

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 286**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07C 55/06 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2014 PCT/IN2014/000677**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16027277**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2014 E 14825191 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020 EP 3180333**

54 Título: **Proceso para la producción a gran escala de oxalato de 1-isopropil-3-{5-[-1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il] - [1,3,4]oxadiazol-2-il}-1-Hindazol**

30 Prioridad:

16.08.2014 IN 4009CH2014

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

15.04.2021

73 Titular/es:

**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
Serene Chambers Road No. 5 Avenue No. 7
Banjara Hills
Hyderabad, Andra Pradesh 500034, IN**

72 Inventor/es:

**NIROGI, RAMAKRISHNA;
MOHAMMED, ABDUL RASHEED y
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 819 286 T3

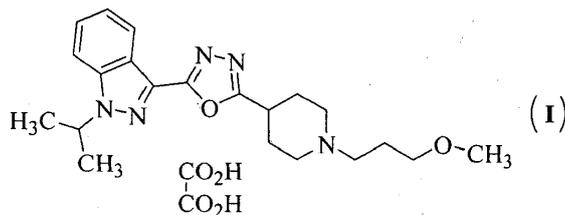
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Proceso para la producción a gran escala de oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol

Campo de la invención

La presente invención comprende un proceso para la síntesis del oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula (I), que es adecuado para la adopción a la fabricación a gran escala.



Antecedentes de la invención

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo de la edad avanzada que se caracteriza por la pérdida de la memoria, acumulación de depósitos de la proteína beta amiloide ($A\beta$) y niveles reducidos del neurotransmisor acetilcolina. Aproximadamente el cuarenta por ciento de los pacientes con AD padecen de depresión significativa. Los agonistas parciales del receptor 5-HT₄ pueden ser beneficiosos tanto para el tratamiento sintomático como para el tratamiento modificador de la enfermedad de AD y pueden ofrecer una eficacia clínica y/o tolerabilidad mejoradas en relación con los inhibidores de la acetilcolinesterasa. Los agonistas del receptor 5-HT₄ también tienen propiedades similares a los antidepresivos (Expert Review of Neurotherapeutics, 2007, 7, 1357—1374; Experimental Neurology, 2007, 203 (1), 274—278; Neuroscience & Medicine, 2011, 2, 87—92; Schizophrenia Bulletin, 2007, 33 (5), 1100—1119).

El oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula (I) es un agente farmacéutico prometedor, que es agonista parcial potente, selectivo y biodisponible por vía oral del receptor 5-HT₄ destinado tanto al tratamiento modificador de la enfermedad como al tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de la memoria y de la cognición como la hiperactividad por deficiencia de atención,

Parkinson y Esquizofrenia. Además de los efectos procognitivos, el compuesto también demostró efectos similares a los antidepresivos dependientes de la dosis en la prueba de natación forzada en ratones. El oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol y su síntesis se describe por Ramakrishna y otros en el documento WO2013042135.

En la actualidad, el oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula (I) ha completado los estudios preclínicos y está listo para participar en ensayos clínicos en humanos. La demanda de oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula (I) como sustancia farmacéutica aumentaría sustancialmente con la llegada de sus ensayos clínicos en humanos. Se proyecta la necesidad futura de cantidades mucho mayores debido a la comercialización prevista del oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula (I).

Para el experto en la técnica, es un hecho bien conocido que varios parámetros cambiarán durante la fabricación de un compuesto a gran escala en comparación con los procedimientos de síntesis seguidos en el laboratorio. Por tanto, existe la necesidad de establecer y optimizar el proceso de fabricación a gran escala. El proceso para la preparación del oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula (I) que se describió en el documento WO2013042135 resultó ser insatisfactorio para la síntesis a gran escala. Con el tiempo, es muy deseable establecer un proceso de fabricación optimizado para el oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula (I) que sea susceptible a la preparación a gran escala.

Resumen de la invención

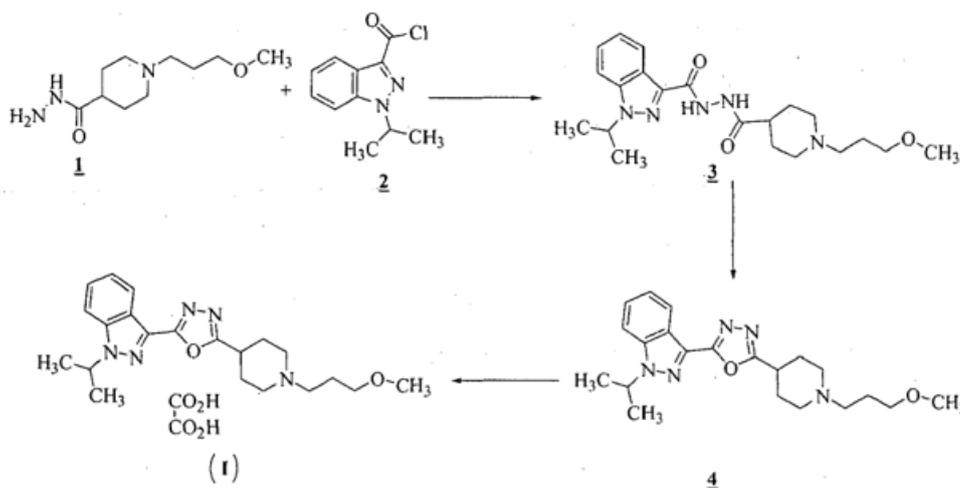
El objetivo principal de la presente invención es proporcionar un proceso de fabricación a gran escala y bien optimizado para el oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula (I). Otro objetivo de la invención es proporcionar un proceso para obtener oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula (I) sustancialmente puro.

Otro objetivo de esta invención es mostrar la compatibilidad del proceso para producir el oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula (I) a gran escala con el uso de equipos comunes de procesos químicos a gran escala.

Otro objetivo más de esta invención es proporcionar un proceso comercial para la producción del oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula (I) a gran escala.

Descripción detallada de la invención

El proceso de fabricación a gran escala para la preparación del oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula (I) de la presente invención se ilustra en el Esquema-1:



Esquema-1

Etapa (i): Acoplamiento de la hidrazida del ácido 1-(3-metoxipropil) piperidina-4-carboxílico de fórmula 1 con el cloruro de 1-isopropil-1H-indazol-3-carbonilo de fórmula 2 en presencia de 1,2-dicloroetano para obtener N-[1-(3-metoxipropil) piperidina-4-carbonil]N'-(1-isopropil-1H-indazol-3-carbonil) hidrazina de fórmula 3. La temperatura de reacción puede oscilar entre 20 °C y 35 °C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 25 °C a 30 °C. La duración de la reacción puede oscilar entre 1,5 horas y 2,5 horas, preferiblemente durante un período de 2 horas.

Etapa (ii): Ciclación de la N-[1-(3-metoxipropil) piperidina-4-carbonil]N'-(1-isopropil-1H-indazol-3-carbonil) hidrazina de fórmula 3 en presencia de cloruro de tionilo en disolventes seleccionados entre diclorometano, 1,2-dicloroetano o clorobenceno preferiblemente 1,2-dicloroetano para obtener 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula 4. La temperatura de reacción puede oscilar entre 60 °C y 95 °C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 70 °C a 85 °C. La duración de la reacción puede oscilar entre 8 horas y 10 horas, preferiblemente durante un período de 9 horas.

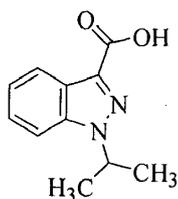
Etapa (iii): Purificación del 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula 4 con el uso de una mezcla de ácido acético y agua, preferiblemente en la relación de 1:9. La temperatura de reacción puede oscilar entre 20 °C y 35 °C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 25 °C a 30 °C.

Etapa (iv): Reacción del 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula 4 con ácido oxálico en presencia de isopropanol para obtener oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol de fórmula (I). La temperatura de reacción puede oscilar entre 20 °C y 35 °C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 25 °C a 30 °C. La duración de la reacción puede oscilar entre 1 hora y 4 horas, preferiblemente durante un período de 2 horas.

Etapa (v): recristalización del compuesto de fórmula (I) con el uso de una mezcla de isopropanol y agua, preferiblemente en la relación de 5:1. La temperatura de reacción puede oscilar entre 70 °C y 80 °C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 74 °C a 78 °C. La duración de la reacción puede oscilar entre 15 horas y 17 horas, preferiblemente durante un período de 16 horas.

Los detalles de la invención se dan en los ejemplos proporcionados debajo.

Preparación 1: Preparación del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico



5

10 A una solución agitada de dimetilformamida (DMF) (50 L) de 25 °C a 30 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió ter-
 butóxido de sodio (6,0 kg, 62,43 moles) durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 10
 minutos, después de lo cual se enfrió hasta 0 °C a 5 °C. Se añadió lentamente al reactor una solución de ácido indazol—
 3—carboxílico (4,0 kg, 24,67 moles) en DMF (50 L) durante un período de 45 minutos, con mantenimiento de la
 15 temperatura de la masa de reacción entre 0 °C y 5 °C. Se retiró el enfriamiento y la temperatura de reacción se elevó
 gradualmente hasta 25 °C a 30 °C durante un período de 30 minutos. Después de agitar a esta temperatura durante 1
 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió yoduro de isopropilo (6,32 kg, 37,18 moles) durante un
 período de 30 minutos. Se eliminó el enfriamiento y se dejó que la temperatura de reacción aumentara hasta 25 °C a 30
 °C. Después de 17 horas de agitación, el análisis por HPLC de la mezcla de reacción reveló que quedaba ≤10 % de ácido
 indazol—7—carboxílico. La masa de reacción se diluyó cuidadosamente con agua (200 L) y se lavó con acetato de etilo
 (2 x 100 L). La capa acuosa resultante se acidificó a un pH de 4,0—4,5 con una solución clorhídrica acuosa (6,0 N, 21,5
 L) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 144 L). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 L), solución de
 20 salmuera (200 L) y se secó con sulfato de sodio anhidro (4,0 kg). La capa orgánica filtrada se sometió a la eliminación del
 disolvente a presión reducida (> 500 mm de mercurio) de 50 °C a 60 °C para obtener una masa bruta. La masa bruta
 obtenida se diluyó con diclorometano (DCM) (28,0 L) y se agitó durante 15 minutos. Los sólidos precipitados (ácido
 indazol—7—carboxílico sin reaccionar) se filtraron a través de un filtro Nutsche y el lecho del filtro se lavó una vez con
 DCM (8,0 L). El filtrado combinado se destiló a presión reducida (> 500 mm de mercurio) de 45 °C a 55 °C para obtener
 una masa bruta que se agitó con éter (7,0 L) durante 30 minutos y se filtró a través de un filtro Nutsche para obtener el
 sólido húmedo que se secó adicionalmente en un horno de vacío a presión reducida (> 500 mm de mercurio) de 45 °C a
 55 °C para obtener el compuesto del título anterior (3,0 kg) como un polvo cristalino blanquecino.

30 Rendimiento: 59,5 %;

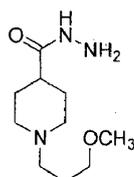
Pureza: 99,86 %;

IR(cm^{-1}): 2980, 1729, 1682, 1487, 1287, 1203, 1170, 1127, 1085, 754; ^1H —NMR (δ ppm, CDCl_3): 8,27 (d, $J = 8,1$ Hz,
 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,01—4,95 (m, 1H), 1,68 (d, $J = 6,65$ Hz,
 6H);

35 Masa (m/z): 205,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparación 2: Preparación de la hidrazida del ácido 1—(3—metoxipropil) piperidina—4—carboxílico

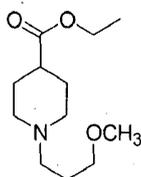
40



45

Etapa (i): Preparación de 1—(3—metoxipropil) piperidina—4—carboxilato de etilo

50



55

60 A una solución agitada de acetonitrilo (97,5 L) en atmósfera de nitrógeno de 25 °C a 30 °C, se añadió isonipecotato de
 etilo (6,5 kg, 41,35 moles). El contenido se agitó durante 10 minutos, después de lo cual se añadieron secuencialmente
 polvo de carbonato de potasio (7,35 kg, 53,2 moles) y 1—bromo—3—metoxipropano (6,89 kg, 45,0 moles). La mezcla de
 reacción se calentó gradualmente a reflujo (82 °C — 85 °C) durante un período de 30 minutos y se mantuvo a esta
 temperatura durante 7 horas. En este momento, la TLC reveló el consumo completo del isonipecotato de etilo. Los volátiles
 se eliminaron por destilación a presión reducida (> 500 mm de mercurio) de 50 °C a 60 °C. La masa bruta se enfrió hasta
 25 °C a 30 °C y se diluyó con agua (71,5 L) y DCM (136,5 L). Después de agitar el contenido, se separaron las dos capas.
 La capa orgánica se lavó con agua (71,5 L), se secó con sulfato de sodio anhidro (6,5 kg) y los volátiles se eliminaron a
 65 presión reducida (> 500 mm de mercurio) de 50 °C a 55 °C para obtener el producto deseado (9,3 kg) como líquido de
 color amarillo pálido.

Rendimiento: 98 %;

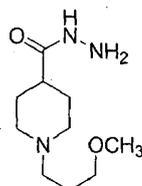
Pureza: 98,8 %;

IR (cm⁻¹): 2949, 1732, 1449, 1376, 1179, 1119, 1048;

¹H—NMR (δ ppm, CDCl₃): 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,37 — 3,34 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,83 — 2,80 (m, 2H), 2,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,22 — 2,18 (m, 1H), 1,96 — 1,94 (m, 2H), 1,85 — 1,82 (m, 2H), 1,74 — 1,68 (m, 4H), 1,19 (t, J = 7,04 Hz, 3H);

Masa (m/z): 230,4 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de la hidrazida del ácido 1—(3—metoxipropil) piperidina—4—carboxílico



15

20

25

30

35

40

A una solución agitada de metanol (38 L) en atmósfera de nitrógeno de 25 °C a 30 °C, se añadió 1—(3—metoxipropil) piperidina—4—carboxilato de etilo (5,0 kg, 21,8 moles, obtenido en la etapa anterior). Después de agitar la mezcla de reacción durante 15 minutos, se añadió hidrato de hidrazina (80 % p/v, 4,1 kg, 65,4 moles) durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a reflujo (70 °C) durante 30 minutos y se continuó con la agitación durante 4 horas. Se añadió una cantidad adicional de hidrato de hidrazina (80 % p/v, 4,1 kg, 65,4 moles) y se continuó con la agitación durante otras 4 horas. Se añadió otra dosis de hidrato de hidrazina (80 % p/v, 4,1 kg, 65,4 moles) y se continuó con la agitación durante 16 horas a 70 °C, tras lo cual la cromatografía de capa fina (TLC) reveló ≤ 5 % de éster. Los volátiles se eliminaron por destilación a presión reducida (> 500 mm de mercurio) a 60 °C hasta que apareció una masa almidarada. Después de enfriar la masa almidarada a temperatura ambiente (25 °C — 30 °C), se diluyó con DCM (38,0 L) y se agitó durante 15 minutos. A continuación, se separaron las dos capas observadas. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (5,0 kg) y el disolvente se evaporó a presión reducida (> 500 mm de mercurio) a 55 °C hasta la sequedad. El producto sólido que se separó, se enfrió hasta 25 °C a 30 °C, se diluyó con hexanos (15,0 L) y la suspensión resultante se filtró con un filtro Nutsche. El lecho del filtro se lavó una vez con hexanos (15,0 L) y acetato de etilo (2 x 10,0 L). La torta de producto se secó al vacío y el material sólido así separado se secó adicionalmente en un horno de vacío a presión reducida (> 500 mm de mercurio) a 50 °C durante 6 horas para obtener el compuesto del título anterior (4,1 kg) como un polvo cristalino blanquecino.

Rendimiento: 87 %;

Pureza: 99,79 %;

IR (cm⁻¹): 3290, 3212, 2948, 2930, 1637, 1530, 1378, 1124, 1113, 986, 948, 789, 693;

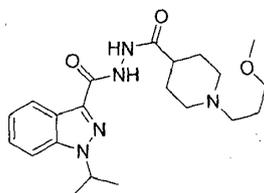
¹H—NMR (δ ppm, CDCl₃): 6,83 (s, 1H), 3,86 (bs, 2H), 3,41 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,99 — 2,96 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,4—4 Hz, 2H), 2,11 — 1,96 (m, 3H), 1,82 — 1,73 (m, 6H);

Masa (m/z): 216,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 1: Preparación del oxalato de 1—(3—metoxipropil) piperidina—4—il—[1,3,4]oxadiazol—2—il—1H—indazol

45

Etapa (i): Preparación de la N—[1—(3—metoxipropil) piperidina—4—carbonil]N'—(1—(isopropil—1H—indazol—3—carbonil) hidrazina



50

55

60

65

A una solución agitada de 1,2—dicloroetano (19,8 L) en atmósfera de nitrógeno de 25 °C a 30 °C, se añadió ácido 1—(isopropil—1H—indazol—3—carboxílico (3,0 kg, 14,69 moles, obtenido en la preparación 1) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos para una disolución completa. A continuación, se añadió cloruro de tionilo (3,6 kg, 30,25 moles) a la mezcla de reacción con mantenimiento de su temperatura por debajo de 30 °C durante un período de 15 minutos. A continuación, la temperatura de reacción se elevó gradualmente hasta 75 °C durante un período de 30 minutos y se agitó durante 2 horas a esa temperatura. La TLC reveló la conversión completa del ácido en cloruro de ácido. El disolvente 1,2—dicloroetano y el exceso de cloruro de tionilo se eliminaron a presión reducida (> 500 mm de mercurio) por debajo de 60 °C de temperatura. La masa residual obtenida se enfrió hasta 25 °C a 30 °C y se diluyó con DCM (15,6 L). El contenido se enfrió adicionalmente hasta 0 °C a 5 °C. Se añadió una solución de hidrazida del ácido 1—(3—metoxipropil) piperidina—4—carboxílico (3,0 kg, 13,94 moles, obtenida en la preparación 2) en DCM (18,0 L) a la masa de reacción durante un período de 30 minutos. A continuación, la temperatura de reacción se elevó gradualmente hasta 25 °C a 30

°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC que mostró ausencia de hidrazida ($\leq 1,0\%$). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30,0 L), se agitó durante 15 minutos y se separaron las dos capas. La capa acuosa se lavó con DCM (1 x 30,0 L), se enfrió hasta 0 °C a 5 °C y se basificó cuidadosamente a pH 7,6 con solución acuosa de bicarbonato de sodio (10 % p/v, 46,5 L). A continuación, la capa acuosa basificada se extrajo con DCM (2 x 30,0 L). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro (6,0 kg) y el disolvente se eliminó a presión reducida (> 500 mm de mercurio) por debajo de 55 °C. A continuación, el residuo se enfrió hasta 25 °C — 30 °C y se diluyó con el disolvente hexano (9,0 L). La suspensión, así obtenida, se centrifugó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y la torta de producto húmedo se lavó con hexanos (6,0 L). El producto húmedo se secó luego en un horno a 55 °C — 60 °C hasta que la pérdida por secado fue $< 1,0\%$ para obtener el compuesto del título anterior (4,4 kg) como un polvo cristalino blanquecino.

Rendimiento: 74,5 %;

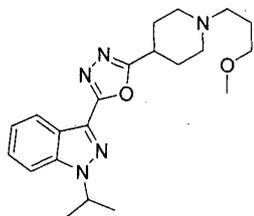
Pureza: 98,75 %;

IR (cm^{-1}): 3506, 3233, 2943, 1703, 1637, 1523, 1487, 1195, 1116, 750;

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 9,35 (bs, 1H), 8,70 (bs, 1H), 8,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,90 — 4,85 (m, 1H), 3,40 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,94 — 2,85 (m, 2H), 2,39 — 2,31 (m, 3H), 1,92 — 1,88 (m, 4H), 1,76 — 1,65 (m, 4H), 1,59 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H);

Masa (m/z): 402,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa (ii): Preparación del 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol



A una solución agitada de 1,2-dicloroetano (60 L) en atmósfera de nitrógeno de 25 °C a 30 °C, se añadió N-[1-(3-metoxipropil) piperidina-4-carbonil]N'-(1-isopropil-1H-indazol-3-carbonil) hidrazina (3,0 kg, 7,47 moles, obtenido en la etapa anterior) y el contenido se agitó durante 15 minutos, después de lo cual se añadió cloruro de tionilo (1,77 kg, 15,0 moles) durante 15 minutos. A continuación, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó gradualmente hasta 79 °C — 83 °C durante un período de 30 minutos en el que la mezcla de reacción comienza a refluir. Al completar las 9 horas, la masa de reacción mostró un consumo completo del material de partida cuando se comprobó mediante TLC. El exceso de cloruro de tionilo y el disolvente 1,2-dicloroetano se eliminaron por destilación a presión reducida (> 500 mm de mercurio) por debajo de 60 °C. La masa de reacción se enfrió hasta 25 °C — 30 °C, se diluyó con agua (39,0 L) y disolvente éter (19,5 L). La masa resultante se agitó durante 15 minutos y se separaron las dos capas. El pH de la capa acuosa se ajustó a 9 — 10 al añadirse una solución acuosa de hidróxido de sodio (2,5 N, 3,0 L). A continuación, la capa acuosa basificada se extrajo con DCM (2 x 54,0 L). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio fría (5 °C — 10 °C) (0,6 N, 54,0 L), se secó con sulfato de sodio anhidro (6,0 kg) y el disolvente se eliminó a presión reducida (> 500 mm de mercurio) por debajo de 55 °C, lo que produjo el compuesto del título anterior (2,6 kg) como una masa almibarada de color marrón.

Rendimiento: 90,5 %;

Pureza: 99,3 %;

IR (cm^{-1}): 3054, 2946, 2808, 1599, 1563, 1462, 1389, 1211, 1120, 1069, 999, 749; $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 8,34 (d, $J = 8,12$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,44$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,58$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,44$ Hz, 1H), 4,98 — 4,93 (m, 1H), 3,44 (t, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,03 — 3,00 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,46 (t, $J = 7,54$ Hz, 2H), 2,20 — 2,02 (m, 6H), 1,80 (t, $J = 7,27$ Hz, 2H), 1,66 (d, $J = 6,72$ Hz, 6H);

Masa (m/z): 384,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa (iii): Purificación del 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol

El producto bruto de la etapa (ii) obtenido anteriormente se disolvió en una solución acuosa de ácido acético en agitación (10 % p/v, 26,0 L) y se lavó con acetato de etilo (2 x 26,0 L). El pH de la capa acuosa resultante se ajustó a 9,0 — 10,0 al añadirse una solución acuosa de hidróxido de sodio (0,5 N, 52,0 L). La capa acuosa basificada se extrajo con disolvente éter (2 x 26,0 L) y la capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro (3,0 kg). Los volátiles se eliminaron a presión reducida (> 500 mm de mercurio) por debajo de 55 °C para obtener una masa almibarada de color marrón (2,19 kg).

Rendimiento: 84 %;

Pureza: 99,72 %;

IR (cm^{-1}): 3054, 2978, 2946, 2808, 2772, 1599, 1563, 1462, 1389, 1194, 1177, 1120, 1069, 999, 749;

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 8,34 (d, $J = 8,12$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,44$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,58$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,44$ Hz, 1H), 4,98 — 4,93 (m, 1H), 3,44 (t, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,03 — 3,00 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,46 (t, $J = 7,54$ Hz, 2H), 2,20 — 2,02 (m, 6H), 1,80 (t, $J = 7,27$ Hz, 2H), 1,66 (d, $J = 6,72$ Hz, 6H);
Masa (m/z): 384,4 (M+H)⁺.

5

Etapa (iv): Preparación del oxalato de 1—*isopropil*—3—{5—[1—(3—*metoxipropil*) piperidin—4—*il*]—[1,3,4]oxadiazol—2—*il*]}—1H—indazol

10

A una solución agitada de isopropanol (60,8 L) en atmósfera de nitrógeno a 25 °C — 30 °C, se añadió 1—*isopropil*—3—(5—[1—(3—*metoxipropil*) piperidin—4—*il*]—[1,3,4]oxadiazol—2—*il*]}—1H—indazol (6,08 kg, 15,86 moles), obtenido en la etapa (iii), seguido de la adición de ácido oxálico (1,46 kg, 16,2 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y el producto sólido que precipitó se filtró a través de un filtro Nutsche en atmósfera de nitrógeno. El lecho de producto húmedo se lavó con isopropanol (10,0 L) y disolvente éter (60,8 L) para obtener un producto de calidad técnica.

15

IR (cm^{-1}): 3437, 2975, 2932, 2890, 1703, 1604, 1564, 1458, 1391, 1281, 1217, 1192, 1114, 992, 750;
 $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 10,72, (bs, 2H), 8,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,20 — 5,07 (m, 1H), 3,55 — 3,43 (m, 3H), 3,36 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,18 — 2,98 (m, 4H), 2,40 — 2,30 (m, 2H), 2,26—2,12 (m, 2H), 1,96 — 1,85 (m, 2H), 1,53 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H);
Masa (m/z): 384,4 (M+H)⁺.

20

Etapa (v): Recristalización del oxalato de 1—*isopropil*—3—{5—[1—(3—*metoxipropil*) piperidin—4—*il*]—[1,3,4]oxadiazol—2—*il*]}—1H—indazol

25

El producto obtenido anteriormente se suspendió en una mezcla de isopropanol (35,26 L) y agua (7,3 L) y se calentó a reflujo (76 °C) durante 4 horas hasta su disolución completa. La solución homogénea así obtenida se enfrió gradualmente hasta 25 °C — 30 °C y se mantuvo a esta temperatura con agitación lenta durante 16 horas. La sal de oxalato precipitada se centrifugó en atmósfera de nitrógeno. La torta de producto se lavó con isopropanol (15,0 L) y éter (60,8 L). A continuación, el producto secado por succión se secó en un horno de vacío a 25 °C — 30 °C durante 2 horas y a 65 °C durante 1 hora para obtener el compuesto del título anterior (4,24 kg) como un material cristalino de color crema claro.

30

Rendimiento: 60 %;
Pureza: 99,92 %;
Contenido de sal (sal de oxalato): 20,37 %;
Metales pesados: < 20 ppm;
IR (cm^{-1}): 3437, 2975, 2932, 2890, 1703, 1604, 1564, 1458, 1391, 1281, 1217, 1192, 1114, 992, 750;
 $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 10,72, (bs, 2H), 8,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,20 — 5,07 (m, 1H), 3,55 — 3,43 (m, 3H), 3,36 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,18 — 2,98 (m, 4H), 2,40 — 2,30 (m, 2H), 2,26—2,12 (m, 2H), 1,96 — 1,85 (m, 2H), 1,53 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H);
Masa (m/z): 384,4 (M+H)⁺.

40

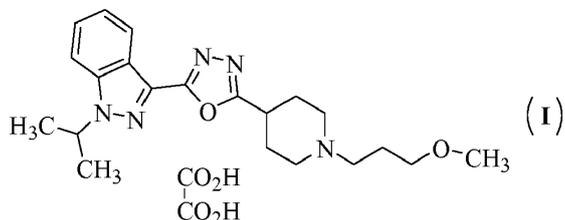
Ventajas de la invención

45

1. El presente proceso es muy simple y comienza con el material de partida comercial y fácilmente disponible que hace que el proceso sea económico e industrialmente viable.
2. El presente proceso está desprovisto de purificaciones en columna de gel de sílice que de otro modo no es factible para la síntesis a gran escala.
3. El presente proceso evitó el uso de oxiclورو de fósforo altamente corrosivo, peligroso y tóxico, lo que evitó procedimientos de trabajo laboriosos para su eliminación, lo que hace que el proceso sea más barato, simple y seguro.
4. El compuesto final obtenido en el presente proceso tiene una pureza por HPLC > 99,9 %.

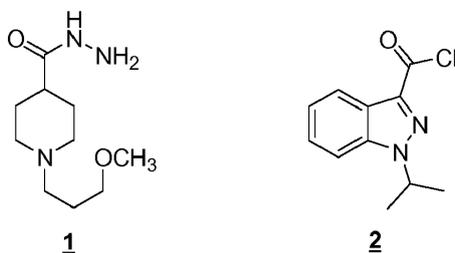
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción a gran escala del oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol de fórmula (I),

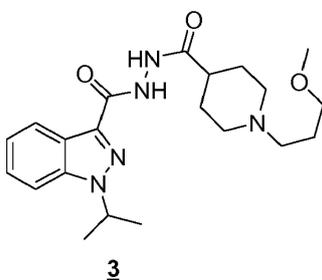


en donde el proceso comprende las etapas de:

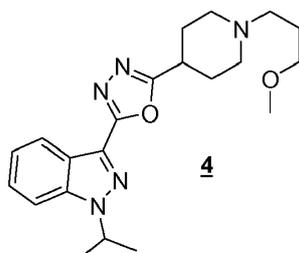
Etapa (i): acoplar la hidrazida del ácido 1-(3-metoxipropil) piperidina-4-carboxílico de fórmula 1 con el cloruro de 1-isopropil-1H-indazol-3-carbonilo de fórmula 2



en presencia de dicloroetano a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 35 °C durante un período de 1,5 horas a 2,5 horas para obtener N-[1-(3-metoxipropil)piperidina-4-carbonil]N'-(1-isopropil-1H-indazol-3-carbonil) hidrazina de fórmula 3;



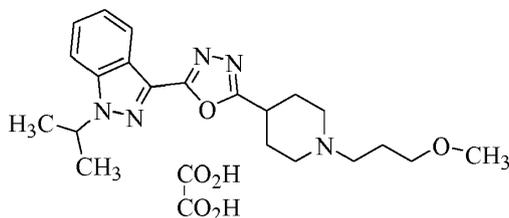
Etapa (ii): ciclar la N-[1-(3-metoxipropil) piperidina-4-carbonil]N'-(1-isopropil-1H-indazol-3-carbonil) hidrazina de fórmula 3 en presencia de cloruro de tionilo en un disolvente seleccionado entre diclorometano, 1,2-dicloroetano y clorobenceno a una temperatura en el intervalo de 60 °C a 95 °C durante un período de 8 horas a 10 horas para obtener 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4] oxadiazol-2-il]-1H-indazol de fórmula 4;



Etapa (iii): purificar el 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol de fórmula 4 con el uso de una mezcla de ácido acético y agua a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 35 °C;

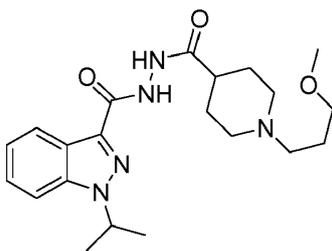
Etapa (iv): hacer reaccionar el 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol de fórmula 4 con ácido oxálico en presencia de isopropanol a una temperatura en el intervalo

de 20 °C a 35 °C durante un período de 1 hora a 4 horas para obtener oxalato de 1—(3—metoxipropil) piperidin—4—il—[1,3,4]oxadiazol—2—il—1H—indazol de fórmula (I);
Etapa (v): recristalizar el compuesto de fórmula (I) con el uso de una mezcla de isopropanol y agua en un intervalo de temperatura de 70 °C a 80 °C durante un período de 15 horas a 17 horas.



I

- 5
- 10
- 15
2. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la temperatura usada en la Etapa (i) es de 25 °C a 30 °C.
 3. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la duración de la reacción en la Etapa (i) es de 2 horas.
 4. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la temperatura usada en la Etapa (ii) es de 70 °C a 85 °C.
 5. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la duración de la reacción en la Etapa (ii) es de 9 horas.
 6. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la relación de ácido acético y agua en la Etapa (iii) es 1:9.
 7. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la temperatura usada en la Etapa (iii) es de 25 °C a 30 °C.
 8. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la temperatura usada en la Etapa (iv) es de 25 °C a 30 °C.
 9. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la duración de la reacción en la Etapa (iv) es de 2 horas.
 10. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la temperatura usada en la Etapa (v) es de 74 °C a 78 °C.
 11. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la duración de la reacción en la Etapa (v) es de 16 horas.
 12. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en donde la relación de isopropanol y agua en la Etapa (v) es 5:1.
 13. El proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el oxalato de 1—(3—metoxipropil) piperidin—4—il—[1,3,4]oxadiazol—2—il—1H—indazol de fórmula (I) es > 99,9 % puro.
 14. Un compuesto intermediario que tiene estructura de fórmula 3,



3