2H, t), 2,96-3,0 (1H, dd), 3,3-3,5 (3H, m), 3,5-3,7 (4H, m), 4,2-4,3 (2H, t), 4,3-4,4 (2H, t), 4,6-4,7 (2H, m), 4,8-5,2 (1H, m), 6,9-7,2 (6H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 8,0-8,1 (2H, m).

30

Ejemplo 10: Preparación del compuesto (VI)

Se disolvieron 16,0 g (0,0244 mol) de sólido obtenido en el Ejemplo 9 en 200 ml de DMSO, se añadieron 24,0 ml de NaOH a 5 mol/l, y luego se vertieron lentamente 14,0 g de peróxido de hidrógeno al 30 % a 18 ~ 20 °C. La mezcla de reacción se hizo reaccionar a 25 ~ 30 °C durante 4 h. Se añadieron 200 ml de agua, y se extrajo con 100 ml de acetato de etilo 3 veces. Se combinó la fase orgánica, en la que se añadieron 60 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l, y se agitó durante 15 min. Por separado, se extrajo además la fase orgánica con 30 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l 2 veces. Se combinó la fase acuosa y luego se añadió solución saturada de carbonato de sodio para ajustar el valor de pH a 9 ~ 10. Se extrajo con 100 ml de acetato de etilo 3 veces, y la fase orgánica se combinó y lavó con 30 ml de solución acuosa saturada de NaCl 1 vez, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración, el concentrado se disolvió además en acetato de etilo, se enfrió de manera natural hasta la cristalización, se filtró y se secó, obteniéndose un sólido blanco (10,0 g). El espectro de masas mostró un máximo de iones moleculares en donde [M + 1] es 496, el rendimiento es del 82,8 %, y la pureza mediante HPLC es del 99,0 %.

35

40

45

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 0,9-1,0 (3H, d), 1,5-1,6 (1H, s), 1,6-1,7 (2H, m), 2,3-2,4 (1H, t), 2,6-2,7 (1H, dd), 2,8-3,0 (5H, m), 3,2-3,2 (2H, m), 3,3-3,4 (2H, m), 3,4-3,5 (2H, t), 4,0-4,1 (2H, t), 4,2-4,3 (1H, s a), 4,6-4,8 (2H, t), 6,9-7,15 (6H, m), 7,2-7,3 (1H, s a), 7,5-7,6 (1H, s).

50

Ejemplo comparativo: Preparación del compuesto (4) en la vía de la patente CN101993406

Se disolvieron 82,0 g de compuesto (III) del Ejemplo 2 en 600 ml de metanol, y se añadieron 56 ml de HCl a 3 mol/l con agitación. Tras agitar uniformemente, se añadieron 14,0 g (7,0 %) de Pd-C a una presión atmosférica de 2 a 10. La reacción se realiza a 40-80 °C. Una vez terminada la reacción, se eliminó el Pd-C mediante filtración. Después de la concentración, se disolvió el concentrado en 300 ml de diclorometano. Se añadió agua y se extrajo, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar y concentrar, se obtuvieron 65 g de sustancia oleosa. Se calentó la sustancia oleosa y se disolvió en 180 ml de acetona, en la que se vertió una solución acuosa de ácido L-tartárico [25,3 g + 90 g de agua] a 40 °C. Tras el vertido, se calentó la mezcla y se disolvió a reflujo, y luego se enfrió de manera natural a 15 °C y se agitó durante 2 h. Se filtró el sólido y se disolvió con acetona/agua (170 ml:170 ml) a reflujo, y se enfrió hasta 30 °C para cristalizar durante 3 h. Después, se filtró el sólido y se disolvió con acetona/agua (140 ml:140 ml) a reflujo, y se enfrió hasta 30 °C para cristalizar durante 3 h. Después, se filtró el sólido y se disolvió con acetona/agua (140 ml:140 ml) a reflujo, y se enfrió hasta 30 °C para cristalizar durante 3 h. Después, se filtró el sólido y se secó, obteniéndose 30,0 de sólido (33,4 %), siendo el valor de e.e. del 93,9 %.

55

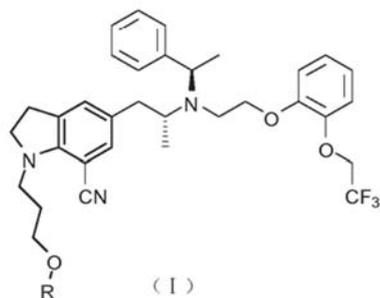
60

65

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 1,0-1,2 (3H, d), 2,0-2,2 (2H, m), 2,6-2,8 (2H, m), 2,9-3,0 (3H, m), 3,2-3,4 (2H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,5-3,6 (2H, t), 3,6-3,7 (2H, m), 3,9-4,0 (2H, t), 4,3-4,4 (2H, t), 6,9-7,1 (2H, m), 7,2-7,4 (2H, m), 7,9-8,1 (2H, m).

REIVINDICACIONES

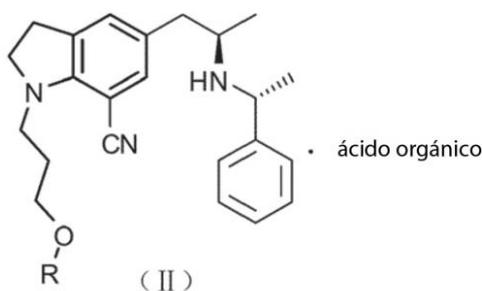
1. Un compuesto como el representado por la fórmula (I), y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5 en donde, R es H, formilo, acilo alifático, formilo aromático sustituido o no sustituido, tetrahidropiraniolo o trialquilsilicilo.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es 4-fluorobenzilo.

3. Un compuesto intermedio para sintetizar el compuesto (I) de la reivindicación 1, representado por la fórmula estructural (II),

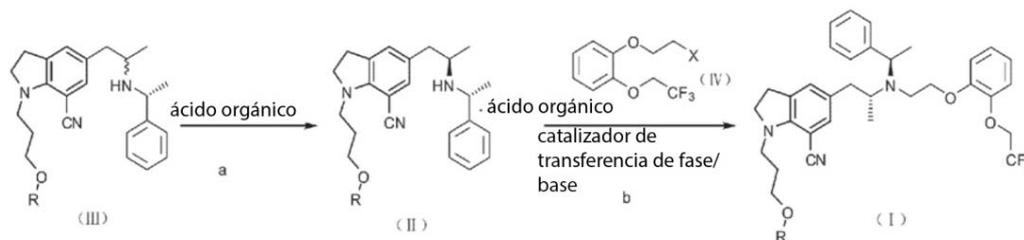


15 en donde R es H, formilo, acilo alifático, formilo aromático sustituido o no sustituido, tetrahidropiraniolo o trialquilsilicilo, y el ácido orgánico es el ácido L-dibenzoil-tartárico, ácido L-láctico, ácido L-málico, ácido R-alcanforsulfónico, ácido S-mandélico, N-carbobenzoxi-L-fenilalanina, ácido L-tartárico, preferentemente, ácido R-alcanforsulfónico o ácido L-tartárico.

4. Un método de preparación del compuesto (I) y una sal del mismo de la reivindicación 1, en donde:

25 a) el compuesto (III) se hace reaccionar con un ácido orgánico en un disolvente orgánico para producir el compuesto (II),

b) el compuesto (II) y el compuesto (IV) se hacen reaccionar en presencia de catalizador de transferencia de fase y base, y en presencia o ausencia de un disolvente orgánico, para producir el compuesto (I).



30 en donde X se selecciona entre Cl, Br, I y OSO₂Me.

35 5. El método de la reivindicación 4, en donde el ácido orgánico de la etapa a) es ácido L-dibenzoil-tartárico, ácido L-láctico, ácido L-málico, ácido R-alcanforsulfónico, ácido S-mandélico, N-carbobenzoxi-L-fenilalanina, ácido L-tartárico, preferentemente, ácido R-alcanforsulfónico o ácido L-tartárico.

6. El método de la reivindicación 4, en donde el disolvente orgánico de la etapa a) es un solo disolvente orgánico seleccionado entre diclorometano, acetona, butanona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, éter terciario de metilo, éter isopropílico, preferentemente, acetona o butanona; y la temperatura de reacción es de 0~80 °C.

5 7. El método de la reivindicación 4, en donde el disolvente orgánico de la etapa b) puede seleccionarse entre acetonitrilo, tolueno, xileno, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, preferentemente, *N*-metilpirrolidona, o en ausencia de un disolvente orgánico.

10 8. El método de la reivindicación 4, en donde el catalizador de transferencia de fase de la etapa b) se selecciona entre sal de amonio cuaternario o éter corona, y la cantidad de catalizador es 0,1-2,0 veces el peso molar del compuesto (II) con el que se hace reaccionar el catalizador.

15 9. El método de la reivindicación 8, en donde el catalizador de transferencia de fase de la etapa b) se selecciona entre bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, 18-corona-6, 15-corona-5, preferentemente, bromuro de tetrabutilamonio o 18-corona-6.

20 10. El método de la reivindicación 4, en donde la base de la etapa b) es una base inorgánica o una base orgánica, en donde la base inorgánica se selecciona entre hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, preferentemente, carbonato de sodio; la base orgánica se selecciona entre diisopropiletilamina, trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, preferentemente, diisopropiletilamina.

25 11. Un método de preparación de silodosina, es decir, de compuesto (VI) a partir del compuesto (I) de la reivindicación 1, en donde el método tiene las dos siguientes etapas:

1) el compuesto (I) se hidrogena para eliminar el bencilo en presencia de catalizador de Pd-C, y se salifica con ácido maleico para producir el compuesto (V);

30 2) tras la hidrólisis, el compuesto (V) se convierte en el compuesto (VI).

