

0961-WO-PCT

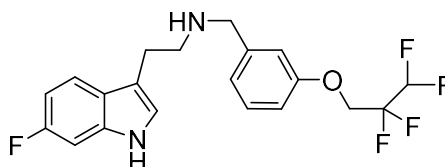
"UN PROCESO PARA LA FABRICACIÓN DE IDALOPIRDINA"CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la preparación de *N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, nombre de la INN = Idalopirdine (idalopirdina), y sales farmacéuticamente aceptables de esta.

TÉCNICA ANTERIOR

La *N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina es un antagonista del receptor 5-HT₆ selectivo y potente que se encuentra en la actualidad en fase de desarrollo clínico. Su estructura química se representa a continuación como el Compuesto (I).

15



Compuesto (I)

En la Patente de EE. UU. N.º 7.157.488 ("la patente '488") se describe la síntesis de la *N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil)-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, su uso para el tratamiento de trastornos tales como trastornos disfuncionales cognitivos y composiciones farmacéuticas que

20

0961-WO-PCT

comprenden esta sustancia. La patente '488 describe además la preparación de la sal monoclóridrato correspondiente.

Aunque se consigan preparar pequeñas cantidades de material mediante los métodos sintéticos descritos en la
5 referencia identificada anteriormente, estos métodos presentan diversos problemas relativos a su seguridad, unos rendimientos bajos o procesos que no se pueden adaptar para la síntesis a gran escala.

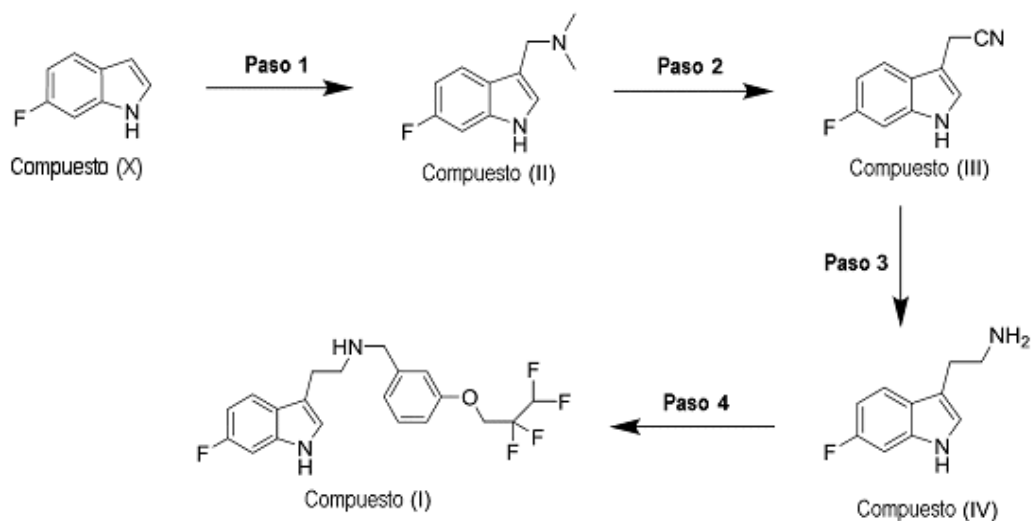
En la Solicitud de patente internacional
10 N.ºWO2011/076212 se describe un método de fabricación útil para producir cantidades de kilogramos de material para su uso preclínico, clínico y comercial.

El método de fabricación que se describe en el documento WO2011/076212 parte de 6-fluoroindol
15 comercializado y se resume en el Esquema A.

Esquema A

0961-WO-PCT

5

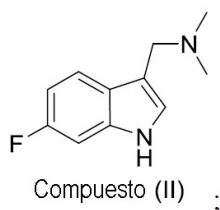


10

Este método de fabricación comprende los siguientes pasos:

15

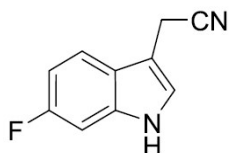
1) hacer reaccionar 6-fluoroindol con una especie de ión iminio generada *in-situ* a partir de formaldehído y dimetilamina en presencia de una solución acuosa ácida para producir el Compuesto (II)



20

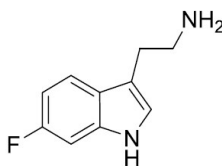
2) hacer reaccionar el Compuesto (II) con KCN en presencia de DMF-agua para producir el Compuesto (III);

0961-WO-PCT



Compuesto (III) ;

3) hidrogenar el Compuesto (III) en presencia de NH_3 utilizando níquel Raney (RaNi) para producir el Compuesto (IV) ;



Compuesto (IV) ;

4) y hacer reaccionar el Compuesto (IV) con 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzaldehído (Compuesto (IX)) en presencia de un disolvente y a continuación se añade un agente reductor.

La hidrogenación de (6-fluoro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (Compuesto (III)) para obtener 2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etilamina (Compuesto (IV)) descrita en el documento WO2011/076212 comprende más específicamente los siguientes pasos:

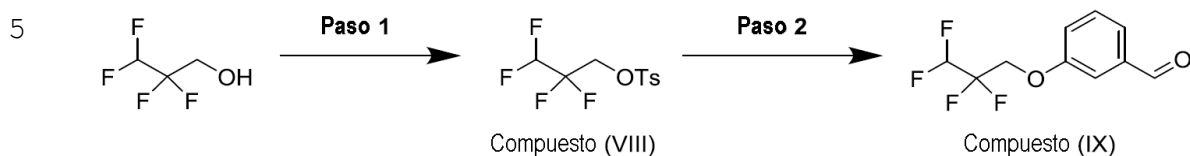
(a) mezclar (6-fluoro-1H-indol-3-il)acetonitrilo, amoníaco acuoso y catalizador de RaNi en un disolvente alcohólico; y

0961-WO-PCT

(b) hidrogenar la mezcla con H_2 .

La síntesis del Compuesto (IX) se puede llevar a cabo de forma conveniente tal como se ilustra en el Esquema B.

Esquema B



La síntesis del Compuesto (IX) comprende los siguientes pasos:

10 1) someter el 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol a tosilación para obtener el Compuesto (VIII);

2) y hacer reaccionar el Compuesto (VIII) en una reacción de desplazamiento con 3-hidroxibenzaldehído en presencia de una base para obtener el Compuesto (IX).

15 El documento WO2011/076212 describe además el L-(+)-bitartrato de 2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etilamina (la sal 1:1 de 2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etilamina y el ácido L-(+)-tartárico) así como también un proceso para purificar la 2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etilamina que comprende los

20 siguientes pasos:

(a) disolver la 2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etilamina en metanol;

0961-WO-PCT

(b) añadir una solución de ácido L-(+)-tartárico en metanol; y

(c) separar por filtración el precipitado salino del ácido tartárico.

5 Sin embargo, el uso de níquel Raney en una producción industrial es problemático ya que se inflama fácilmente si se seca durante su almacenamiento, uso o como desecho. Por tanto, es deseable disponer de un método rentable y selectivo para la síntesis de *N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilaminaque
10 evite el uso de níquel Raney sin ninguna pérdida significativa en el rendimiento. Se ha descubierto un método de este tipo, el cual se describe en esta solicitud de patente.

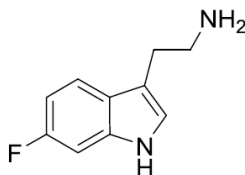
15 Una ruta sintética para el material de partida 6-fluoroindol (Compuesto (X)) es a través de la síntesis de indoles de Leimgruber-Batcho. Sin embargo, según se reportó previamente (Gillmore, A. T. *et al.*, *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, 16, 1897-1904; Boini, S. *et al.*, *Org. Proc. Res.*
20 *Dev.* **2006**, 10, 1205-1211), el aislamiento y el manejo del intermedio enamínico, p. ej., Compuesto (XII), suele ser problemático debido a su inestabilidad térmica. Por tanto,

0961-WO-PCT

en la presente se ha desarrollado y se describe una síntesis de indoles de Leimgruber-Batcho modificada.

COMPENDIO DE LA INVENCION

En una realización de la invención se describe un
5 proceso para preparar el Compuesto (IV)



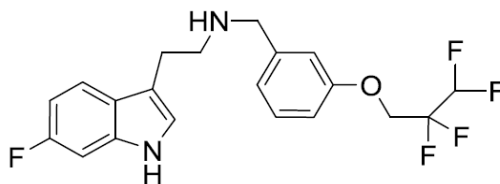
Compuesto (IV)

10 que comprende los siguientes pasos:

(a) mezclar el Compuesto (III), (6-fluoro-1*H*-indol-3-il)acetonitrilo, NH_3 en agua y un catalizador de níquel soportado en un disolvente; y

(b) hidrogenar la mezcla con hidrógeno.

15 En otra realización de la invención se describe un proceso para preparar el Compuesto (I)



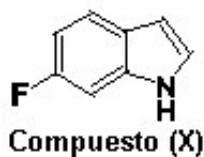
Compuesto (I)

20

que comprende los pasos mencionados anteriormente del proceso para preparar el Compuesto (IV).

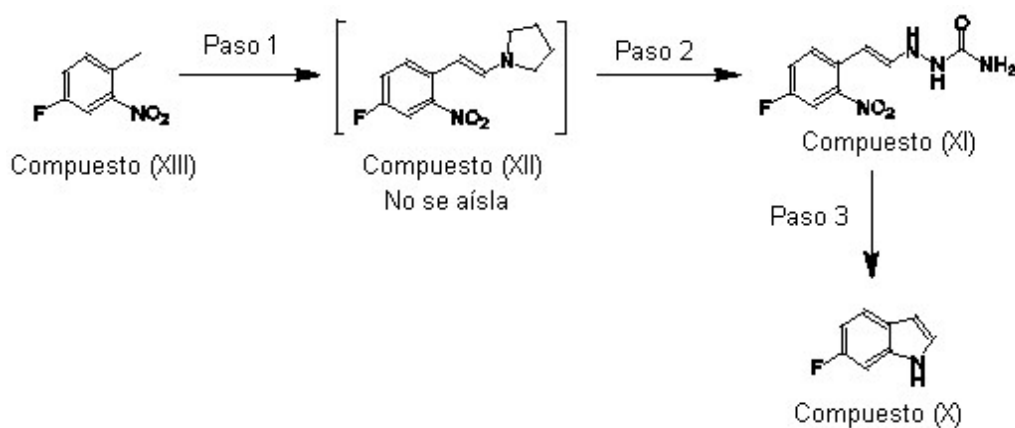
0961-WO-PCT

En otra realización de la invención se describe un proceso para preparar el Compuesto (X)



mediante una síntesis de indoles de Leimgruber-Batcho modificada. Esta nueva ruta sintética del Compuesto (X) evita la necesidad de aislar el Compuesto (XII) tal como se ilustra en el Esquema C:

Esquema C



La síntesis del Compuesto (X) comprende los siguientes pasos:

(a) hacer reaccionar el Compuesto (XIII) con pirrolidina y un acetal de DMF en un disolvente y subsecuentemente tratar la mezcla obtenida con clorhidrato de semicarbazida para obtener el Compuesto (XI) sólido,

0961-WO-PCT

(b) someter el Compuesto (XI) a un paso de reducción con un catalizador y un reductor para obtener el Compuesto (X).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 Las siguientes son definiciones de diversas abreviaturas tal como se utilizan a lo largo de la descripción y las reivindicaciones:

"DEM" es dietoximetano.

"DMF" es *N,N*-dimetilformamida.

10 "MeOH" es metanol.

"THF" es tetrahidrofurano.

"TCE" es 2,2,2-tricloroetanol.

"i-PrOH" es 2-propanol (alcohol isopropílico).

"OTs" es *p*-toluenosulfonato.

15 "RaNi"/"níquel Raney" es un catalizador de níquel activado que está opcionalmente dopado con otro metal y que se comercializa con tamaños de partícula y formas diferentes.

"Fuente de cianuro" es KCN, NaCN u otros agentes que
20 liberan el anión CN⁻.

"ac." es acuoso.

"DI" es destilada o ultrapura.

"TA" es temperatura ambiente.

0961-WO-PCT

"aprox." es aproximadamente.

"min" es minutos.

"h" es horas.

"eq." es equivalentes.

5 "g" es gramos.

"mL" es mililitro.

"L" es litro.

"kg" es kilogramo.

"M" es molar.

10 "p/p" es peso por peso.

"v/v" es volumen por volumen.

"HPLC" es cromatografía líquida de alta presión.

"LC-MS" es cromatografía líquida-espectrometría de masas.

15 "Pd/C" es paladio sobre carbón activo.

"Pt/C" es paladio sobre carbón activo.

"Rh/C" es rodio sobre carbón activo.

"Rh/Alúmina" es rodio sobre óxido de aluminio.

20 "Ni/Sílice-alúmina" es níquel sobre unamezcla de óxido de silicio y óxido de aluminio.

"PRICATTM" es la marca comercial para una serie de catalizadores de níquel soportado sobre sílice con/sin

0961-WO-PCT

promotores añadidos, de Johnson Matthey Process Technologies.

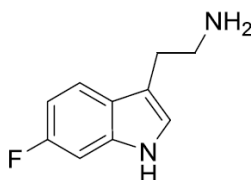
"NMP" es *N*-metilpirrolidinona.

"DMF-DMA" es acetal dimetílico de *N,N*-dimetilformamida.

5 "EDG" es etilenglicol.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la expresión "catalizador de níquel" se refiere a catalizadores que comprenden níquel u óxidos de níquel o mezclas de estos.

10 En una realización de la invención se describe un proceso para preparar el Compuesto (IV)



15

Compuesto (IV)

que comprende los siguientes pasos:

(a) mezclar (6-fluoro-1*H*-indol-3-il)acetonitrilo, NH₃ en agua y un catalizador de níquel soportado en un disolvente; y

20 (b) hidrogenar la mezcla con hidrógeno.

En una primera realización particular, el disolvente es un disolvente alcohólico.

0961-WO-PCT

En una segunda realización particular, el catalizador de níquel está soportado sobre sílice o alúmina.

En una tercera realización particular de cualquiera de las realizaciones precedentes, el catalizador de níquel
5 soportado se selecciona del grupo que comprende PRICAT 55/5P y PRICAT 62/15P.

En una cuarta realización particular de cualquiera de las realizaciones precedentes, el disolvente alcohólico es metanol, etanol o 2-propanol.

10 En una quinta realización particular de cualquiera de las realizaciones precedentes, la hidrogenación se lleva a cabo a una presión de aprox. 2 a aprox. 10 bar, más en particular de aprox. 2 a aprox. 6 bar y aún más en particular de aprox. 2 a aprox. 4 bar.

15 En una sexta realización particular de cualquiera de las realizaciones precedentes, la hidrogenación se realiza a una temperatura comprendida entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 70 °C, más en particular entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 60 °C.

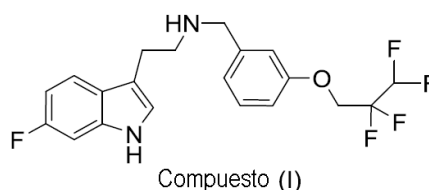
20 En una séptima realización particular de cualquiera de las realizaciones precedentes, la hidrogenación se realiza con una carga comprendida entre aproximadamente un 8% y

0961-WO-PCT

aproximadamente un 31% (p/p) de catalizador de níquel soportado respecto al (6-fluoro-1*H*-indol-3-il)acetonitrilo.

En otra realización de la invención se describe un proceso para preparar el Compuesto (I)

5



que comprende los pasos de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente del proceso para preparar el Compuesto (IV).

10

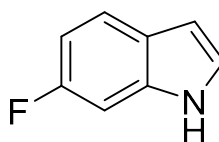
En una realización particular, el Compuesto (IV) se hace reaccionar con el Compuesto (IX) en un disolvente y después se reduce para obtener el Compuesto (I).

En una realización más particular, se utiliza borohidruro de sodio como agente reductor para reducir el Compuesto I.

15

En otra realización de la invención se describe un proceso para preparar el Compuesto (X)

20



Compuesto (X)

que comprende los siguientes pasos:

0961-WO-PCT

(c) hacer reaccionar el Compuesto (XIII) con pirrolidina y un acetal de DMF en un disolvente y subsecuentemente tratar la mezcla obtenida con clorhidrato de semicarbazida para obtener el Compuesto (XI) sólido,

(d) someter el Compuesto (XI) a un paso de reducción con un catalizador y un reductor para obtener el Compuesto (X).

En una realización particular, el Compuesto (XIII) se hace reaccionar en DMF o NMP como disolvente.

En una realización más particular, el Compuesto (XIII) se convierte en el Compuesto (XI) utilizando DMF-DMA.

En una realización particular, el Compuesto (XI) se reduce al Compuesto (X) utilizando níquel Raney o paladio sobre carbón activo como catalizador.

En una realización más particular, el Compuesto (XI) se reduce al Compuesto (X) utilizando hidrazina o hidrógeno como reductor.

El Compuesto (I) forma sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con una amplia variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos, e incluyen las sales fisiológicamente aceptables que se suelen utilizar en la química farmacéutica. Las sales de este tipo también forman

0961-WO-PCT

parte de esta invención. Las sales de este tipo también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Berge, S. M. *et al.*, *J. Pharm.Sci.* **1977**, 66, 1-19, con las que estará familiarizado un experto en la técnica. Los

5 ácidos inorgánicos típicos empleados para formar las sales de este tipo incluyen el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico y similares. También se pueden utilizar las sales derivadas de ácidos orgánicos, tales

10 como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos e hidroxialcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos aromáticos y alifáticos. Las sales farmacéuticamente aceptables de este tipo incluyen, por

15 tanto, sales de cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, isobutirato, fenilbutirato, a-hidroxibutirato, butino-1,4-

20 dicarboxilato, hexino-1, 4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato, heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato,

0961-WO-PCT

isonicotinato, oxalato, ftalato, tereftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato, bencenosulfonato, p-bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato, 5 etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1,5-sulfonato, p-toluenosulfonato, xilenosulfonato, tartrato y similares.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

10 **Parte experimental general**

A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevan a cabo en atmósfera de nitrógeno. Las reacciones se monitorizaron mediante LC-MS. Todos los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales y se 15 utilizaron sin purificación adicional. Los espectros de RMN se registraron a 500 o 600 MHz (¹H-RMN) y se calibraron respecto al pico de disolvente residual. Se utilizaron las siguientes abreviaturas en los datos de RMN: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete. Las constantes de 20 acoplamiento se redondearon al 0.5 Hz más próximo.

Método de LC-MS:

Columna Acquity UPLC BEH C18, 1.7 µm; 2.1 x 50 mm, que operaba a 60 °C con un flujo de 1.2 mL/min de un gradiente

0961-WO-PCT

binario que consistía en agua + 0.1% de ácido fórmico (A), y acetonitrilo + 5% de agua + 0.1% de ácido fórmico (B). Detección UV a 254 nm.

Método de HPLC:

5 Columna Xterra RP18 (100 mm x 4.6 mm, 3.5 μ m), fase móvil: carbonato de amonio 10 mM (pH 8.5)/acetonitrilo, de 86/14 a 14/86 (v/v, %), tasa de flujo: 2 mL/min, temperatura de la columna: aproximadamente 45 °C, detección: UV a 280 nm.

10 **Lista de compuestos:**

(I): N-(2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-etil-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina

(II): (6-Fluoro-1*H*-indol-3-ilmetil)dimetilamina

(III): 2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-il)acetonitrilo

15 (IV): 2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-il)etilamina

(V): L-(+)-Bitartrato de 2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etilamina

(VI): 2-(1*H*-Indol-3-il)etilamina

(VII): Bis(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil)amina

20 (VIII): *p*-Toluenosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo

(IX): 3-(2,2,3,3-Tetrafluoropropoxi)benzaldehído

(X): 6-Fluoroindol

0961-WO-PCT

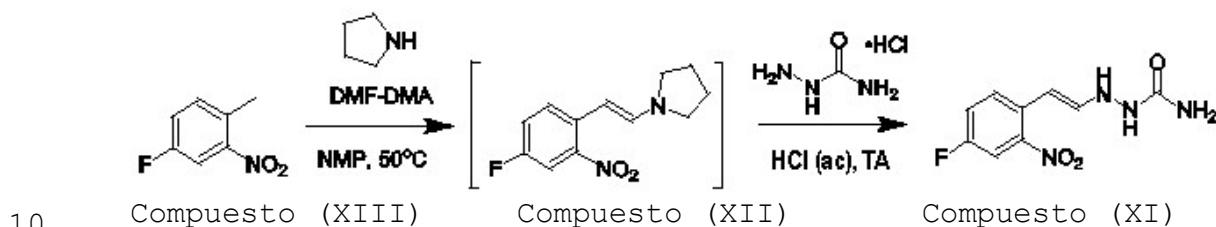
(XI): (E)-2-(4-fluoro-2-nitroestiril)hidrazin-1-carboxamida

(XII): (E)-1-(4-fluoro-2-nitroestiril)pirrolidina

(XIII): 4-fluoro-1-metil-2-nitrobenceno

5 Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto (XI)

Esquema I



Se disuelve el compuesto (XIII) (5.0 g, 32.2 mmol) en NMP (10 mL). Se añaden DMF-DMA (4.8 g, 40.3 mmol) y pirrolidina (3.0 g, 42.0 mmol), y la reacción se calienta hasta 50 °C y se agita durante 18 h. A continuación, la solución resultante se añade a una solución agitada y caliente a 50 °C de clorhidrato de semicarbazida (4.7 g, 41.9 mmol) y HCl ac. (36% p/p, 2 mL) en agua (40 mL) y se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se enfría hasta 20 °C y el sólido naranja formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca al vacío a 50 °C durante 18 h para obtener el Compuesto (XI) (6.4 g, 83%) con una pureza >95% según el análisis por ¹H RMN.

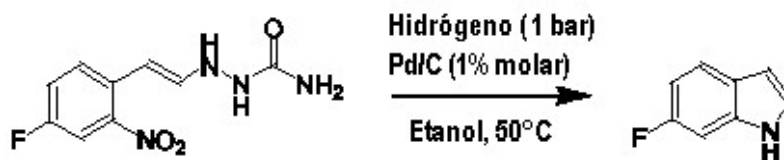
15

20

Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto (X)

0961-WO-PCT

Esquema II



5

Compuesto (XI)

Compuesto (X)

Una mezcla del Compuesto (XI) (7.50 g, 31.2 mmol) y paladio sobre carbón activo (concentración de paladio del 5%, Johnson Matthey de tipo 338, 59.4% p/p de agua) (1.64 g, 0.312 mmol) en etanol (75 mL) se hidrogenó a 50 °C y 1.2 bar de hidrógeno durante 3 h.

La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo sólido se calentó con etanol (50 mL) a 50 °C para obtener una solución homogénea. A continuación se añadió agua (50 mL) gota a gota a 50 °C con agitación vigorosa. La mezcla resultante se concentró en el evaporador rotatorio al vacío a 40 °C hasta la mitad de su volumen. La suspensión resultante se filtró, y el precipitado se lavó con agua y se secó al vacío a 40 °C para obtener el Compuesto (X) (3.58 g, 85%) como un sólido blanquecino con una pureza UV del 100% según el análisis por LC-MS.

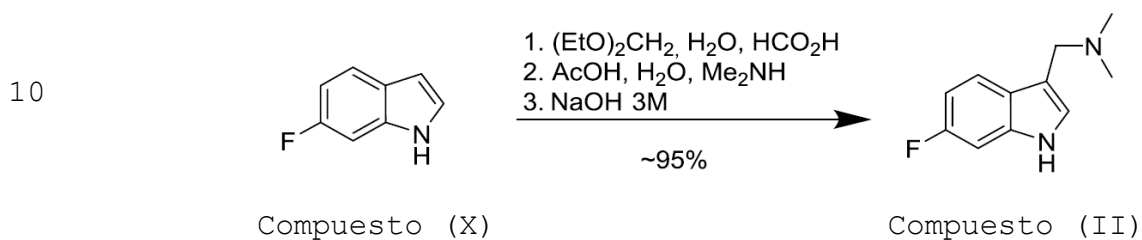
Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto (II)

0961-WO-PCT

Los detalles sobre la síntesis del Compuesto (II) a partir de 6-fluoroindol comercializado se proporcionan más adelante. El procedimiento descrito en el Esquema III emplea dietoximetano y dimetilamina para generar la

5 "especie de ión imonio". También se proporciona más adelante un procedimiento alternativo en el que se utiliza formaldehído en vez de dietoximetano.

Esquema III



Procedimiento en el que se utiliza dietoximetano

En el reactor A se introdujeron dietoximetano (DEM)

15 (65 mL, 0.52 mol), agua (50 mL) y ácido fórmico (39 mL, 1.02 mol). La mezcla se calentó a aprox. 80 °C (reflujo) durante aprox. 2 h y después se enfrió hasta aprox. 20 °C. En el reactor B se introdujeron 6-fluoroindol (50 g, 0.37 mol) y ácido acético al 80% (66 mL, 1.17 mol). La

20 suspensión se enfrió hasta 2-5 °C. Se añadió dimetilamina ac. al 40% (103 mL, 2.04 mol) gota a gota al reactor B manteniendo la temperatura por debajo de aprox. 15 °C. La

0961-WO-PCT

mezcla de reacción se agitó durante aprox. 20 min y al mismo tiempo se ajustó la temperatura hasta 2-4 °C.

La mezcla del reactor A (DEM, agua, ácido fórmico, formaldehído y etanol a aproximadamente 20 °C) se añadió
5 gota a gota al reactor B mientras se mantenía la temperatura a 2-8 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min más a 2-8 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta aprox. 40 °C durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se agitó a aprox. 40 °C durante
10 una 1 h más. La mezcla de reacción se enfrió hasta aprox. 20 °C.

En el reactor C se introdujo NaOH ac. (800 mL, 2.40 mol, 3 M) y la solución se enfrió hasta aproximadamente 10 °C. La mezcla de reacción del reactor B
15 se añadió gota a gota a la solución de NaOH en el reactor C mientras se mantenía la temperatura a 10-15 °C (pH > 14). La suspensión se agitó durante 40 min a 5-20 °C (pH >14). El producto se recogió por filtración y la masa retenida en el filtro se lavó dos veces con agua (2 x 250 mL). El
20 producto se secó a aprox. 60 °C al vacío durante 16 h para obtener el Compuesto (II) (67.6 g, 95%) con una pureza UV del 98% en el análisis por HPLC.

Procedimiento en el que se utiliza formaldehído:

0961-WO-PCT

En un reactor de 250 L se introdujo dimetilamina acuosa a aprox. el 40% (35.7 kg, 317 mol) a aprox. 17 °C en una atmósfera inerte. La mezcla se enfrió hasta aprox. 4.5 °C y se añadió ácido acético glacial (43.4 kg, 723 mol) 5 gota a gota en 140 min mientras se mantenía la temperatura a aprox. 15 °C. Tras agitar durante 20 min a aproximadamente 3 °C, se añadió formaldehído acuoso al 37% (25.9 kg, 319 mol) lentamente en aproximadamente 20 min mientras se mantenía la temperatura entre aprox. 0 °C y 10 aprox. 10 °C. Se añadió 6-fluoroindol (39.2 kg, 290 mol). La reacción fue exotérmica y alcanzó una temperatura final de aprox. 40 °C, y después se enfrió hasta aprox. 20 °C. La solución de reacción se añadió lentamente a un reactor de 650 L reactor en el que se había introducido previamente 15 NaOH ac. (3 M) a lo largo de un periodo de 40 min. La suspensión formada se agitó durante aprox. 40 min mientras se mantenía la temperatura entre 5 y 20 °C. El filtrado se filtró de la solución, se lavó con agua sobre el filtro y se secó a aprox. 50 °C para obtener el Compuesto (II) (45.4 20 kg, 81%).

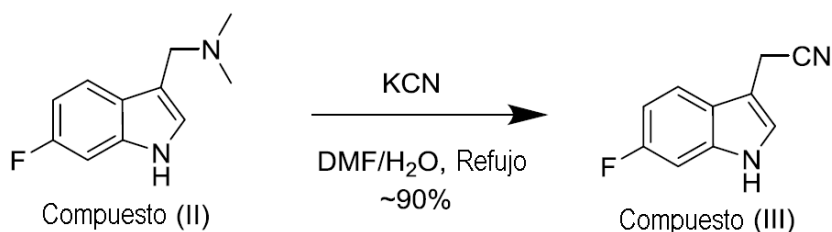
0961-WO-PCT

Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto (III)

Más adelante se proporciona una síntesis detallada del Compuesto (III) a partir del Compuesto (II) en el Esquema IV.

5

Esquema IV



10

Procedimiento en pasos:

Se introdujeron (6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)dimetilamina (II) (65 g, 0.338 mol), KCN (31 g, 0.476 mol), DMF (195 mL) y agua (104 mL) en el reactor. La mezcla de reacción se calentó hasta 100-105 °C (reflujo fuerte) durante aproximadamente 5-8 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20-25 °C. Se introdujeron agua (780 mL) y tolueno (435 mL) en el reactor y la mezcla se agitó vigorosamente durante >2 h. Se separaron la capa acuosa y orgánica. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5% (6 x 260 mL), HCl ac. (260 mL, 2 M), NaHCO₃ al 5% (260 mL) y NaCl al 5% (260 mL), respectivamente. La capa orgánica se filtró y se concentró a sequedad. Se añadió MeOH (260 mL) y la solución se concentró a sequedad para

20

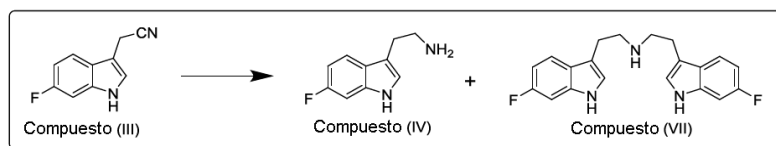
0961-WO-PCT

obtener el Compuesto (III) como un aceite de color café (53.0 g, 90%) con una pureza UV del 95% según el análisis por HPLC.

Ejemplo 5: Estudio de catalizadores de paladio:

5 A una solución del Compuesto (III) (200 mg, 1.15 mmol) en EtOH (2.0 mL) se añadió un aditivo y un catalizador de Pd/C a TA. La mezcla se hidrogenó a 4 bar a la temperatura especificada durante el tiempo especificado. La mezcla de reacción se analizó directamente mediante LC-MS. Los
10 resultados se enumeran en la Tabla 1.

0961-WO-PCT



5	Cataliza dor de Pd/C ²	% de cat . ⁴	Temp./ °C	Tiempo /h	Aditivo	III / % ³	VII / % ³	IV / % ³
	A102023- 5	5	70	20	5 eq. de CHCl ₃	5	9	70
10	A102023- 5	5	70	2.5	5 eq. de H ₂ SO ₄	0	28	56
	A102023- 5	5	60	20	5 eq. de NH ₃ en MeOH (7 M)	0	22	2
15	A102023- 5	2	70	24	1 eq. de ac. HCl (12 M)	10	14	49
	A102023- 5	2	50	24	5 eq. de CHCl ₃	28	10	53
	A102023- 5	2	70	48	Ninguno	2	20	1
20	A102023- 5	2	70	1	MsOH	0	30	31
	A102023- 5	2	100	48	5 eq. de CHCl ₃	0	44	8

0961-WO-PCT

5	A102023-5	2	70	48	5 eq. de ac. HCl (12 M)	10	13	36
	A102023-5	2	70	48	Ac ₂ O	ND	ND	32
	A102023-5	2	70	1	5 eq. de CHCl ₃ , 5 eq. de DMF-DMA	43	8	38
	A102023-5	2	70	48	Boc ₂ O	0	ND	24
10	A102023-5	2	70	48	5 eq. de HCl	ND	ND	10
	A102023-5	2	70	64	5 eq. de CHCl ₃	25	18	39
	A102023-5	5	70	19	5 eq. de CHCl ₃	7	10	64
15	A102023-5	5	70	19	5 eq. de C ₂ Cl ₆	2	2	30
	A102023-5	5	70	19	5 eq. de Cl ₃ CCH ₃	2	2	45
	A102023-5	5	70	19	5 eq. de TCE	2	5	48
20	331	2	70	24	5 eq. de CHCl ₃	62	8	21
	331	2	50	24	5 eq. de	60	6	26

0961-WO-PCT

5

10

15

20

				CHCl ₃			
331	2	70	64	5 eq. de CHCl ₃	60	9	19
338	2	70	24	5 eq. de CHCl ₃	56	11	20
338	2	50	24	5 eq. de CHCl ₃	59	9	26
338	2	70	64	5 eq. de CHCl ₃	74	6	11
394	5	70	20	5 eq. de CHCl ₃	14	14	54
394	5	70	2.5	5 eq. de H ₂ SO ₄	0	20	51
394	5	70	20	5 eq. de Me ₂ CN ₂ CHCl ₃ /MeOH (7/3)	0	25	21
39	5	70	19	5 eq. de Me ₂ CN ₂	5	13	52
A503038-	2	70	24	5 eq. de CHCl ₃	38	13	35
39	5	70	19	5 eq. de TCE	5	13	48
A503038- 5	2	50	24	5 eq. de CHCl ₃	43	10	30
39L	2	70	64	5 eq. de CHCl ₃	52	50	26
424	2	70	64	5 eq. de CHCl ₃	46	13	27

0961-WO-PCT

440	2	70	64	5 eq. de CHCl ₃	36	15	22
-----	---	----	----	-------------------------------	----	----	----

Tabla 1: Estudio de catalizadores de paladio heterogéneos¹

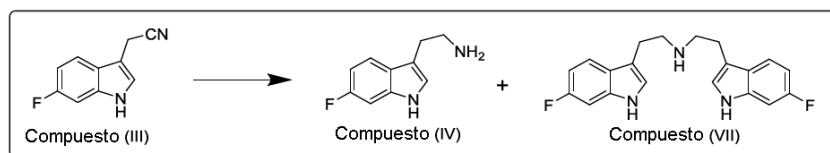
- 5 1. Condiciones de reacción de acuerdo con el método general.
2. Catalizadores obtenidos en Johnson Matthey Process Technology.
3. Porcentaje de área UV en LC-MS.
- 10 4. Carga de catalizador en % molar de catalizador relativo al Compuesto (III).

Ejemplo 6: Estudio de catalizadores homogéneos:

15 A una mezcla sólida del complejo metálico y cualquier ligando se añadió disolvente (1.0 mL). La mezcla se agitó durante 30 min y se añadió a una mezcla de aditivo (10% molar) y el Compuesto (III) (200 mg, 1.15 mmol) en disolvente (1.0 mL).

20 La mezcla se hidrogenó a 4 bar y a la temperatura especificada durante el tiempo especificado. La mezcla de reacción se analizó directamente mediante LC-MS.

0961-WO-PCT



Complejo metálico	Ligand o	% de cat. 9	Temp ./°C	Tiemp o/h	Aditiv o	Disolven te	III/% 2	VII/% 2	IV/ % ²
[(Me- alil) (COD) Ru] ₂ ³	DPPF ⁴	1	110	16	KOtBu	PhMe	25	0	49
[(Me- alil) (COD) Ru] ₂ ³	-	1	110	16	KOtBu	PhMe	84	0	0
(PPh ₃) ₃ RuCl ₂ ⁵	-	1	110	16	KOtBu	PhMe	75	0	4
(PPh ₃) ₃ Rh(C O) ⁶	-	1	110	16	KOtBu	PhMe	78	0	0
(MesRuCl) ₂ ⁷	PPh ₃	1	110	16	KOtBu	PhMe	79	0	0
[(p-cimeno) RuCl ₂] ₂ ⁸	DPPB ⁹	2	120	2.5	NaOH	2- butanol	72	0	11

Tabla 2: Estudio de catalizadores homogéneos¹

1. Condiciones de reacción de acuerdo con el método general.
2. Porcentaje de área UV en LC-MS.
3. Bis(2-metilalil) (1,5-ciclooctadieno) rutenio (II), número CAS 12289-94-0.

0961-WO-PCT

4. DPPF: 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno, número CAS: 12150-46-8.

5. Dicloruro de tris(trifenilfosfina)rutenio (II), número CAS 15529-49-4.

5 6. Hidruro de carboniltris(trifenilfosfina)rodio (I), número CAS 17185-29-4.

7. Dímero de dicloro(mesitileno)rutenio (II), número CAS 52462-31-4.

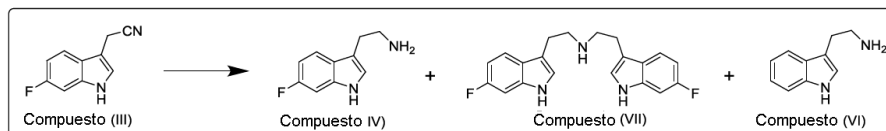
8. Dímero de dicloro(*p*-cimeno)rutenio (II), número CAS
10 52462-29-0.

9. Carga de catalizador en % molar de catalizador relativo al Compuesto (III).

Ejemplo 7: Estudio de catalizadores de rodio, platino y níquel

15 A una solución del Compuesto (III) (200 mg, 1.15 mmol) en disolvente se añadió un aditivo y un catalizador a TA. La mezcla se hidrogenó a 4 bar a la temperatura especificada durante el tiempo especificado. La mezcla de reacción se analizó directamente mediante LC-MS.

20



0961-WO-PCT

	Catalizad or ²	% de cat . ⁵	Tem p./ °C	Tiem po/h	Aditivo	Disolv ente	II I/ % ³	VI I/ % ³	V I / % ³	I V / % ³
5	Rh/C (JM 20A)	1	TA	25	NH ₃ ac. (32%) (29 eq. de NH ₃)	-	24	8	0	4 5
	Rh/C (JM 20A)	1	40	25	NH ₃ ac. (32%) (29 eq. de NH ₃)	-	21	4	0	6 3
10	Rh/C (JM 20A)	1	60	25	NH ₃ ac. (32%) (29 eq. de NH ₃)	-	0	4	0	8 2
	Rh/C (JM 20A)	1	60	2.1	NH ₃ (7 M) (12 eq. de NH ₃)	MeOH	0	17	0	7 1
15	Rh/C (JM 20A)	1	40	4	NH ₃ (7 M) (12 eq. de NH ₃)	MeOH	0	21	0	6 9
	Rh/C (JM 20A)	1	TA	4	NH ₃ (7 M) (12 eq. de NH ₃)	MeOH	0	24	0	6 7
20	Rh/C (JM 20A)	1	TA	22	5 eq. de MsOH	EtOH	0	6	0	6 9

0961-WO-PCT

5

10

15

20

Rh/C (JM 20A)	1	TA	22	5 eq. de H ₂ SO ₄	EtOH	0	8	0	5
Rh/C (JM 20A)	0.4	68	22	83% v/v de NH ₃ ac. (32%) (24 eq. de NH ₃)	EtOH	0	8	0	6 0
Rh/C (JM 20A)	0.4	60	15	10% molar de LiOH	EtOH	0	30	1	6 5
Rh/C (JM 20A)	0.4	60	20	40% v/v de NH ₃ ac. (32%) (12 eq. de NH ₃)	EtOH	0	10	< 5	6 1
Rh/C (JM 20A)	0.4	70	20	40% v/v de NH ₃ ac. (32%) (12 eq. de NH ₃)	EtOH	0	11	< 5	5 7
Rh/C (JM 20A)	0.4	50	20	40% v/v de NH ₃ ac. (32%) (12 eq. de NH ₃)	MeOH	0	17	0	7 2
Rh/C (JM 20A)	0.4	60	20	40% v/v de NH ₃ ac. (32%) (12 eq. de NH ₃)	MeOH	0	12	< 5	5 9

[illegible]

0961-WO-PCT

5	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	60	10	61% v/v de NH ₃ ac. (32%) (15 eq. de NH ₃)	MeOH	0	24	0	7 0
	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	60	10	67% v/v de NH ₃ ac. (32%) (27 eq. de NH ₃)	MeOH	0	17	0	7 9
	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	60	10	68% v/v de NH ₃ ac. (32%) (35 eq. de NH ₃)	MeOH	0	15	0	7 9
10	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	60	10	68% v/v de NH ₃ ac. (32%) (35 eq. de NH ₃)	MeOH	0	17	0	7 9
	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	50	24	68% v/v de NH ₃ ac. (32%) (35 eq. de NH ₃)	MeOH	0	17	0	7 9
15	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	60	10	68% v/v de NH ₃ ac. (32%) (35 eq. de NH ₃)	EtOH	0	11	0	7 5
	Rh/Alúmin a (JM 524)	0.5	60	24	68% v/v de NH ₃ ac. (32%) (35 eq. de NH ₃)	MeOH	0	19	0	5 6
20	Rh/Alúmin a (JM 524)	0.5	60	24	68% v/v de NH ₃ ac. (32%) (35 eq. de NH ₃)	MeOH	0	19	0	5 6

5	Rh/Alúmin a (JM 524)	0.2 5	60	36	68% v/v de NH ₃ ac. (32%) (35 eq. de NH ₃)	MeOH	0	17	0	3 8
	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	60	10	74% v/v de NH ₃ ac. (32%) (30 eq. de NH ₃)	IPA	0	15	0	8 0
	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	60	10	77% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	IPA	0	13	0	8 4
10	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	70	10	77% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	IPA	0	10	0	7 8
	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	80	10	77% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	IPA	3	8	0	6 4
15	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	90	8	77% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	IPA	2	7	0	7 1
	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	90	8	77% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	IPA	2	7	0	7 1
20	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	90	8	77% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	IPA	2	7	0	7 1
	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	90	8	77% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	IPA	2	7	0	7 1

	Rh/Alúmin a (JM 524)	0.5	80	15	77% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	IPA	15	4	0	6
5	Rh/Alúmin a (JM 524)	0.2 5	80	19	77% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	IPA	39	2	0	3 9
10	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	60	10	77% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	IPA	0	11	0	8 5
15	Rh/Alúmin a (JM 524)	1	60	10	77% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	EtOH	0	8	0	7 3
	Rh/Alúmin a (JM 524)	2	60	6	77% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	IPA	0	12	0	7 9
20	Rh/Alúmin a (JM 524)	3	60	5	77% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	IPA	0	<1	0	8 2

0961-WO-PCT

5	Rh/Alúmin a (JM 524)	0.5	60	21	77% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	IPA	11	7	0	7
	Rh/Alúmin a (S-A)	5	TA	14	50% v/v de NH ₃ ac. (32%) (15 eq. de NH ₃)	EtOH	0	21	1 0	6 9
	Rh/Alúmin a (S-A)	5	40	14	50% v/v de NH ₃ ac. (32%) (15 eq. de NH ₃)	EtOH	0	17	7	7 3
10	Rh/Alúmin a (S-A)	5	60	14	50% v/v de NH ₃ ac. (32%) (15 eq. de NH ₃)	EtOH	0	10	2 6	6 4
	Rh/Alúmin a (S-A)	1	60	14	40% v/v de NH ₃ ac. (32%) (12 eq. de NH ₃)	EtOH	0	11	0	8 5
15	Rh/Alúmin a (S-A)	1	70	14	40% v/v de NH ₃ ac. (32%) (12 eq. de NH ₃)	EtOH	0	11	0	8 4
	Rh/Alúmin a (S-A)	1	60	24	40% v/v de NH ₃ ac. (32%) (12 eq. de NH ₃)	IPA	0	9	0	8

	a (S-A)				NH ₃ ac. (32%) (12 eq. de NH ₃)					3
5	Rh/Alúmina (S-A)	1	60	24	40% v/v de NH ₃ ac. (32%) (12 eq. de NH ₃)	MeOH	0	13	< 5	6 6
10	Rh/Alúmina (S-A)	1	60	24	40% v/v de NH ₃ ac. (32%) (12 eq. de NH ₃)	EtOH	0	9	< 5	7 1
15	Rh/Alúmina (S-A)	1	60	24	40% v/v de NH ₃ ac. (32%) (12 eq. de NH ₃)	EDG	0	11	0	7 5
20	Rh/Alúmina (S-A)	1	60	10	77% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	IPA	0	9	0	8 8
	Pt/C (JM 117)	1	60	24	40% v/v de NH ₃ ac. (32%)	EtOH	62	14	< 5	1 1

Tabla 3: Estudio de catalizadores de rodio y platino¹

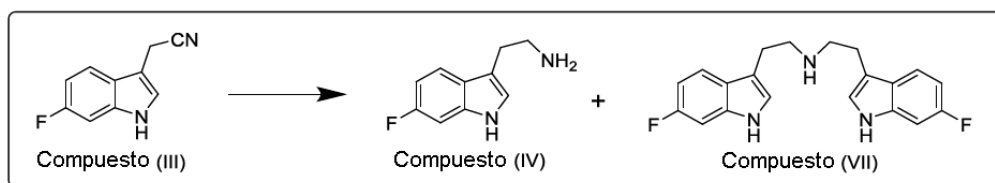
1. Condiciones de reacción de acuerdo con el método general.

2. Catalizadores obtenidos en Johnson Matthey Process Technology (designación: JM) o Sigma-Aldrich A/S (designación: S-A).

3. Porcentaje de área UV en LC-MS.

4. Carga de catalizador en % molar de catalizador relativo al Compuesto (III).

10



15

20

0961-WO-PCT

5	Cataliza dor ²	% de cat (p/ p)	Tem p./ °C	Tiem po/h	Aditivo	Disolv ente	II I / % ³	VI I / % ³	I V / % ³
	Ni/sílic e- alúmina (Aldrich)	11	60	10	40% v/v de NH ₃ ac. (32%) (12 eq. de NH ₃)	EtOH	46	<4	3 7
10	PRICAT 55/5P	12	60	10	40% v/v de NH ₃ ac. (32%) (12 eq. de NH ₃)	EtOH	29	<2	4 9
	PRICAT 62/15P	12	60	10	40% v/v de NH ₃ ac. (32%) (12 eq. de NH ₃)	EtOH	50	3	3 6
15	PRICAT 62/15P	29	50	20	79% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	EtOH	0	<0 .6	9 1
	PRICAT 55/5P	31	50	21	40% v/v de NH ₃ ac. (32%) (12 eq. de NH ₃)	EtOH	0	13	8 1
20	PRICAT 55/5P	31	50	9	79% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44	EtOH	0	<0 .6	9 6

0961-WO-PCT

5					eq. de NH ₃)				
	PRICAT 55/5P	31	60	6	79% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	EtOH	0	<0 .6	9 2
	PRICAT 55/5P	31	50	8	79% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	IPA	0	<0 .6	9 5
10	PRICAT 55/5P	31	50	9.5	79% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	MeOH	0	<0 .6	9 4
	PRICAT 55/5P	31	50	20	79% v/v de NH ₃ ac. (32%) (44 eq. de NH ₃)	EtOH	0	<0 .6	9 1
15	PRICAT 55/5P	31	50	10	65% v/v de NH ₃ ac. (32%) (15 eq. de NH ₃)	IPA	0	<0 .6	9 4
	PRICAT 55/5P	31	50	10	67% v/v de NH ₃ ac. (32%) (23 eq. de NH ₃)	IPA	0	<0 .6	9 3
20	PRICAT 55/5P	31	50	10	75% v/v de NH ₃ ac. (32%) (35 eq. de NH ₃)	IPA	0	<0 .6	9 5
	PRICAT 55/5P	24	50	15	65% v/v de NH ₃ ac. (32%) (15	IPA	0	<0 .6	9 3

0961-WO-PCT

5					eq. de NH ₃)				
	PRICAT 55/5P	24	50	15	67% v/v de NH ₃ ac. (32%) (23 eq. de NH ₃)	IPA	0	<0 .6	9 3
	PRICAT 55/5P	24	50	15	75% v/v de NH ₃ ac. (32%) (35 eq. de NH ₃)	IPA	0	<0 .6	9 5
10	PRICAT 55/5P	24	50	12	65% v/v de NH ₃ ac. (32%) (15 eq. de NH ₃)	IPA	0	<0 .6	9 2
	PRICAT 55/5P	20	50	17	65% v/v de NH ₃ ac. (32%) (15 eq. de NH ₃)	IPA	0	<0 .6	8 6
	PRICAT 55/5P	16	50	20	65% v/v de NH ₃ ac. (32%) (15 eq. de NH ₃)	IPA	0	<0 .6	8 8
15	PRICAT 55/5P	12	50	30	65% v/v de NH ₃ ac. (32%) (15 eq. de NH ₃)	IPA	0	<0 .6	8 9
	PRICAT 55/5P	8	50	40	65% v/v de NH ₃ ac. (32%) (15 eq. de NH ₃)	IPA	0	<0 .6	8 1
20									

Tabla 4: Estudio de catalizadores de níquel¹

0961-WO-PCT

1. Condiciones de reacción de acuerdo con el método general.

2. Catalizadores obtenidos en Johnson Matthey Process Technology, excepto el primero que se obtuvo en Sigma-
5 Aldrich.

3. Porcentaje de área UV en LC-MS.

4. Carga de catalizador en % en peso de catalizador relativo al Compuesto (III).

**Ejemplo 8: Síntesis de L-(+)-bitartrato de 2-(6-fluoro-
10 1*H*-indol-3-il)etilamina (V)**

A una solución del Compuesto (III) (10.0 g, 57.4 mmol, pureza UV del 96% en LC-MS) en amoníaco acuoso (59.2 g, 65.0 mL, 834 mmol, 24% p/p) e IPA (35.0 mL) se añadió un catalizador PRICAT del tipo 55/5P (3.0 g) a TA. La mezcla se
15 transfirió a un autoclave de acero y se hidrogenó con hidrógeno a una presión 4 bar durante 23 h a 50 °C. La mezcla se enfrió y se filtró a través de un filtro de microfibra de vidrio (Whatman GF/A) utilizando más IPA (35 mL). El filtrado se concentró por evaporación al vacío hasta aprox. un tercio
20 de su volumen. Se añadió IPA (70 mL) y la mezcla se concentró de nuevo hasta aprox. un tercio de su volumen. La secuencia de adición de IPA y evaporación se repitió dos veces. La última vez la mezcla se evaporó a sequedad al vacío.

0961-WO-PCT

El residuo se disolvió en IPA (200 mL) y se añadió agua (10 mL). La solución se calentó a reflujo. A continuación, se añadió una solución de ácido L-(+)-tartárico (8.62 g, 57.4 mmol) en agua (30 mL) lentamente a lo largo de un periodo de 5 10 min a la solución agitada a reflujo. La solución resultante se enfrió lentamente hasta TA con agitación. La suspensión formada se filtró y el precipitado se lavó con IPA fría (50 mL) y se secó al vacío para obtener el Compuesto (V) (14.5 g, 77% de rendimiento) como un polvo blanco con una 10 pureza UV >99.9% en el análisis por LC-MS.

Datos analíticos para el Compuesto (V): ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.87 (dt, $J = 2.0, 10$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 2.0, 10$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 5.5, 10.0$ Hz, 1H), 11.1 (s a, 1H); ^{13}C RMN (150 15 MHz, DMSO-d_6) δ_{C} 23.6, 39.7, 72.4 (tartrato), 97.9 (d, $J = 25.5$ Hz), 107.4 (d, $J = 24.5$ Hz), 110.4, 119.6 (d, $J = 10.0$ Hz), 124.0, 124.5, 136.6 (d, $J = 12.5$ Hz), 159.4 (d, $J = 232.5$ Hz), 175.2 (tartrato); LC-MS (APPI): m/e calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 179.10, experimental 179.2 (base libre).

20 **Ejemplo 9: Síntesis a gran escala de L-bitartrato de 2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etilamina (V)**

Hidrogenación

0961-WO-PCT

Se introdujo un catalizador PRICAT de tipo 55/5P (14.0 kg) en un reactor seguido de la adición de una solución del Compuesto (III) (46.3 kg, 266 mol) en isopropanol (76.4 kg). A continuación se introdujeron isopropanol (106 L) y amoníaco ac. (302 L, 25%). La mezcla se transfirió a un autoclave de acero en atmósfera de nitrógeno, utilizando isopropanol extra (92 L) para lavar el reactor. Se creó el vacío en el autoclave y después se presurizó con hidrógeno gaseoso hasta una presión de 3 bar. El contenido se calentó hasta 55 °C y se hidrogenó con hidrógeno a una presión de 3 bar durante 48 h. El contenido se enfrió hasta 25 °C, y el autoclave se purgó con nitrógeno gaseoso y el contenido se filtró sobre un filtro a presión Nutsche. El filtro se lavó con isopropanol (2 x 145 L). De este modo se obtuvo una solución del Compuesto (IV).

Precipitación

La cantidad de solución del Compuesto (IV) obtenida de dos hidrogenaciones del tamaño anterior se concentró mediante destilación al vacío hasta el volumen menor posible, se diluyó con IPA (486 L) y se volvió a concentrar mediante destilación al vacío. Este proceso se repitió dos veces con dos lotes de isopropanol (285 L y a continuación 306 L). A continuación se añadieron isopropanol (930 L) y acetato de

0961-WO-PCT

etilo (450 kg), y la mezcla se calentó hasta 60 °C. Se añadió una solución de ácido L-(+)-tartárico (39.9 kg, 26.6 mol) en agua (85 L) e isopropanol (280 L) lentamente a lo largo de un periodo de aprox. 30 min a la solución. La suspensión formada
5 se agitó a 60 °C durante 3 h y se enfrió a lo largo de un periodo de 3 h hasta 25 °C. La suspensión se filtró sobre un filtro a presión Nutsche, y la masa retenida en el filtro se lavó dos veces con una mezcla de isopropanol (170 L), acetato de etilo (78 kg) y agua (17 L). La masa retenida en el filtro
10 se disgregó y se secó en bandejas en un horno de vacío a 60 °C durante 5 días para obtener el Compuesto (V) (163 kg, 94%) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 10: Precipitación de L-(+)-bitartrato de 2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etilamina (V)

15 El Compuesto (IV) (5.4 g, 30.3 mmol) se disolvió en alcohol isopropílico (60 mL) y se calentó hasta 60 °C. Se preparó una solución de ácido L-(+)-tartárico (4.55 g, 30.3 mmol) en agua (12 mL) y se añadió aprox. un tercio de esta solución gota a gota en 5 min, y la solución se dejó agitar
20 durante 10 min más antes de añadir gérmenes cristalinos. Se observó precipitación. Se añadió otro tercio de esa solución gota a gota y, después de 10 min, se añadió el resto de la solución acuosa gota a gota. La suspensión se dejó agitar a

0961-WO-PCT

60 °C durante 30 min y después se dejó enfriar hasta 50 °C, y se agitó a esa temperatura durante 1 h. Posteriormente, la suspensión se dejó enfriar hasta temperatura ambiente (aprox. 22 °C) durante toda la noche (aprox. 16 h). La suspensión se
5 filtró y el residuo se secó al vacío para obtener el Compuesto (V) (7.7 g, 77% de rendimiento) como un sólido.

**Ejemplo 11: Precipitación de L-(+)-bitartrato de 2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etilamina (I) a partir de la 2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil-1-amina (III) cruda después de la
10 hidrogenación**

El compuesto (IV) crudo (329 g, 1.8 mol) se disolvió en isopropanol (660 mL) y la solución se calentó hasta 50 °C. Esta se transfirió a un matraz de 10 L y se añadió más isopropanol (2.3 L). La solución resultante se calentó
15 posteriormente hasta 60 °C y se mantuvo a esta temperatura utilizando una manta calefactora controlada termostáticamente. Por separado, se preparó una solución de ácido L-(+)-tartárico (246 g, 1.6 mol) en agua (650 mL), volumen total de 800 mL. Se añadió una porción de esta
20 solución acuosa (266 mL) a la solución de la amina a una velocidad de 25 mL/min. Después de haber añadido aproximadamente 80 mL de la solución, se observó precipitación. Se añadieron 130 mL de la solución a una

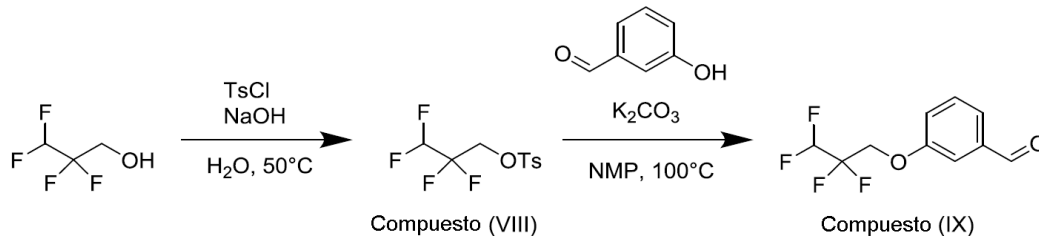
0961-WO-PCT

velocidad de 2 mL/min. A continuación, se añadió el resto de la solución a una velocidad de 6 mL/min. Se apagó la manta calefactora y la suspensión se dejó enfriar durante toda la noche hasta 23 °C (aprox. 17 h). La suspensión se enfrió
 5 posteriormente hasta 20 °C utilizando un baño de agua y se filtró. La masa retenida en el filtro se disgregó y se secó al vacío a 50 °C para obtener el Compuesto (V) (443 g, 73%) como un sólido.

Ejemplo 12: Síntesis del Compuesto (IX)

10

Esquema V



15

20

A cloruro de *p*-toluenosulfonilo (140 g, 0.734 mol) se añadió 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol (100 g, 0.757 mol) seguido de agua (440 mL). La mezcla se agitó mientras se añadía NaOH ac. (100 mL, 27.7% p/p) lentamente. La mezcla se calentó hasta 50 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 5
 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se añadió tolueno (700 mL). La mezcla se agitó durante 15 min y se separaron la fases. La fase orgánica se lavó con amoníaco ac. (250 mL, 5% p/p),

0961-WO-PCT

salmuera (200 mL, 5% p/p) dos veces y, por último, se filtró y evaporó a sequedad para obtener el Compuesto (IX) (183 g, 87%) como un aceite incoloro.

El compuesto (VIII) crudo (45.8 g, 0.160 mol) anterior
5 se mezcló con carbonato de potasio (32.2 g, 0.233 mol) y 3-
hidroxibenzaldehído (25.0 g, 0.205 mol) en *N*-
metilpirrolidinona (137 mL). La mezcla se agitó a 90 °C
durante 1 h y después a 100 °C durante 3 h. La mezcla se
enfrió hasta 50 °C y después se añadió agua (220 mL). La
10 mezcla resultante se añadió a una mezcla de tolueno (400 mL),
salmuera (75 mL, 15% p/p), agua (200 mL) y NaOH ac. (60 mL,
27.7% p/p). La mezcla se agitó brevemente y se separaron la
fases. La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaOH ac.
(230 mL, 2 M) dos veces, HCl ac. (150 mL, 2M), NaHCO₃ ac.
15 (150 mL, 5% p/p) y, por último, con salmuera (50 mL, 5% w/w).
La fase orgánica se filtró y se evaporó a sequedad al vacío.
El aceite resultante se lavó dos veces con isopropanol (100
mL) para obtener el Compuesto (IX) (34.4 g, 91%) como un
aceite.

20 **Ejemplo 13: Síntesis del Compuesto (I) como la sal
clorhídrica**

Esquema VI

0961-WO-PCT



Pr

oedimiento:

El Compuesto (V) (49.3 g, 0.150 mol) se agitó en una mezcla de tolueno (270 mL), THF (100 mL), NaOH ac. (200 mL, 2 M) y NaCl ac. (65 mL, 15% p/p). Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con NaCl ac. (200 mL, 5% p/p). La fase orgánica se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en isopropanol (400 mL).

Se introdujeron el Compuesto (IX) (39.0 g, 0.165 mol) e isopropanol (200 mL) en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2.5 h y después se enfrió hasta aproximadamente 55 °C. A la mezcla de reacción caliente se añadió una suspensión de NaBH₄ (7.4 g, 0.196 mol) en isopropanol (100 y 50 mL). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 2.5 h y después se enfrió hasta aproximadamente 15-20 °C. Se añadió HCl ac. (80 mL, 2 M) gota a gota a lo largo de un periodo de aproximadamente 30 min. Se añadió HCl ac. (140 mL, 2 M) a lo largo de un periodo de 15 min. La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. La mezcla se

0961-WO-PCT

concentró hasta la mitad del volumen y después se añadió NaOH ac. (83 mL, 6 M) hasta $\text{pH} \geq 14$. Se añadió tolueno (400 mL). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con NaOH ac. (200 mL, 2 M), NH_4Cl ac. (200 mL, 3% p/p) y agua (200 mL), respectivamente. La fase orgánica se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en tolueno (550 mL) y acetonitrilo (50 mL). Se añadió HCl ac. (33 mL, 6 M) gota a gota. La suspensión resultante se agitó durante 2-4 horas y después se filtró. La masa retenida en el filtro se lavó con una mezcla de tolueno:acetonitrilo (9:1, 2 x 75 mL) y HCl ac. (2 x 75 mL, 0.1 M), respectivamente. La sal clorhídrica del Compuesto (I) cruda se secó al vacío a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 16 h.

La purificación final de la sal clorhídrica del Compuesto (I) se llevó a cabo primero disolviendo la sal aislada en acetona (300 mL). La solución se filtró y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 90-120 mL. Se añadió HCl ac. filtrado (1900 mL, 0.1 M) gota a gota en 30 min. La suspensión resultante se agitó a 20-25 °C durante 16 horas y después se filtró. La masa retenida en el filtro se lavó con HCl filtrado (200 mL, 0.1 M) y agua filtrada (150 mL), respectivamente. La sal clorhídrica del Compuesto (I) purificada (52.2 g, 80%) se secó a 40 °C al vacío durante

0961-WO-PCT

aproximadamente 16 h y se aisló como un sólido blanco con una pureza UV >99.5% en el análisis por HPLC.

5

10

15

20