

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 359**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2009 E 09823194 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2349998**

54 Título: **Nuevo procedimiento para la preparación de Eletriptan**

30 Prioridad:

31.10.2008 IN CH26542008

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

26.11.2013

73 Titular/es:

**BIOPHORE INDIA PHARMACEUTICALS PVT.
LTD. (100.0%)**

**Plot 193 Premises 5-35/50 Prashant Nagar
Kukatpally
Hyderabad 500 072, IN**

72 Inventor/es:

**PULLAGURLA, MANIK REDDY;
RANGISETTY, JAGADEESH BABU;
NAIDU, NEELAM;
MADELA, NAGARAJU;
NAGARAPU, RADHA y
POLAGANI, PULLA RAO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 431 359 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).

DESCRIPCION

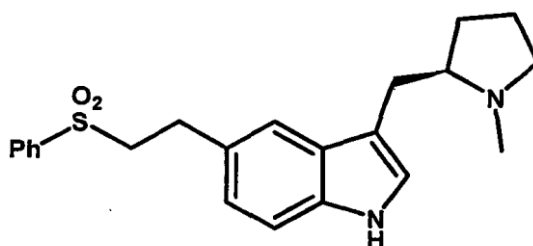
Nuevo procedimiento para la preparación de Eletriptan

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de (R)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-5-(2-(fenilsulfonyl)etil)-1H-indol e intermedios del mismo.

Antecedentes

10 Eletriptan es un fármaco anti-migraña comercializado como Relpax y actualmente se comercializa en más de 50 países del mundo. Pertenece a la clase triptánica de fármacos que también incluye Sumatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Zolmitriptan y Frovatriptan. La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de Eletriptan (Fórmula I) que aporta importantes ventajas respecto a los procedimientos existentes.



Fórmula I

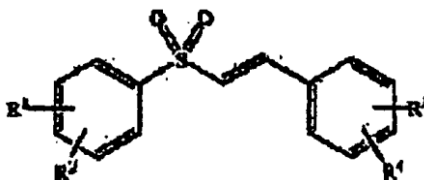
Estado de la técnica

Las siguientes patentes y solicitudes describen síntesis de Eletriptan.

15 US5545644A1 describe un procedimiento de síntesis de Eletriptan. El 5-bromoindol fue acilado en la posición 3 por reacción de la sal de magnesio de 5-bromoindol. Este procedimiento da lugar a la formación de un dímero en la etapa de reducción final con Pd/C que presenta problemas en la purificación que además conducen a una disminución de los rendimientos.

20 La US7288662B2 describe métodos que intentan resolver los problemas asociados con la formación del dímero que se describe en US5545644A1. El nitrógeno indólico fue acetilado antes de la hidrogenación y posteriormente desacetilado para proporcionar Eletriptan puro. Sin embargo, este procedimiento introdujo dos etapas adicionales en la síntesis lo cual constituye un consumo de tiempo y posteriormente una medida costosa.

La US 6.201.131 B1 describe un procedimiento para la producción de derivados de [2-(arilsulfonyl)etil]benceno de la siguiente fórmula



25 en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente H, F, Cl o un grupo alquilo inferior y dos R^3 y R^4 adyacentes pueden formar un anillo. Estos compuestos comprenden el compuesto descrito por la Fórmula II en la presente solicitud de patente, que es un compuesto intermedio en la síntesis descrita de Eletriptan.

30 La WO2005/103035A1 describe la síntesis de Eletriptan por un procedimiento indólico de Fischer. Sin embargo, la pureza enantiómera del producto acabado depende de la pureza del compuesto intermedio acetálico que podría requerir una síntesis asimétrica o una resolución óptica. El Eletriptan obtenido en el procedimiento indicado presenta aproximadamente un 94% de exceso enantiómero.

Por tanto, existe la necesidad de disponer de una síntesis eficiente y conveniente de Eletriptan.

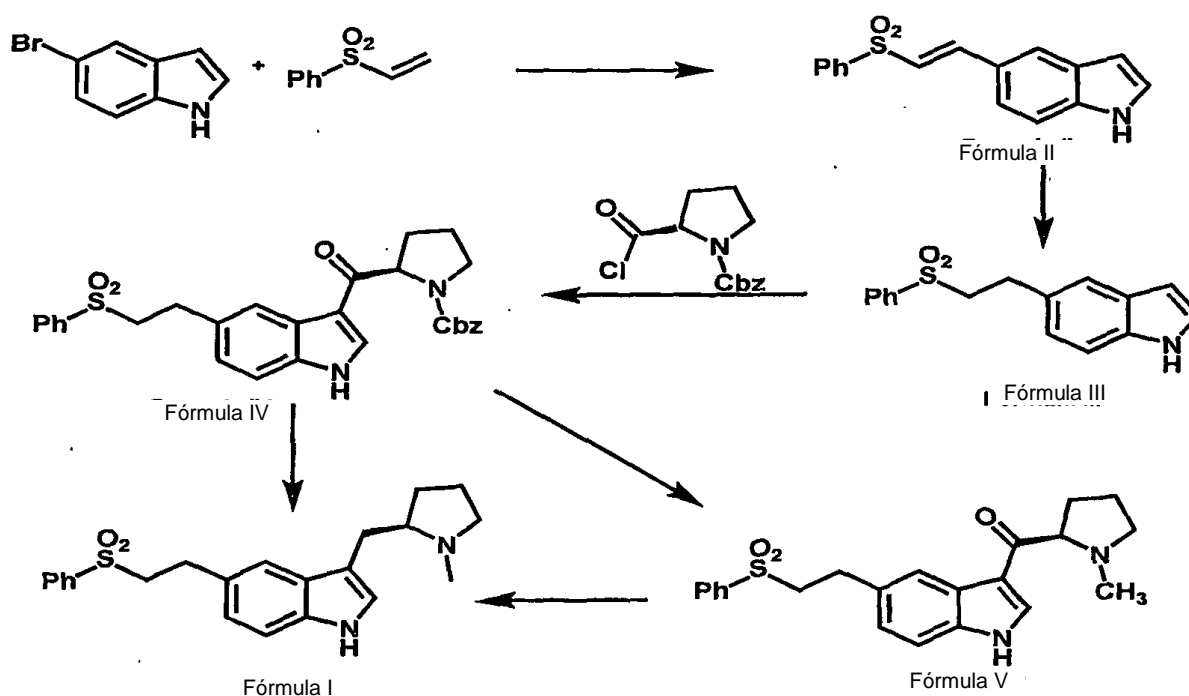
Resumen de la invención

A la luz de las anteriores deficiencias del estado de la técnica, uno de los objetos de la invención consistió en proporcionar un procedimiento para preparar Eletriptan ópticamente puro.

Otro objeto de la invención consistió en desarrollar un procedimiento libre de cualquier impureza dímica y proporcionar un método mejorado para la síntesis de Eletriptan.

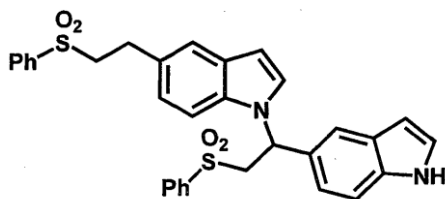
Otro objeto más de la invención consistió en desarrollar una vía de síntesis lo más corta posible para obtener Eletriptan que sea comercialmente viable.

En una modalidad esta invención proporciona un método alternativo para preparar Eletriptan que se puede representar como se ilustra en el esquema I. el 5-bromoindol, bajo las condiciones de reacción de Heck, es acoplado con fenilvinilsulfona seguido por acilación con CBZ-prolina cloruro de ácido para obtener un compuesto de Fórmula IV que, tras la reducción en presencia de un agente de hidruro proporciona Eletriptan.



Esquema I

Para reducir la formación de dímero (VI), el 5-bromoindol se acopla con fenilvinilsulfona para proporcionar el compuesto de Fórmula II. El compuesto de Fórmula II fue hidrogenado para proporcionar el compuesto de Fórmula III. El producto fue aislado convenientemente como un sólido. De manera sorprendente, este método no dio lugar a una formación importante de dímero (VI) y este procedimiento se consideró particularmente ventajoso. Los rendimientos en ambas etapas fueron del orden de 60-90%.



Fórmula VI

La cadena lateral de prolina fue entonces unida al compuesto de Fórmula III en presencia de un reactivo de Grignard y un ácido de Lewis para proporcionar el compuesto de Fórmula IV. Este tras la reducción en presencia de un

agente reductor proporciona Eletriptan.

Alternativamente, el compuesto de Fórmula IV se reduce catalíticamente al compuesto de Fórmula V el cual se convierte posteriormente a Eletriptan.

- 5 El presente procedimiento no proporcionó de manera sorprendente la impureza dímera observada en los procedimientos anteriores y tampoco necesitó la acetilación de la posición N1 del indol. El presente procedimiento ofrece importantes ventajas en términos de pureza y eficiencia de coste y evita los problemas asociados con los procedimientos del estado de la técnica.

Preparación del compuesto de Fórmula II

- 10 De acuerdo con un aspecto de la invención la preparación del compuesto de Fórmula II puede efectuarse bajo condiciones de reacción de Heck en presencia de un catalizador de acoplamiento de paladio o de níquel adecuado, fenilvinilsulfona y una base. La reacción puede efectuarse en acetonitrilo, tolueno, DMF, DME, DMAc, preferentemente en DMF o acetonitrilo a temperaturas de 50-120° C. La reacción se puede conseguir en presencia de una base adecuada seleccionada del grupo consistente en K₂CO₃, Na₂CO₃, KOAc, NaOAc, Cs₂CO₃, DABCO, DIPEA, y TEA. La base es preferentemente DIPEA y el catalizador de acoplamiento es con preferencia un catalizador de metal paladio. De manera sorprendente, se obtuvo un compuesto razonablemente puro sin la sustitución de la posición 3 del indol y de la posición N1 del indol.

Preparación del compuesto de Fórmula III

- 20 Una posibilidad de obtener el compuesto de Fórmula III es por reducción catalítica del compuesto de Fórmula II mediante hidrógeno o una fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd/C, níquel Raney, hidróxido de paladio, catalizador de platino, rodio y rutenio. La reducción también se puede conseguir en presencia de diborano, NaBH₄, LiBH₄, NaCNBH₃, triacetoxiborohidruro sódico o un agente reductor de hidruro adecuado. La reacción se puede efectuar a temperaturas de 20-100° C y una presión de hidrógeno de 15-100 psi. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de Pd/C al 10% a 20-30° C y 40-80 psi. La reacción se puede realizar en alcoholes, THF, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo o combinaciones de los anteriores y preferentemente en metanol.

25 El compuesto de Fórmula III se puede caracterizar por el ¹H NMR CDCl₃ δ= 8,15 (bs, NH), 7,93-8,00 (m, 2H), 7,53-7,70 (m, 3H), 7,38 (s, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 6,93 (dd, 1 H), 6,42-6,48 (m, 1 H), 3,37-3,46 (m, 2H), 2,99-3,17 (m, 2H). Masa ESI (M+23) 308,4

- 30 La reacción no requiere necesariamente ningún ácido en la reacción en donde dicho uso podría envenenar el catalizador, lo cual constituyó un aspecto de invenciones anteriores para obtener Eletriptan.

Preparación del compuesto de Fórmula IV

- 35 El compuesto de Fórmula IV se prepara por reacción de la sal de magnesio del derivado indólico con cloruro de ácido de prolina n-protegida. La sal de magnesio de fórmula III se prepara en presencia de haluros de alquilmagnesio tales como haluros de metilo, etilo, propilo magnesio o haluros de arilmagnesio tales como haluros de fenilo o haluros de fenilo magnesio fenil-sustituídos, con preferencia bromuro de etilmagnesio. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un ácido de Lewis tales como AlCl₃, ZnCl₂, SnCl₄, BBr₃ y preferentemente en presencia de ZnCl₂. La reacción se efectúa en presencia de un disolvente seleccionado del grupo consistente en THF, dietiléter, diclorometano, tolueno o combinaciones de los mismos, con preferencia en diclorometano y THF o diclorometano y dietiléter.

- 40 De acuerdo con otro aspecto de la invención, el nuevo compuesto de Fórmula IV se caracteriza por el ¹H NMR CDCl₃ δ= 9,85 (bs, NH), 7,92-7,99 (m, 2H), 7,54-7,80 (m, 5H), 7,28-7,43 (m, 4H), 6,78-7,08 (m, 3H), 4,89-5,28 (m, 3H), 3,53-3,80 (m, 2H), 3,25-3,48 (m, 2H), 2,91-3,19 (m, 2H), 1,70-2,35 (m, 4H). Masa ESI (M-H) 515,6, (M+23) 539,2

- 45 El compuesto de Fórmula V usado en el procedimiento puede obtenerse por reducción catalítica del compuesto de Fórmula IV bajo hidrógeno o una fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd/C, níquel Raney, hidróxido de paladio, catalizador de platino, rodio y rutenio, y un disolvente adecuado. La reducción también se puede conseguir en presencia de diborano, NaBH₄, LiBH₄, NaCNBH₃, triacetoxiborohidruro sódico o un agente reductor de hidruro adecuado. La reacción se puede efectuar a temperaturas de 20-100° C y una presión de hidrógeno de 15-80 psi. La reacción se puede efectuar, pero no de forma limitativa, en alcoholes, éteres o mezclas de los mismos. Los disolventes más adecuados son metanol, etanol, THF o mezclas de los mismos. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de Pd/C 10% en metanol a 20-30° C y 40-60 psi.

5 El compuesto de Fórmula I se obtiene por reducción del compuesto de Fórmula IV. La reacción se efectúa en presencia de un agente reductor adecuado y preferentemente en un disolvente adecuado. El disolvente elegido para la reacción incluye THF, dietiléter, diisopropiléter, diclorometano, 1,4-dioxano, metil THF y 1,2-dimetoxietano, preferentemente en THF a 0-65° C. el agente reductor es con preferencia es un agente reductor de hidruro seleccionado del grupo consistente en LiAlH₄, NaBH₄, LiBH₄, NaCNBH₃, triacetoxiborohidruro sódico y similares y con suma preferencia LiAlH₄.

10 Alternativamente, el compuesto de Fórmula I se obtiene por reducción del compuesto de Fórmula V. La reacción se efectúa en presencia de un agente reductor adecuado y preferentemente en un disolvente adecuado. El disolvente elegido para la reacción incluye THF, dietiléter, diisopropiléter, diclorometano, 1,4-dioxano, metil THF y 1,2-dimetoxietano, preferentemente en THF a 0-65° C. el agente reductor es con preferencia es un agente reductor de hidruro seleccionado del grupo consistente en LiAlH₄, NaBH₄, LiBH₄, NaCNBH₃, triacetoxiborohidruro sódico y similares y con suma preferencia LiAlH₄.

Purificación de Eletriptan

15 La purificación de la base libre de Eletriptan se puede conseguir por vía de la conversión sal-base. La base libre de Eletriptan obtenida por el procedimiento de la invención se convierte a una sal adecuada formada por un ácido orgánico tal como oxalato, fumarato, maleato o similares, con preferencia una sal de oxalato, seguido por conversión a la base libre por tratamiento con una base adecuada. El oxalato de Eletriptan es la sal sumamente preferida y la base más adecuada se elige del grupo consistente en NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, solución de amoniaco/NH₄OH. La base libre de Eletriptan así obtenida tiene una pureza HPLC mayor del 95%.

20 El procedimiento de la invención se ilustra por los siguientes ejemplos para obtener Eletriptan.

Ejemplo 1

(E)-5-(2-(fenilsulfonyl)vinil)-1H-indol (Fórmula II)

25 Una solución de 5-bromoindol (5,0 g, 25,5 mmol), fenilvinilsulfona (7,50 g, 44,64 mmol), Pd(OAc)₂ (0,46 g, 2,05 mmol), tri-O-tolilfosfina (1,55 g, 5,10 mmol) y trietilamina (4,88 g, 48,46 mmol), se calentó a 95-105° C durante 6-15 h en DMF. La mezcla de reacción en enfrió a TA, se diluyó con diclorometano y se filtró sobre un lecho de auxiliar de filtración. El filtrado fue posteriormente lavado con agua y salmuera y secado sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró bajo vacío y el producto se precipitó en diclorometano y hexano como un sólido en un rendimiento del 85-90% aproximadamente.

Ejemplo 2

30 (E)-5-(2-(fenilsulfonyl)vinil)-1H-indol (Fórmula II)

35 Una solución de 5-bromoindol (5,0 g, 25,5 mmol), fenilvinilsulfona (7,50 g, 44,64 mmol), Pd(OAc)₂ (0,46 g, 2,05 mmol), tri-O-tolilfosfina (1,55 g, 5,10 mmol) y DIPEA (3,6 g), se calentó bajo reflujo durante 18 h en acetonitrilo. La mezcla de reacción en enfrió a TA, se diluyó con diclorometano y se filtró sobre un lecho de auxiliar de filtración. El disolvente se separó completamente por destilación y se cargó diclorometano nuevo en bruto. El filtrado se lavó posteriormente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró bajo vacío y el producto se precipitó en acetato de etilo y hexano como un sólido en un rendimiento del 65-70% aproximadamente.

Ejemplo 3

5-(2-(fenilsulfonyl)etil)-1H-indol (Fórmula III)

40 Una solución de (E)-5-(2-(fenilsulfonyl)vinil)-1H-indol (5,0 g) en 50 ml de metanol, 10 ml de THF y Pd/C al 10% (1,0 g) se sometió a hidrogenación a 45-50 psi. Una vez terminada la reacción, el catalizador se separó por filtración y el disolvente se retiró bajo vacío para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 85-90% aproximadamente como un sólido blanquecino. ¹H NMR CDCl₃ δ= 8.15 (bs, NH), 7,93-8,00 (m, 2H), 7,53-7,70 (m, 3H), 7,38 (s, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 6,93 (dd, 1 H), 6,42-6,48 (m, 1 H), 3,37-3,46 (m, 2H), 2,99-3,17 (m, 2H). Masa ESI (M+23) 308,4

45

Ejemplo 4

(R)-bencil-2-(5-(2-(fenilsulfonyl)etil)-1H-indol-3-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato (Fórmula IV)

5 A una solución de CBZ-D-prolina (1,56 g, 8,0 mmol) en diclorometano se cargó cloruro de oxalilo (4 ml, 44,2 mmol) y se dejó en agitación a TA durante 1 h. El disolvente se separó por destilación y la masa de reacción se diluyó con 10 ml de diclorometano.

10 En una operación separada se cargó lentamente bromuro de etilmagnesio (7,0 ml de una solución 3M de éter) en una solución de 5-(2-(fenilsulfonyl)etil)-1H-indol (1,0 g, 3,4 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. La reacción se enfrió a -20° C y en la masa de reacción a -20° C se cargó lentamente ZnCl₂ seguido por el cloruro de ácido de ZBZ-prolinilo antes preparado en diclorometano. La solución resultante se agitó a una temperatura de -15 a -25° C durante 10 h. El término de la reacción fue controlado por TLC. La masa de reacción se calentó a TA y se diluyó con 20 ml de diclorometano. La capa orgánica se lavó posteriormente con solución saturada de cloruro amónico, solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo vacío para proporcionar un producto puro en un rendimiento del 40-
15 75% aproximadamente. ¹H NMR CDCl₃ δ= 9,85 (bs, NH), 7,92-7,99 (m, 2H), 7,54-7,80 (m, 5H), 7,28-7,43 (m, 4H), 6,78-7,08 (m, 3H), 4,89-5,28 (m, 3H), 3,53-3,80 (m, 2H), 3,25-3,48 (m, 2H), 2,91-3,19 (m, 2H), 1,70-2,35 (m, 4H). Masa ESI (M-H) 515,6, (M+23) 539,2

Ejemplo 5

(R)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-5-(2-(fenilsulfonyl)etil)-1H-indol (Fórmula I)

20 A una suspensión de LAH (1,46 g, 38,8 mmol) y THF (10 ml) se añadió lentamente (R)-bencil-2-(5-(2-(fenilsulfonyl)etil)-1H-indol-3-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato (2,0 g, 3,8 mmol) a 0° C y luego la reacción se calentó lentamente a reflujo. Terminada la reacción en 3-5 h aproximadamente, la reacción se enfrió a 0-5° C y se añadieron posteriormente solución de NaOH 1N y H₂O. Los sólidos fueron filtrados y el precipitado se lavó con más THF. El filtrado fue destilado hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano y se secó sobre sulfato sódico y se destiló para proporcionar un compuesto en bruto. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se añadió 1,0 equivalente de ácido oxálico para proporcionar una sal de oxalato. El oxalato en bruto se lavó con dietiléter. La sal de oxalato se disolvió entonces en agua y la solución se basificó y el producto se extrajo en diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se destiló para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento de 75-80% con una pureza mayor del 95%. ¹H NMR CDCl₃
30 δ= 8,10 (bs, NH), 7,92-7,99 (m, 2H), 7,62-7,69 (m, 1 H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,30 (s, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,93 (dd, 1 H), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,09-3,21 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,50-1,90 (m, 4H). Masa ESI (M+H) 383,69

Ejemplo 6

(R)-(1-metilpirrolidin-2-il)(5-(2-(fenilsulfonyl)etil)-1H-indol-3-yl)metanona (Fórmula V)

35 Una suspensión de (R)-bencil-2-(5-(2-(fenilsulfonyl)etil)-1H-indol-3-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato (5,0 g) en 50 ml de acetona, ácido metanosulfónico, formaldehído y Pd/C al 10% se sometió a hidrogenación a 45 psi. Una vez terminada la reacción, el catalizador se separó por filtración y el disolvente se separó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento de 65-75% aproximadamente. Masa (M+Na) 419,5

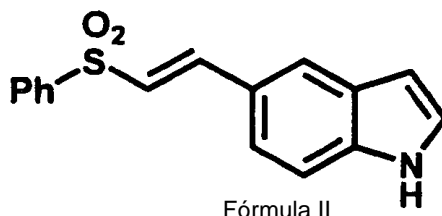
Ejemplo 7

40 (R)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-5-(2-(fenilsulfonyl)etil)-1H-indol (Fórmula I)

A una suspensión de LAH y THF se añadió lentamente (R)-(1-metilpirrolidin-2-il)(5-(2-(fenilsulfonyl)etil)-1H-indol-3-yl)metanona a 0° C y luego la reacción se calentó lentamente a reflujo. Una vez terminada la reacción en 3-5 h aproximadamente, la reacción se enfrió a 0-5° C y se añadieron posteriormente solución de NaOH 1 N y H₂O. Los sólidos fueron filtrados y el precipitado se lavó con más THF. El filtrado se destiló hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano y se secó sobre sulfato sódico y se destiló para proporcionar el compuesto en un rendimiento de 75-80%.

REIVINDICACIONES

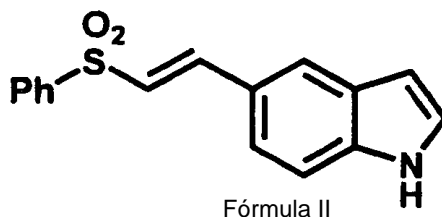
- 5 1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula II por reacción de 5-bromoindol con fenilvinilsulfona bajo condiciones de reacción de Heck en presencia de un catalizador de acoplamiento y de una base.



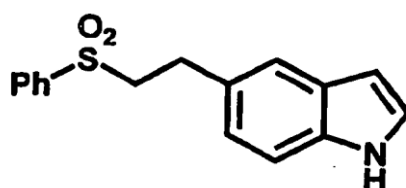
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el catalizador de acoplamiento es un catalizador de acoplamiento de paladio o níquel y la base se elige del grupo consistente en K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KOAc, NaOAc, Cs_2CO_3 , DABCO, DIPEA y TEA.

- 10 3. Procedimiento para la preparación de la base libre de Eletriptan (I) en donde el procedimiento comprende:

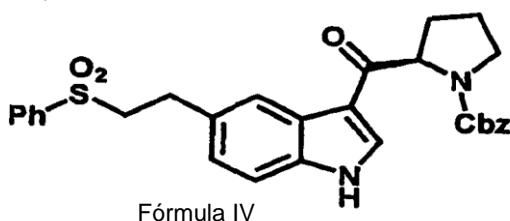
(a) reaccionar 5-bromoindol con fenilvinilsulfona bajo condiciones de reacción de Heck en presencia de un catalizador de acoplamiento y de una base para obtener un compuesto de Fórmula II;



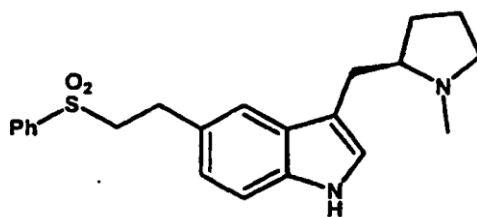
- 15 (b) reducir el compuesto de Fórmula II en presencia de un agente reductor catalítico o un agente reductor de hidruro a un compuesto de Fórmula III;



(c) formar un compuesto de Fórmula IV a partir del compuesto de Fórmula III en presencia de un reactivo de Grignard y un ácido de Lewis por vía de la sal de magnesio de Fórmula III como compuesto intermedio;

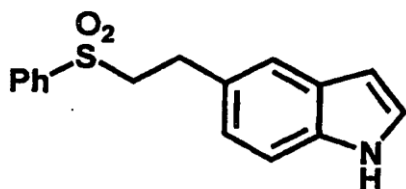


- 20 (d) reducir el compuesto de Fórmula IV en presencia de un agente reductor y un disolvente para obtener un compuesto de Fórmula I

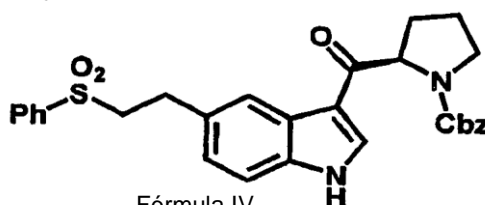


Fórmula I

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en donde el catalizador de acoplamiento empleado en la etapa (a) es un catalizador de paladio o de níquel y la base empleada se elige del grupo consistente en K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KOAc, NaOAc, CS_2CO_3 , DABCO, DIPEA y TEA.
5. Procedimiento según la reivindicación 3, en donde el agente reductor en la etapa (b) es un agente reductor catalítico o un agente reductor de hidruro.
6. Procedimiento según la reivindicación 3, en donde la sal de magnesio de Fórmula III se prepara en presencia de haluros de alquilmagnesio tales como haluros de metilo, etilo, propilo magnesio o haluros de arilmagnesio tales como haluros de fenilmagnesio o de fenilmagnesio sustituido, con preferencia bromuro de etilmagnesio.
7. Procedimiento según la reivindicación 3, en donde el ácido de Lewis empleado en la etapa (c) es $AlCl_3$, $ZnCl_2$, $SnCl_4$, BBr_3 y preferentemente $ZnCl_2$.
8. Procedimiento según la reivindicación 3, en donde el agente reductor en la etapa (d) se elige del grupo consistente en $LiAlH_4$, $NaBH_4$, $LiBH_4$, $NaCNBH_3$, triacetoxiborohidruro sódico, preferentemente $LiAlH_4$ seleccionado del grupo consistente en THF, dietiléter, diclorometano, tolueno o combinaciones de los mismos, preferentemente en diclorometano y THF o diclorometano y dietiléter.
9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula IV a partir del compuesto de Fórmula III en presencia de un reactivo de Grignard y un ácido de Lewis

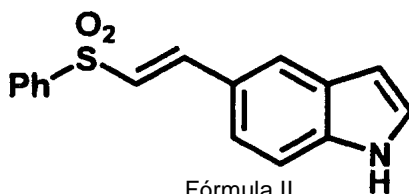


Fórmula III



Fórmula IV

- 20 en donde el compuesto de Fórmula III se obtiene por hidrogenación de un compuesto de Fórmula II



Fórmula II

y el compuesto de Fórmula II se obtiene por acoplamiento de 5-bromoindol con fenilvinilsulfona bajo condiciones de reacción de Heck.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en donde el ácido de Lewis empleado es $AlCl_3$, $ZnCl_2$, $SnCl_4$, BBr_3 y preferentemente $ZnCl_2$.