



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 788**

51 Int. Cl.:
C07D 209/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05795703 .7**

96 Fecha de presentación : **24.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1806340**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54 Título: **Compuesto de indolina y proceso para la producción del mismo.**

30 Prioridad: **27.10.2004 JP 2004-313040**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.07.2011

73 Titular/es: **KISSEI PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
19-48, Yoshino
Matsumoto-shi, Nagano 399-8710, JP

72 Inventor/es: **Yamaguchi, Toshiaki;**
Tsuchiya, Ikuo;
Kikuchi, Ken y
Yanagi, Takashi

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 362 788 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).

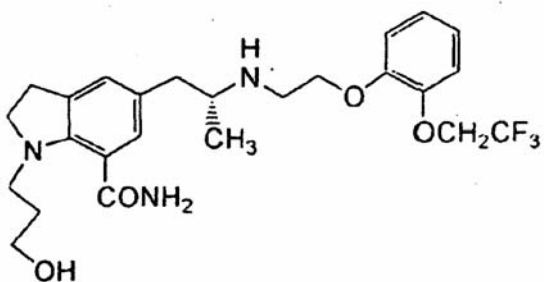
DESCRIPCIÓN

Compuesto de indolina y proceso para la producción del mismo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para la producción de un compuesto de indolina útil como medicina y a la preparación de sus intermedios. Más particularmente, la presente invención se refiere a un método para la producción de un intermedio de un compuesto de indolina (nombre general: silodosina) representado por medio de la siguiente fórmula estructural:

[Quim. 1]



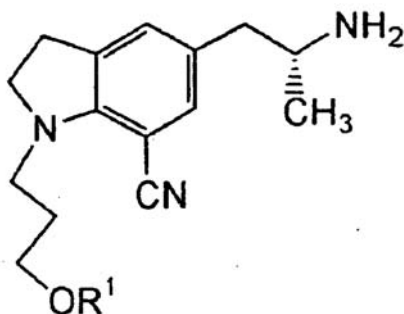
15 que es útil como agente terapéutico frente a la disuria asociada a la hiperplasia prostática benigna y a la preparación de sus intermedios para su uso en la producción.

20 Técnica anterior

La silodosina presenta un efecto inhibitor selectivo frente a la contracción del músculo liso de la uretra y disminuye la presión interna de la uretra sin que ello suponga una gran influencia sobre la tensión arterial. Además, la silodosina presenta un efecto selectivo sobre el subtipo de adrenoreceptor- α_{1A} y resulta extremadamente útil como agente terapéutico frente a la disuria asociada a la hiperplasia prostática benigna y similares (véase Referencias de Patente 1 y 2).

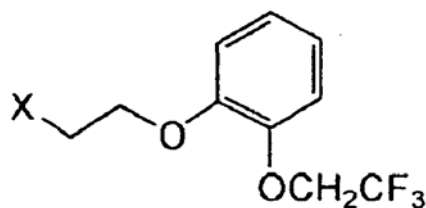
Como método eficaz y eficiente para la producción de silodosina, se propone o se informa que se permite la reacción de un compuesto de amina ópticamente activo representado por medio de la fórmula general:

30 [Quim. 2]



35 en la que R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, con un compuesto de fenoxietano representado por medio de la fórmula general:

[Quim. 3]

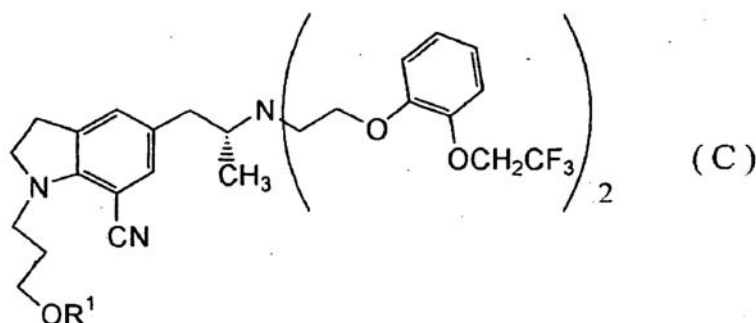


5 en la que X representa un grupo saliente, y de manera opcional desprotegido y el grupo ciano se convierte en un grupo carbonilo (véase Referencias de Patente 3 y 4).

No obstante, en los métodos de producción anteriormente mencionados, a veces se genera como subproducto un compuesto dialquilo (C) representado por medio de la siguiente fórmula general

10

[Quim. 4]



15

en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, debido a la reacción de una molécula del compuesto de amina típicamente activo y dos moléculas del compuesto de fenoxietano. Dado que resulta difícil retirar el sub-producto por medio del método de purificación usado en la producción industrial común tal como recristalización o similar, resultar necesario usar el método de purificación tal como cromatografía en columna o similar para retirar el sub-producto. Por tanto, los procesos de purificación tienden a ser complejos y no constituyen un método satisfactorio para la producción industrial. De este modo, se requiere el desarrollo de un método de purificación más aplicable para la producción industrial.

20

Referencia de Patente 1: Publicación de patente japonesa H6-220015;
 Referencia de Patente 2: Publicación de patente japonesa 2000-247998;
 Referencia de Patente 1: Publicación de patente japonesa 2001-199956;
 Referencia de Patente 1: Publicación de patente japonesa 2002-265444;

25

Divulgación de la invención

Problema a resolver por medio de la invención

30

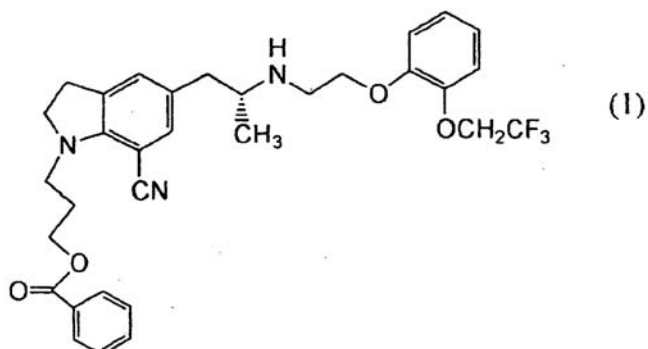
El objeto de la presente invención es proporcionar un método para la producción industrial de un intermedio de silodosina.

Medios para resolver los problemas

35

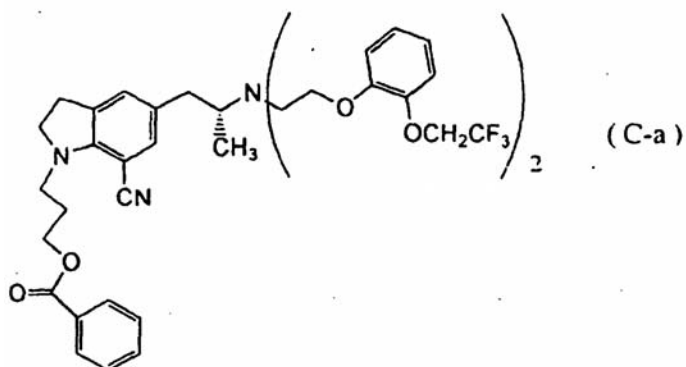
Para resolver el objeto anteriormente mencionado, los presentes inventores han estudiado recientemente y encontrado que mediante la conversión de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo representado por medio de la fórmula estructural siguiente:

[Quim. 5]



5 para dar oxalato y aislar el mismo por medio de cristalización, se puede retirar el sub-producto (C-a) representado por medio de la fórmula:

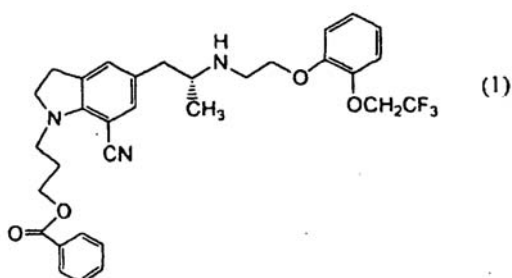
[Quim. 6]



10 formando de este modo la base de la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a

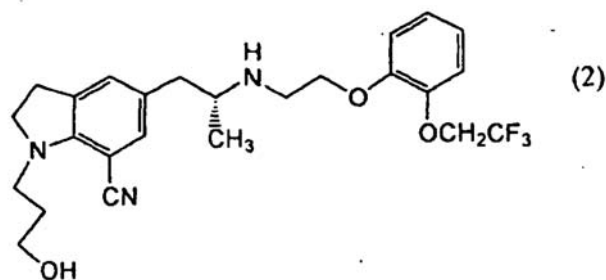
15 [1] un método para producir monooxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo, que comprende mezclar benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo representado por medio de la fórmula estructural (1):



20 y ácido oxálico; y aislar monooxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo por medio de cristalización;

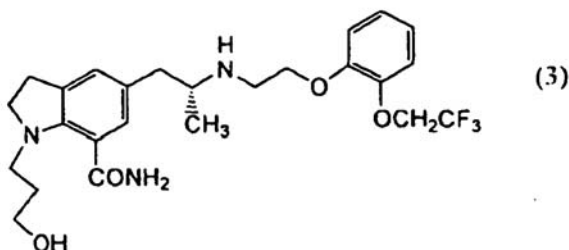
[2] el método de acuerdo con el anterior [1], que además comprende hidrolizar monooxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo para dar lugar a 1-(3-hidroxipropil)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo representado por medio de la fórmula estructural (2):

25



[3] el método de acuerdo con el anterior [2], que además comprende hidrolizar monooxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo con un hidróxido de metal alcalino;

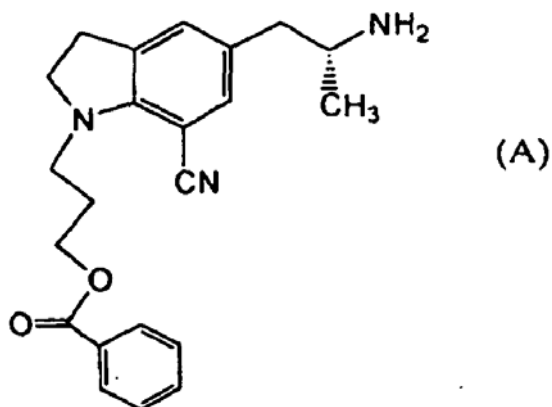
[4] el método de acuerdo con el anterior [2] o [3], que además comprende hidrolizar 1-(3-hidroxi)propil-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo representado por medio de la fórmula estructural (2) como se ha mostrado anteriormente en [2] para dar lugar a 1-(3-hidroxi)propil-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxamida representada por medio de la fórmula estructural (3):



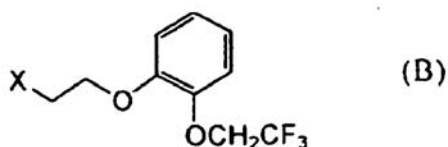
[5] el método de acuerdo con el anterior [4], en el que se hidroliza 1-(3-hidroxi)propil-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo en presencia de un agente oxidante;

[6] el método de acuerdo con el anterior [5], en el que el agente oxidante es agua oxigenada;

[7] el método de acuerdo con el anterior [1], en el que se produce benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo representado por medio de la fórmula (1) como se ha mostrado anteriormente en [1], permitiendo que el benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo representado por medio de la fórmula estructural (A):



reaccione con un compuesto de fenoxietano representado por medio de la fórmula general (B):



5

10

15

20

25

en la que X representa un grupo saliente; y

[8] monooxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil)amino]propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo

5

Efecto de la invención

El monooxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil)amino]propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo generado como intermedio en el método para el ion producto de la presente invención cristaliza bien, resulta fácil de separar a partir del sub-producto (C-a) y es fácil de manipular. Por tanto, este oxalato resulta un intermedio extremadamente excelente en el método de producción industrial.

10

Mejor modo para la práctica de la invención

15 El método para la producción de la presente invención comprende 4 etapas que se explican a continuación.

(Etapa 1)

20 Producción de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil)amino]propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo

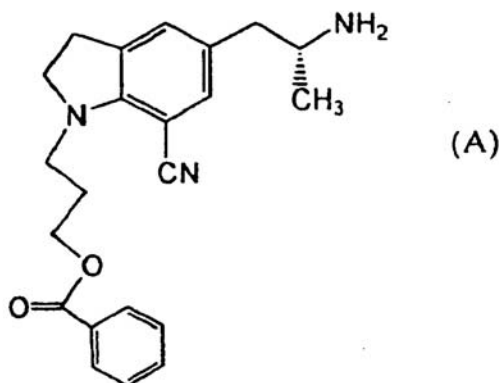
20

El benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil)amino]propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo usado en el método para la producción de la presente invención se puede preparar por medio de un método similar al descrito en la Referencia de Patente 3, permitiendo que el benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-

25

aminopropil]2,3-dihidro-1H-indol-1-il}propilo representado por medio de la fórmula estructural (A):

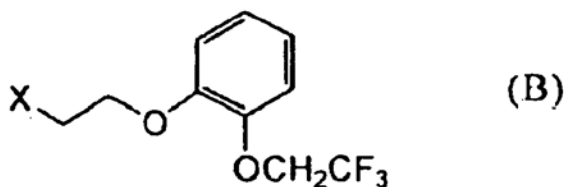
[Quim. 10]



30

o una de sus sales reaccione con un compuesto de fenoxietano representado por medio de la fórmula general (B):

[Quim. 11]



35

en la que X representa un grupo saliente, en un disolvente orgánico y preferentemente en presencia de una base.

40 Como grupo saliente X de fórmula general (B), por ejemplo, se puede ilustrar un átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo, un grupo sulfonilo de alquilo inferior tal como, por ejemplo un grupo metanosulfonilo, un grupo arilsulfonilo tal como, por ejemplo, un grupo bencenosulfonilo o un grupo toluenosulfonilo. Entre ellos, se prefiere el grupo alquilsulfonilo inferior.

45 Como disolvente orgánico usado en el disolvente de reacción, se puede usar cualquier disolvente orgánico a menos

que inhiba la reacción. Por ejemplo, se puede ilustrar un alcohol inferior tal como, por ejemplo, alcohol metílico, etílico, propílico, isopropílico o terc-butílico; un disolvente aprótico tal como por ejemplo dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo, y una mezcla de disolventes escogida entre los mismos. Entre ellos, se prefiere el alcohol inferior, especialmente el más preferido es terc-butanol.

Como base, por ejemplo, se puede ilustrar una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino tal como por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, un carbonato de metal alcalino tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio y una base orgánica tal como una alquil amina inferior tal como, por ejemplo, trietilamina o diisopropilamina. Entre ellas, se prefiere una base inorgánica, especialmente un carbonato de metal alcalino, siendo el carbonato de sodio especialmente preferido.

Normalmente, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente orgánico usado para la reacción durante 30 minutos a 48 horas.

Tras la reacción, se puede obtener benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo por medio de un procedimiento común. Normalmente, el sub-producto anteriormente mencionado (C-a) se incluye en el producto alrededor de 5 a 20 %, aunque es diferente dependiendo de la condición de reacción. Se puede calcular la cantidad de sub-producto presente por medio de una proporción del área medida por cromatografía de líquidos de alta eficacia en las siguientes condiciones:

Condiciones de medición

Columna: Inertsil ODS-2

Longitud de onda: 254 nm

Fase móvil: Metanol: 0,01 mol/L tampón de fosfato (pH 7,6) = 17,3

(Etapa 2)

Producción de monooxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo

Se puede aislar un cristal de monooxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo disolviendo cantidades casi equimolares de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo y ácido oxálico en un disolvente apropiado y de manera opcional calentando para dar lugar a la formación de monooxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo y cristalizando el mismo. Como disolvente, por ejemplo, se puede ilustrar un alcohol inferior tal como, por ejemplo alcohol metílico, etílico, propílico o isopropílico o el alcohol inferior anterior que contiene agua, o una mezcla de disolventes que se escogen entre el mismo. Entre ellos, se prefiere un alcohol inferior, especialmente alcohol etílico o isopropílico y un disolvente mixto de agua y alcohol isopropílico.

Aunque puede depender del disolvente, normalmente una cantidad preferida de ácido oxálico que se puede usar es de 0,7 a 1,5 equivalentes de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo.

Se puede cristalizar el cristal de oxalato dejando la anterior disolución de oxalato. En este momento, de manera opcional, se puede la siembra de cristales de oxalato o la refrigeración. Además, el oxalato también se puede cristalizar por medio de concentración de la disolución de oxalato o añadiendo gota a gota un disolvente suave a la disolución de oxalato.

Se puede reducir la cantidad de sub-producto (C-a) presente en 1 % o menos, mediante el método mencionado anteriormente, por medio de monoxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo. Por tanto, se puede usar el oxalato obtenido en la próxima reacción de manera directa.

(Etapa 3)

Producción de 1-(3-hidroxi)propil--5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo

Se puede preparar 1-(3-hidroxi)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo hidrolizando monoxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo en el disolvente apropiado.

La reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo usando un álcali tal como un hidróxido de metal alcalino tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; una sal de carbonato de metal alcalino tal como, por ejemplo,

carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, o usando un ácido tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico. Entre ellos, se prefiere un álcali, especialmente se prefiere un hidróxido de metal alcalino.

5 Como disolvente usado en la hidrólisis, se puede ilustrar agua, un alcohol inferior tal como, por ejemplo, alcohol metílico, etílico, propílico o isopropílico; un disolvente orgánico soluble en agua tal como por ejemplo, acetona, tetrahidrofurano o dioxano y una mezcla de disolventes que se escoge entre los mismos. Entre ellos, se prefiere un disolvente mixto de agua y un alcohol inferior.

10 Normalmente, la reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo a 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente usado durante 30 minutos a 48 horas y posteriormente se puede obtener 1-(3-hidroxi)propil-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo por medio de un procedimiento común. El compuesto obtenido se puede usar en la próxima reacción de forma directa o de manera opcional tras la etapa de purificación.

15 (Etapa 4)

Producción de 1-(3-hidroxi)propil-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxamida

20 Se puede preparar 1-(3-hidroxi)propil-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxamida hidrolizando 1-(3-hidroxi)propil-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo en el disolvente apropiado.

25 La reacción de de hidrólisis se puede llevar a cabo usando un álcali tal como un hidróxido de metal alcalino tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; carbonato de metal alcalino tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, o usando un ácido tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico. Entre ellos, se prefiere un álcali, especialmente se prefiere un hidróxido de metal alcalino. Además, se prefiere que la reacción de hidrólisis se lleve a cabo en presencia de un agente oxidante tal como, por ejemplo, agua oxigenada.

30 Como disolvente usado en la hidrólisis, por ejemplo, se puede ilustrar agua, un alcohol inferior tal como por ejemplo, alcohol metílico, etílico, propílico o isopropílico; un disolvente orgánico soluble en agua tal como, por ejemplo, acetona, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilsulfóxido; y una mezcla de disolventes que se escoge entre los mismos. Entre ellos, se prefiere un disolvente mixto de agua y dimetilsulfóxido.

35 La reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo a una temperatura de 0 °C a 100 °C durante 30 minutos a 48 horas, y posteriormente se puede obtener 1-(3-hidroxi)propil-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo por medio de un procedimiento común.

40 Ejemplos

Se ilustra la presente invención con más detalle por medio de los siguientes Ejemplos, sin embargo la invención no se encuentra limitada a ellos.

45 Ejemplo 1

Benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo

50 Se añadió, poco a poco, monotartrato de benzoato (2R, 3R) de 3-[5-((2R)-2-aminopropil)-7-ciano-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]propilo (5,0 g) a una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y disolución acuosa (50 ml) de carbonato de potasio (13,5 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó la fase de acetato de etilo y se sometió a extracción la fase acuosa con una disolución de acetato de etilo (50 ml). Se lavó la fase combinada de acetato de etilo con una disolución acuosa de carbonato de potasio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el aceite obtenido en terc-butanol anhidro (25 ml) y se añadieron a la disolución metanosulfonato de 2-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenoxi]etilo (3,67 g) y carbonato de sodio (1,08 g). Se sometió a reflujo la mezcla por medio de calentamiento durante 24 horas. Posteriormente, se dejó enfriar la mezcla de reacción y a continuación se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio (50 ml). Se sometió a extracción dos veces la mezcla con acetato de etilo (50 ml). Se lavó la fase combinada de acetato de etilo con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, agua y disolución salina y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo (6,40 g). En este momento, el contenido del sub-producto (C-a) en el producto obtenido fue de 13,6 %. Se usó el producto en la siguiente reacción. La estructura obtenida de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo se confirmó por medio de análisis de RMN usando la parte purificada del producto.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,06 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,15 (2H, m), 2,44 (1H, dd, J = 6,9, 13,8 Hz), 2,61 (1H, dd, J = 6,3, 13,8 Hz), 2,85-3,10 (5H, m), 3,57 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,74 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,05-4,15 (2H, m), 4,32 (2H, q, J = 8,4 Hz), 4,47 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,89-7,06 (6H, m), 7,44 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,06 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 2

Monoxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo

Se añadieron alcohol isopropílico (50 ml) y ácido oxálico dihidratado (1,20 g) a benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo (6,40 g) que se obtuvo en el Ejemplo 1, y se disolvió la mezcla por medio de calentamiento. Tras la obtención del compuesto del título, se dejó reposar la mezcla durante la noche. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se lavaron con una pequeña cantidad de alcohol isopropílico frío y se secaron a vacío para dar monoxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo (5,43 g). En este momento, el contenido de sub-producto (C-a) en el producto obtenido fue de 0,9 %.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,13 (3H, d, J = 6,2 Hz), 2,08 (2H, m), 2,45-2,57 (1H, m), 2,88-3,05 (3H, m), 3,35-3,50 (3H, m), 3,60 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,70 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,29 (2H, sa), 4,39 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,71 (2H, q, J = 8,9 Hz), 6,95-7,16 (6H, m), 7,51 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,99 (2H, d, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 3

1-(3-hidroxi)propil--5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo

Se disolvió monoxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo (10,0 g) en metanol (40 ml), posteriormente se añadió poco a poco una disolución acuosa de hidróxido de potasio, que había sido preparada a partir de hidróxido potasio (2,93 g) y agua (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (150 ml) a la mezcla de reacción y se sometió a extracción con acetato de etilo (150 ml y 50 ml) sucesivamente. Se lavó la fase combinada de acetato de etilo con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con una disolución salina y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar 1-(3-hidroxi)propil--5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo (7,86 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,05 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,85-1,95 (2H, m), 2,43 (1H, dd, J = 13,5, 6,8 Hz), 2,60 (1H, dd, J = 13,7, 6,3 Hz), 2,80-3,10 (5H, m), 3,57 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,67 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,80 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,05-4,15 (2H, m), 4,32 (2H, q, J = 8,4 Hz), 6,85-7,05 (5H, m).

Ejemplo 4

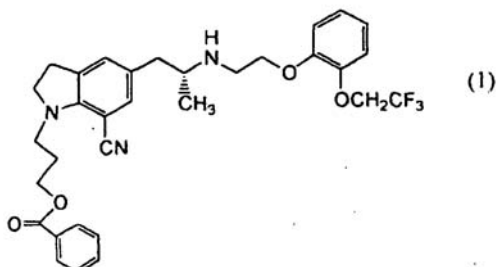
1-(3-hidroxi)propil-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxamida

Se disolvió 1-(3-hidroxi)propil--5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo (6,00 g) en dimetilsulfóxido (75 ml), y se añadió a la disolución una disolución acuosa de 5 mol/l de hidróxido de sodio (4,50 ml). Se añadió, poco a poco, agua oxigenada 30 % (2,63 ml) a la mezcla de reacción a no más que 25 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 20-25 °C durante 5 horas. Se añadió con cuidado una disolución acuosa de sulfito de sodio que contenía sulfito de sodio (2,1 g) disuelto en agua (150 ml). Se sometió a extracción la mezcla de reacción dos veces con acetato de etilo (50 ml). Se sometió a extracción la fase combinada de acetato de etilo dos veces con ácido clorhídrico 2 mol/l. Se neutralizó la disolución acuosa de ácido clorhídrico con bicarbonato de sodio y se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo (50 ml). Se lavó la fase combinada de acetato de etilo con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y disolución salina y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se enfrió la disolución para dar 1-(3-hidroxi)propil-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxamida (4,49 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,08 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,75-1,85 (2H, m), 2,53 (1H, dd, J = 13,6, 6,7 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 13,6, 6,6 Hz), 2,90-3,10 (5H, m), 3,19 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,41 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,75 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,05-4,15 (2H, m), 4,30 (2H, q, J = 8,4 Hz), 5,79 (1H, sa), 6,65 (1H, sa), 6,85-7,05 (5H, m), 7,16 (1H, s).

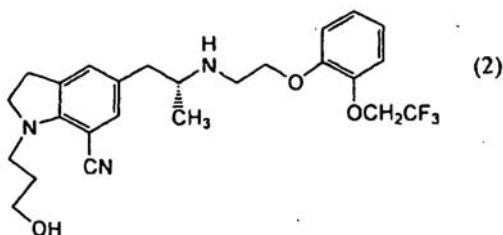
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir monoxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo, que comprende mezclar benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo representado por medio de la fórmula estructural (1):



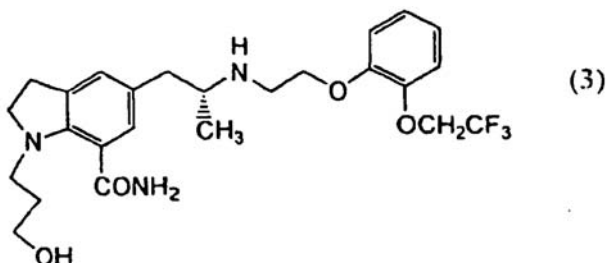
- 10 y ácido oxálico; y aislar monoxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo mediante cristalización.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende hidrolizar monoxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo para dar lugar a 1-(3-hidroxi)propil)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo representado por medio de la fórmula estructural (2):



- 20 3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende hidrolizar monoxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo con un hidróxido de metal alcalino.

- 25 4. El método de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, que además comprende hidrolizar 1-(3-hidroxi)propil)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo representado por medio de la fórmula estructural (2) como se muestra en la reivindicación 2 para dar lugar a 1-(3-hidroxi)propil)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxamida representada por medio de la fórmula estructural (3):

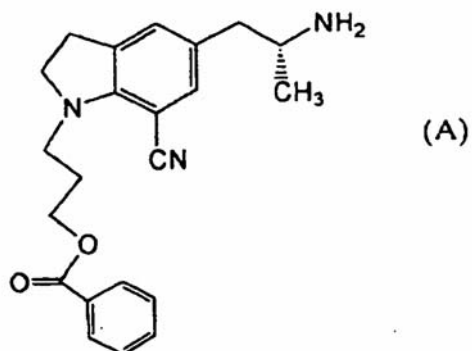


- 30 5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que se hidroliza 1-(3-hidroxi)propil)-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoro-etoxi)fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo en presencia de un agente oxidante.

- 35 6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agente oxidante es agua oxigenada

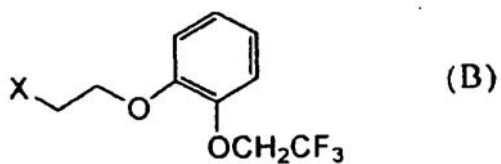
7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo representado por medio de la fórmula

estructural (1) que se describe en la reivindicación 1 se produce permitiendo la reacción de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-aminopropil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo representado por medio de la fórmula estructural (A):



5

con un compuesto de fenoxietano representado por medio de la fórmula general (B):



10 8. Monoxalato de benzoato de 3-{7-ciano-5-[(2R)-2-({2-[2-(2,2,2,-trifluoroetoxi)-fenoxi]etil}amino)propil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-propilo.