

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 813**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09711822 .8**
96 Fecha de presentación: **20.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2260034**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.12.2010**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ésteres del ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-3-carboxílico**

30 Prioridad:
22.02.2008 IT MI20080285

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2012

73 Titular/es:
**Endura S.p.a.
Viale Pietramellara 5
40121 Bologna, IT y
Universita' Degli Studi di Firenze**

72 Inventor/es:
**BORZATTA, Valerio;
SCARPI, Dina;
GUARNA, Antonio y
OCCHIATO, Ernesto**

74 Agente/Representante:
Ruo, Alessandro

ES 2 381 813 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

Procedimiento para la preparación de ésteres del ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-3-carboxílico

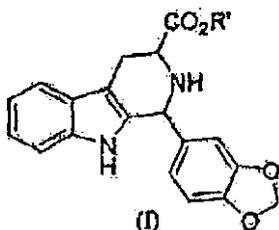
5 Descripción de la invención

Campo de la invención

10 [0001] La presente invención se refiere al procedimiento de síntesis de los ésteres del ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-3-carboxílico sustituido en la posición 1.

Técnica anterior

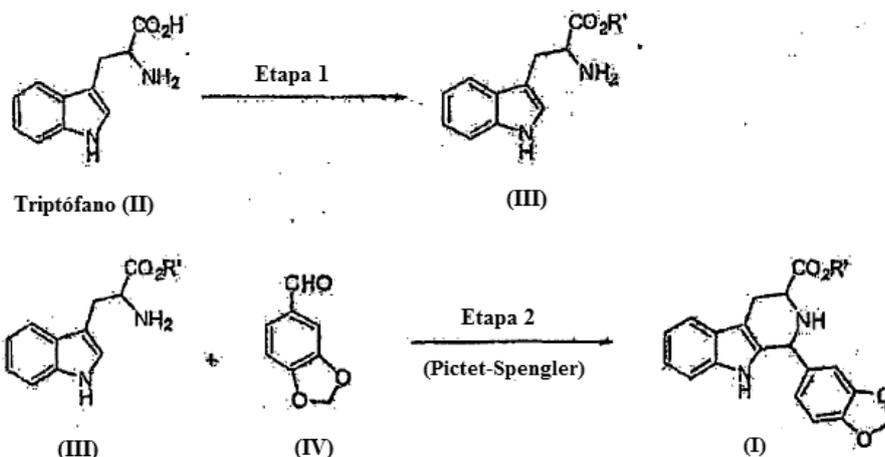
15 [0002] Los compuestos de la fórmula (I)



20 se usan ampliamente en la síntesis de ingredientes activos tales como alcaloides y fármacos. El producto intermedio más conocido se representa por el éster de metilo del ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1-(3,4-benzodioxolil)-β-carbolin-3-carboxílico en la forma diastereomérica *cis*, usado en la síntesis del fármaco (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)-pirazin[1', 2': 1,6]pirido[3,4-b] andol-1,4-diona; también conocido como Tadalafilo.

25 [0003] Los compuestos de fórmula general (I) tienen dos centros estereogénicos en los que los sustituyentes distintos de los átomos de hidrógeno en los átomos de carbono asimétricos pueden estar en la configuración *cis* o *trans*. Se conoce bien que los compuestos biológicos activos que contienen al menos un átomo de carbono asimétrico poseen una actividad biológica diferente dependiendo de su estereoisomería, siendo uno de los estereoisómeros más activo que el otro.

30 [0004] Se conoce que se pueden obtener los compuestos de la fórmula general (I) en la configuración adecuada *cis* o *trans* por medio de la reacción de Pictet-Spengler entre el triptófano en la configuración adecuada D o L y 3,4-(metilendioxi)-benzaldehído, como se describe a continuación en el presente documento:



35 [0005] En particular, se describe ampliamente la síntesis del éster de metilo del ácido *cis* 2,3,4,9-tetrahidro-1-(3,4-benzodioxolil)-β-carbolin-3-carboxílico, un producto intermedio para la fabricación del Tadalafilo.

40 [0006] El documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.859.006 describe la síntesis del Tadalafilo y de su producto intermedio el éster de metilo del ácido *cis* 2,3,4,9-tetrahidro-1-(3,4-benzodioxolil)-β-carbolin-3-carboxílico por reacción entre el éster de metilo del D-triptófano y 3,4-benzodioxol-1-carbaldehído (piperonal) en

diclorometano y en presencia de ácido trifluoroacético. En este caso se obtienen ambos diastereómeros y el isómero *cis* se separa del isómero *trans* por medio de cromatografía preparativa. El proceso descrito anteriormente tiene la desventaja de la separación cromatográfica, el uso del ácido trifluoroacético que es altamente corrosivo, los largos tiempos de reacción (4-5 días) y los bajos rendimientos para el isómero *cis* (37-42%).

5 [0007] En el documento de solicitud de patente internacional WO 2004/011463 se informó de la síntesis del Tadalafilo y del éster de metilo del ácido *cis* 2,3,4,9-tetrahidro-1-(3,4-benzodioxolil)- β -carbolin-3-carboxílico por reacción entre el hidrocloreto del éster de metilo del D-triptófano y piperonal en alcohol isopropílico anhidro.

10 [0008] El procedimiento tiene la desventaja del uso de alcohol isopropílico anhidro siendo de esa manera de escasa aplicación industrial. En el documento de solicitud de patente internacional WO 2005/068464 se describe un procedimiento de preparación en el que se condensan el éster de metilo del D-triptófano y piperonal en presencia de ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado y en presencia de tamices moleculares para absorber el agua liberada durante la reacción. Se obtiene tanto el estereoisómero *cis* como el *trans* que, por tratamiento con ácido clorhídrico acuoso, da la sal de hidrocloreto del isómero *cis*, que precipita en el medio de reacción y se aísla posteriormente y se hace reaccionar con los reactivos adecuados para obtener el Tadalafilo. El proceso descrito anteriormente tiene la desventaja del uso de los tamices moleculares, que dificulta la explotación a escala industrial, y del hecho que la reacción se lleva a cabo en dos etapas que requiere el aislamiento de productos intermedios.

20 [0009] En el documento de patente de los Estados Unidos de América N° 6.143.746 se describe un procedimiento de preparación en el que se condensan el éster de metilo del D-triptófano y piperonal en presencia de ácido trifluoroacético en diclorometano anhidro. Se obtiene el isómero *trans* por medio de la concentración del disolvente y filtración. Las aguas madres, que contienen mayoritariamente el isómero *cis*, se concentran adicionalmente y se obtiene el isómero *cis* mediante cristalización añadiendo éter isopropílico como cosolvente. El procedimiento descrito anteriormente tiene la desventaja del uso de un disolvente clorado, un ácido extremadamente corrosivo como el ácido trifluoroacético, los largos tiempos de reacción y la separación por medio de cristalización fraccionada.

30 [0010] En el documento de patente de los Estados Unidos de América N° 6.143.757 se describe un procedimiento para la preparación del Tadalafilo partiendo del hidrocloreto del éster de metilo del D-triptófano, por reacción de Pictet-Spengler en presencia de disolventes clorados, ácido trifluoroacético y piperonal, para obtener el éster de metilo del ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1-(3,4-benzodioxolil)- β -carbolin-3-carboxílico en las formas diastereoméricas *cis* y *trans*. A continuación se separa la forma *cis* por medio de cromatografía preparativa y el diastereómero obtenido de esta manera se hace reaccionar con el isocianato apropiado para obtener el Tadalafilo. El procedimiento descrito anteriormente tiene la desventaja del uso del ácido trifluoroacético, altamente corrosivo, y la necesidad de separar los dos diastereómeros por medio de cromatografía preparativa.

40 [0011] En el documento de solicitud de patente internacional WO 2006/110893 se describe un procedimiento para obtener Tadalafilo y su precursor, el éster de metilo del ácido *cis* 2,3,4,9-tetrahidro-1-(3,4-benzodioxolil)- β -carbolin-3-carboxílico. El último se obtiene por reacción del éster de metilo del D-triptófano y/o su sal adecuada en un disolvente elegido entre ésteres de alquilo de ácidos carboxílicos tales como, por ejemplo, acetato de etilo en presencia de ácido trifluoroacético, a una temperatura de reacción de aproximadamente 50 °C durante prolongados tiempos de reacción (7 días). A continuación se obtiene el diastereómero *cis* por filtración con un rendimiento que varía entre el 32% y el 76%. El procedimiento descrito anteriormente tiene la desventaja del uso del ácido trifluoroacético que es altamente corrosivo y de los prolongados tiempos de reacción (7 días). En el documento de solicitud de patente de los Estados Unidos de América N° 2006/0258865 se describe un procedimiento para obtener Tadalafilo y su precursor el éster de metilo del ácido *cis* 2,3,4,9-tetrahidro-1-(3,4-benzodioxolil)- β -carbolin-3-carboxílico. El último se prepara por reacción del hidrocloreto del éster de metilo del D-triptófano con piperonal en un disolvente polar aprótico con un punto de ebullición elevado tal como N, N-dimetil acetamida (DMA) en presencia de un agente deshidratante tal como sulfato sódico anhidro en cantidad considerable y con calentamiento durante 30-35 horas. La mezcla diastereomérica obtenida de esta manera se trata a continuación con ácido clorhídrico con calentamiento durante 6-10 horas adicionales para epimerizar el diastereómero *trans* y se separa el isómero *cis* por medio de cristalización en una mezcla de tolueno/ciclohexano después de la extracción orgánica de la solución ácida acuosa. Por cierto, el procedimiento descrito anteriormente tiene la desventaja de usar un disolvente polar aprótico que tiene un punto de ebullición elevado como la DMA, que es difícil de recuperar y un agente deshidratante tal como sulfato sódico anhidro en cantidad considerable, seguido de reacción con ácido clorhídrico para obtener el isómero *cis* y la cristalización final después de la extracción de la solución ácida acuosa.

60 [0012] En Herralz T. et al., J.Agric. Food Chemistry, 2003, 51, 2168-2173, el L-triptófano se hace reaccionar con el aldehído adecuado para dar el correspondiente ácido tetrahidro- β -carbolin-3-carboxílico en una mezcla diastereomérica en presencia de ácido sulfúrico durante periodos prolongados de reacción (9 días). Mediante el uso de este procedimiento que parte directamente del aminoácido, el producto obtenido representa solamente el ácido y no su éster. Además, la reacción necesita tiempos prolongados para llevarse a cabo sin tener en cuenta la separación de los distintos diastereómeros.

65 [0013] En Lopez-Rodriguez M. et al., J. Org. Chem. 1994, 59,1583-1585, se describe un procedimiento para obtener el ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolin-3-carboxílico sustituido en la posición 1 adecuado por reacción del L-

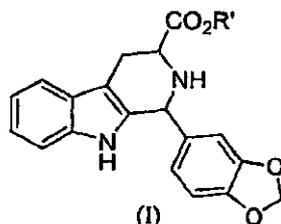
triptófano y benzaldehído en ácido sulfúrico diluido durante 7 horas. Dicho producto, obtenido en forma racémica, se usó a continuación en la siguiente reacción con isocianato o isotiocianato. No se informó de nada relacionado con la obtención del éster del ácido carboxílico a partir del triptófano. En Zhang Y. Et al. Oppi Briefs "Improved Synthesis of Tadalafil" Vol. 37, N° 1, se hizo reaccionar el hidrocloreto del éster de metilo del D-triptófano con piperonal con catálisis de ácido clorhídrico en metanol, precipitando de esta manera el isómero *cis*. Los presentes inventores repitieron la síntesis y se obtuvo solamente el 44,9% del hidrocloreto del isómero *cis* con respecto al 35,2% del isómero *trans*.

[0014] En resumen, la técnica anterior no informa sobre ninguna enseñanza para obtener el diastereómero adecuado de los ésteres del ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-3-carboxílico sustituido en la posición 1 en una única reacción (reacción en una sola etapa). De hecho, comienza directamente a partir del éster de D o L-triptófano adecuado o, en el caso en el que comienza a partir del correspondiente aminoácido, la síntesis se detiene en el ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-3-carboxílico sustituido en la posición 1.

[0015] Además, la preparación del éster del ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-3-carboxílico sustituido en la posición 1 muestra varias desventajas que se pueden resumir en los prolongados tiempos (días) de reacción, la necesidad de separación cromatográfica, el uso de agentes deshidratantes tales como tamices moleculares o productos químicos tales como el sulfato sódico, la separación de la mezcla de diastereómeros y la posterior epimerización para obtener el isómero deseado, y el uso de disolventes anhidros.

Sumario

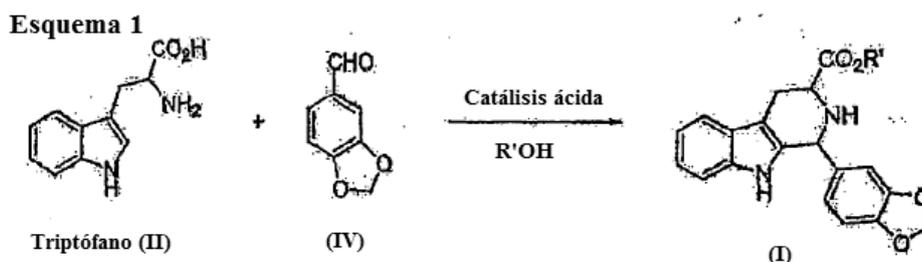
[0016] Ahora se ha descubierto un nuevo procedimiento para obtener ésteres del ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-3-carboxílico sustituido en la posición 1 de la fórmula (I)



[0017] En la forma diastereómera preferente partiendo directamente de triptófano (D, L o racémico), un aminoácido barato y fácilmente disponible a través de una reacción en una sola etapa con 3,4-(metilendioxi)benzaldehído (piperonal) en un disolvente alcohólico adecuado y en presencia de un ácido prótico. En la fórmula (I) mencionada anteriormente, R' representa un sustituyente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene heteroátomos, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo.

[0018] Preferentemente en R', los sustituyentes alquilo y aralquilo son alquilo C₁-C₈ y aralquilo C₁-C₈; el sustituyente cicloalquilo se representa mediante anillos de 3-8 miembros; los sustituyentes que contienen heteroátomos se representan mediante anillos de 4-8 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre O, N, S; además todos los sustituyentes cíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos, en particular, con grupos alquilo C₁-C₈, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, nitro y halógeno.

[0019] Es un objeto de la presente invención un procedimiento para obtener en una sola etapa de síntesis el producto (I) partiendo de triptófano (II) en condiciones de catálisis ácida como se indica en el Esquema 1:



[0020] La reacción se realiza en un disolvente alcohólico adecuado R'OH (que proporciona el grupo R') en presencia de un ácido inorgánico prótico en exceso con respecto a la cantidad estequiométrica, es decir con respecto al número de moles de triptófano (II). Preferentemente el ácido prótico se usa en un exceso de hasta el 50% con

respecto al número de moles de triptófano (II); un exceso entre el 5% y el 30% es preferente; un exceso entre el 10% y el 30% es más preferente.

5 **[0021]** En el procedimiento mostrado en el esquema 1 se involucran dos reacciones de forma conjunta en el mismo reactor sin ninguna separación de los productos intermedios. La primera es la adición del aldehído (IV) a la posición 2 del anillo indólico de triptófano (II) con posterior cierre del anillo de piperidina (reacción de Pictet-Spengler); la segunda es la esterificación del grupo CO₂H.

10 **[0022]** El procedimiento utiliza un ácido inorgánico de bajo coste fácilmente disponible, aplicable de forma industrial y que se puede manejar sin dificultad tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico. Además el procedimiento permite la preparación del éster del ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolin-3-carboxílico sustituido en la posición 1 de acuerdo con la forma diastereómera preferente a través de la conversión *in situ* de la forma diastereómera no deseada en la forma deseada.

15 Descripción detallada de la invención

[0023] En el procedimiento de la presente invención, se puede utilizar como material de partida triptófano (II) en forma racémica, en una forma enriquecida enantioméricamente o en forma de enantiómeros puros (L o D).

20 **[0024]** La relación molar preferente entre el triptófano (II) y el compuesto (IV) (3,4-(metilendioxi)benzaldehído) es entre 0,8 y 1,5; la relación molar más preferente es entre 0,9 y 1,3; la relación molar incluso más preferente es entre 0,9 y 1,1; una relación molar particularmente preferente es 1,0.

25 **[0025]** El ácido inorgánico prótico se selecciona entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico. El ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico son preferentes, el ácido clorhídrico es particularmente preferente. Ácido clorhídrico se refiere a la solución acuosa del ácido clorhídrico concentrado, siendo la concentración de dicho ácido clorhídrico entre el 30% y el 37% (% p/p). Una concentración entre el 33% y el 37% (% p/p) es preferente; una concentración del 37% (% p/p) es particularmente preferente.

30 **[0026]** La relación molar entre el ácido prótico (por ejemplo, ácido clorhídrico) y el triptófano (II) es entre 1,0 y 1,5; la relación molar preferente es entre 1,06 y 1,3; la relación molar entre 1,1 y 1,2 es particularmente preferente.

35 **[0027]** El disolvente R'OH se selecciona en base al sustituyente R' que se desea introducir en el compuesto (I). Ejemplos ilustrativos pero no limitantes son metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y sus isómeros, n-pentanol y sus isómeros, n-hexanol y sus isómeros, n-heptanol y sus isómeros, n-octanol y sus isómeros, ciclohexanol, cicloheptanol, hidroxipiperidina, alcohol fenílico, alcohol bencílico, alcohol metilbencílico, alcohol 4-metoxibencílico, alcohol 3-metoxibencílico, alcohol 2-metoxibencílico, alcohol 4-nitrobencílico y tetrahidrofuranometanol.

40 **[0028]** Son preferentes metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol; el metanol es particularmente preferente.

45 **[0029]** La reacción se realiza a la temperatura de reflujo del disolvente preferentemente durante un periodo entre 12 y 36 horas, por ejemplo 24 horas. Durante la reacción se forma agua, produciéndose una variación del punto de ebullición del disolvente puro; la solución hidroalcohólica formada se retira por destilación y se añade en forma conveniente disolvente R'OH fresco a la solución de reacción de manera que se mantenga el punto de ebullición del disolvente.

50 **[0030]** Al final de la reacción, la mezcla se evapora al vacío, de forma adecuada en el mismo matraz de reacción, recuperando el racémico del compuesto (I) en bruto en forma de un sólido. A partir de este compuesto (I) se pueden recuperar los diastereómeros *cis* y/o *trans* individuales y puros mediante cromatografía o mediante el uso de otros sistemas conocidos para separar diastereómeros, realizando de forma previa, si fuera necesario, las reacciones de epimerización apropiadas para incrementar el rendimiento en la forma diastereómera apropiada.

55 **[0031]** De acuerdo con un procedimiento preferente de dicha epimerización, el compuesto (I) sólido en bruto se trata con una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico, se calienta a una temperatura entre 40 °C y 70 °C, por ejemplo entre 50 °C y 60 °C durante 40-100 horas adicionales, por ejemplo 60-80 horas. El ácido clorhídrico se usa con un exceso molar (con respecto al triptófano (II) de partida) que varía entre el 5% y el 50%, preferentemente entre el 5% y el 30%, más preferentemente entre el 10% y el 20%. El precipitado obtenido es la sal de hidrocloreto del compuesto (I) en la configuración diastereómera *cis* y se separa por filtración, se lava con un disolvente alcohólico o etéreo adecuado tal como, por ejemplo, isopropanol o isopropil éter y se seca.

60

65 **[0032]** Las aguas madres que quedan tras la precipitación de la sal de hidrocloreto contienen en solución un residuo del compuesto (I) en la forma *cis*, la parte restante del compuesto (I) en la forma *trans*, pequeñas cantidades de los mismos compuestos que no están en forma de éster y posiblemente pequeñas cantidades de aldehído (IV) o triptófano (I) sin reaccionar. Estas aguas madres se pueden tratar de forma conveniente de acuerdo con los sistemas

conocidos para recuperar estos productos.

[0033] En particular, el aldehído (IV) se puede recuperar a partir de las aguas madres mediante la extracción con un disolvente orgánico, por ejemplo etil o isopropil éter; los compuestos de la fórmula (I) se pueden recuperar mediante precipitación con una base adecuada (por ejemplo NaHCO_3); los compuestos recuperados se pueden reciclar en reacciones posteriores de Pictet-Spengler, esterificación y epimerización (nuevo ciclo) para enriquecerlos de nuevo en la forma enantiomérica deseada y recuperar cantidades adicionales de dicha forma enantiomérica.

[0034] Se describen a continuación algunos ejemplos ilustrativos, pero no limitantes, de la presente invención.

Parte experimental

Ejemplo 1

[0035] A una suspensión de D-triptófano (10,20 g; 50,0 mmol) en metanol (45 ml), se añade una solución acuosa de HCl al 37% (5 ml).

[0036] A continuación se añade piperonal (7,50 g; 50,0 mmol) a la solución resultante, que se hace reaccionar a temperatura de reflujo durante 25 h. El disolvente se retira por destilación y se reemplaza de forma continua con metanol fresco hasta un volumen de destilado de 400 ml en total. Después de la evaporación del disolvente, se añade una solución acuosa de HCl 0,3M (183 ml) al residuo y la solución obtenida de esta manera se mantiene a 55 °C durante 72 h. El precipitado se filtra, se lava con diisopropil éter y se seca al vacío para dar el hidrocloreto del éster *cis* (10,79 g; 27,82 mmol) con un rendimiento del 56%. La solución acuosa se lava con diisopropil éter (2 x 90 ml) para recuperar el piperonal que no ha reaccionado y se neutraliza con NaHCO_3 sólido (6,80 g). El precipitado resultante se filtra, se lava con diisopropil éter y se seca al vacío para dar un residuo sólido (6,18 g). El sólido recuperado a partir de la fase acuosa se analiza por cromatografía y resulta tener la siguiente composición: éster *cis* (1,90 g; 5,41 mmol); éster *trans* (1,45 g; 4,13 mmol); ácido *cis* (1,58 g; 4,68 mmol); ácido *trans* (1,25 g; 3,71 mmol).

[0037] El rendimiento total del proceso es del 92% (rendimiento total para los ésteres: 75%; rendimiento total para el éster *cis*: 67%)

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,84 (s, NH, 1 H), 7,54 (d, J 6,7 Hz, 1 H), 7,29 (d, J 7,4 Hz, 1 H), 7,17-6,99 (m, 5 H), 6,10 (s, OCH_2O , 2 H), 5,87 (s a, CHAR, 1 H), 4,73 (s a, CHCO_2CH_3 , 1 H), 3,84 (s, CO_2CH_3 , 3 H), 3,38-3,26 (m, $\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{CH}_3$, 2 H).

RMN ^{13}C (50,33 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 168,5 (s), 148,5 (s), 147,1 (s), 136,7 (s), 128,9 (s), 127,0 (s), 125,4 (s), 125,0 (d), 122,0 (d), 119,2 (d), 118,2 (d), 111,6 (d), 110,4 (d), 108,3 (d), 106,3 (s), 101,5 (t), 57,6 (d), 55,2 (d), 53,0 (q), 22,2 (t).

Ejemplo 2

[0038] A una suspensión del residuo sólido recuperado como se describe en el ejemplo 1 (6,18 g) y D-triptófano (10,20 g; 50,0 mmol) en metanol (61 ml), se añade HCl al 37% (6,6 ml). Se añade piperonal (7,50 g; 50,0 mmol) a la solución resultante, que se deja reaccionar a la temperatura de reflujo durante 25 h. El disolvente se retira por destilación y se reemplaza de forma continua con metanol fresco hasta un volumen de destilado de 680 ml en total.

[0039] Después de la evaporación del disolvente se añade al residuo una solución acuosa de HCl 0,3M (183 ml) y la solución obtenida de esta manera se mantiene a 55 °C durante 72 h. El precipitado se filtra, se lava con diisopropil éter y se seca al vacío para dar el hidrocloreto del éster *cis* (12,90 g; 33,26 mmol) con un rendimiento del 66,7%.

[0040] La solución acuosa se lava con diisopropil éter (2 x 90 ml) para recuperar el piperonal que no ha reaccionado y se neutraliza con NaHCO_3 (9,10 g). El precipitado resultante se filtra, se lava con diisopropil éter y se seca al vacío para obtener un residuo sólido (10,60 g).

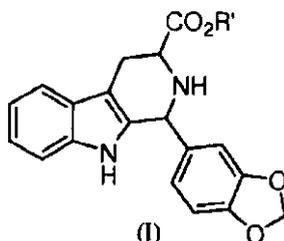
[0041] El precipitado se analiza por cromatografía y resulta tener la siguiente composición:

éster *cis* (2,58 g; 7,34 mmol); éster *trans* (2,36 g; 6,72 mmol); ácido *cis* (3,09 g; 9,16 mmol); ácido *trans* (2,55 g; 7,59 mmol).

Rendimiento total para el éster *cis*: 81,4%

REIVINDICACIONES

1. El procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I)



5

que comprende la reacción entre triptófano y 3,4-(metilendioxi)benzaldehído en un disolvente alcohólico de la fórmula R'OH en presencia de un exceso molar, con respecto al triptófano, de un ácido inorgánico prótico, en el que en R'OH y en la fórmula (I), R' representa el mismo sustituyente elegido entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene heteroátomos, arilo, heteroarilo o aralquilo.

10

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el triptófano es D-triptófano, L-triptófano o sus mezclas.

15

3. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el ácido es ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico.

4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el ácido prótico está presente en un exceso molar de hasta el 50% con respecto al triptófano.

20

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el ácido prótico está presente en un exceso molar entre el 5% y el 30% con respecto al triptófano.

25

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el ácido prótico está presente en un exceso molar entre el 10% y el 30% con respecto al triptófano.

7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que se usa triptófano y 3,4-(metilendioxi)benzaldehído en una cantidad equimolar.

30

8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el disolvente R'OH se selecciona entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y sus isómeros, n-pentanol y sus isómeros, n-hexanol y sus isómeros, n-heptanol y sus isómeros, n-octanol y sus isómeros, ciclopentanol, ciclohexanol, cicloheptanol, hidroxipiperidina, alcohol fenílico, alcohol bencílico, alcohol metilbencílico, alcohol 4-metoxibencílico, alcohol 3-metoxibencílico, alcohol 2-metoxibencílico, alcohol 4-nitrobencílico y tetrahidrofuranometanol.

35

9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la reacción entre triptófano, 3,4-(metilendioxi)benzaldehído y R'OH se realiza a la temperatura de reflujo del R'OH, durante un período de tiempo entre 12 y 36 horas.

40

10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el producto (I) obtenido se somete posteriormente a una reacción de epimerización para aumentar la riqueza de uno de sus diastereómeros.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el diastereómero es el diastereómero *cis*.

45

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la epimerización se realiza por reacción del compuesto (I) a una temperatura entre 40 y 70 °C durante un periodo de tiempo entre 40 y 100 horas, con un exceso molar de ácido clorhídrico acuoso con respecto al triptófano de partida.