

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 447**

51 Int. Cl.:

C07D 209/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2015 PCT/EP2015/000441**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15128088**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2015 E 15707281 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3110797**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 5-fluorotriptofol**

30 Prioridad:

27.02.2014 EP 14000696

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

14.11.2018

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**PRÜHS, STEFAN y
SCHÄFER, OLAF**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 689 447 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 5-fluorotriptofol

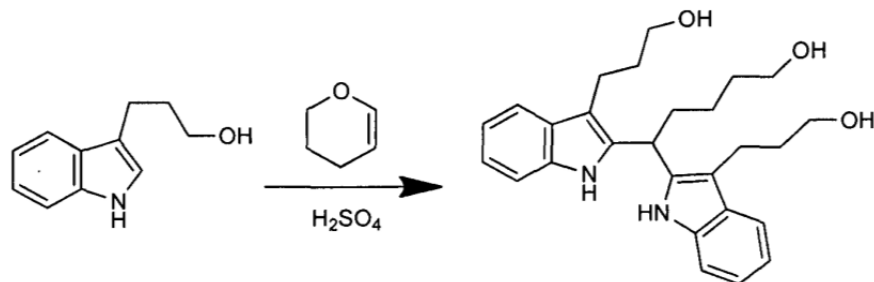
- 5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 5-fluorotriptofol. De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4b]-indol]-4-amina o sales de adición ácidas fisiológicamente aceptables de la misma.
- 10 Los derivados del triptofol son conocidos como unidades de construcción para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas. El 5-fluorotriptofol [2-(5-fluor-1H-indol-3-il)-etanol] es descrito, por ejemplo, como una unidad de construcción en la síntesis de compuestos de espirociclohexano sustituidos que se dan a conocer, entre otros, en los documentos WO 2004/043967 y WO 2008/040481, p. ej. la (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4b]-indol]-4-amina y (1r,4r)-6'-fluoro-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4b]-indol]-4-amina. Estos compuestos actúan como agonistas mixtos de los receptores opioides NOP/ μ y son de especial interés para el tratamiento del dolor de tipo agudo, visceral, neuropático, oncológico y crónico.

Se conocen diversas vías de síntesis de los triptofoles en la materia. Por ejemplo, es conocida la síntesis de triptofoles mediante síntesis multietapa usando isatinas como materiales de partida. Esta vía requiere el uso de agentes reductores fuertes tales como LiAlH_4 , lo cual hace difícil trasladar estas reacciones del laboratorio a una escala técnica. Tales síntesis son descritas, por ejemplo, por C.A. Demerson y col. en J. Med. Chem. 1976, 19, 391-395. Véanse también los documentos WO2008009415, WO2007/124903, WO 2008101659 y US 2006/0166947 A1.

25 Otra vía para sintetizar triptofoles usa una reacción de síntesis de indoles de Fischer para la ciclación de aril hidracinas y aldehídos en presencia de ácidos tales como ácidos minerales fuertes, p. ej. H_2SO_4 , catalizadores ácidos de Bronsted heterogéneos inmovilizados tales como la Montmorillonita K10 o ácidos de Lewis tales como ZnCl_2 . Véanse, por ejemplo, los documentos K. R. Campos y col., Org. Lett., Vol 6, No. 1, 2004, 79-82; J. Soubhye y col., J. Med. Chem. 2010, 53, 8747-8759; P.K. Singh y col. Tetrahedron Letters 49 (2008) 3335-3340, WO 03/099824 A1, B. McKittrick y col., J. Heterocyclic Chem, 27, 2151 (1990), US 2006/0166947 y R. E. Mewshaw y col., J. Med. Chem. 2004, 47, 3823-3842. Estas reacciones, siempre y cuando se describen explícitamente, se llevan a cabo en un sistema de disolventes acuosos homogéneo usando un cosolvente orgánico miscible con agua junto con agua. Los cosolventes usados son, por ejemplo, THF, dimetilacetamida, acetonitrilo, DMF o dioxano. De acuerdo con el documento de P.K. Singh y col. (véase anteriormente) en sistemas exclusivamente acuosos y usando Montmorillonita K10 como catalizador heterogéneo el producto de reacción del triptofol y el material de partida enol éter forman una capa orgánica de elevada concentración. Se dice que ello conduce a la formación de subproductos no deseados y se sugiere el uso de determinados cosolventes miscibles en agua polares para evitar la formación de un sistema de disolventes heterogéneo y para reducir así la formación de subproductos no deseados.

40 En todas las vías de síntesis anteriormente descritas los triptofoles, si se aíslan, se purifican mediante procedimientos cromatográficos tales como cromatografía en columna o flash, lo que hace que estos procedimientos no sean adecuados para su uso a mayor escala técnica.

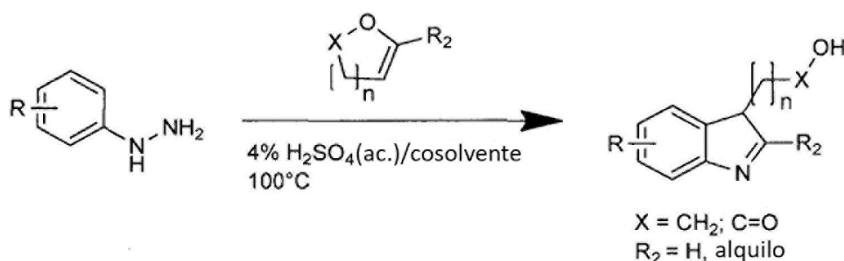
Uno de los problemas que nos encontramos cuando se usa la reacción de ciclación de indoles de Fischer para sintetizar triptofoles es la formación de subproductos no deseados. Una reacción secundaria que se observa en estas reacciones conduce a la formación de un compuesto tipo triol mediante la reacción del triptofol inicialmente formado con el enol éter que no ha reaccionado, tal como dihidropirano o dihidrofurano, p. ej.:



50

Para la síntesis de 7-etilriptofol, un intermedio en la preparación del fármaco antiinflamatorio no esteroideo etodolac, se conoce una síntesis de reacción de indoles de Fischer en dos etapas usando 2,3-dihidrofurano y etilfenil hidracina-HCl, en la cual en una primera etapa se forma la correspondiente fenilhidrazona que, en ese momento, se hace reaccionar para proporcionar el producto. Este producto se aísla tras varias etapas de purificación mediante cristalización a partir de ciclohexano. Se describe que se puede lograr una mayor selectividad y rendimiento mediante las siguientes medidas: a) control del valor del pH durante la formación inicial de la hidrazona (débilmente ácida), b) adición de NaHSO₃ al final de la formación de la hidrazona para eliminar el exceso de 4-hidroxibutiraldehído, c) adición lenta de H₂SO₄ durante la etapa de ciclación de Fischer, d) dilución del sistema de reacción de Fischer con etanol y tolueno para disminuir la aparición de reacciones intermoleculares mediante la extracción in situ del producto formado de la fase acuosa y e) ajuste del valor del pH después de la reacción hasta un valor de pH de aproximadamente 8. Se afirma que la reacción produce un producto crudo de 7-etilriptofol que tiene una pureza superior al 80 % y que proporciona el producto purificado con un rendimiento superior al 60 %. (véase el documento See Y. Lü y col., Journal of Chemical Engineering of Chinese Universities, No.1, Vol. 24, 2010, pág. 127 a 131.)

La síntesis de 5-fluorotriptofol mediante una reacción de indoles de Fischer es descrita por P.K. Singh y col. (véase anteriormente), K. R. Campos y col. (véase anteriormente) y J. Soubhye y col. (véase anteriormente). A continuación se muestra un esquema de reacción típico, p. ej. como describe K.R. Campos:



Esquema de reacción 1: Ciclación de indoles de Fischer con catálisis ácida de fenilhidracinas y enol éteres para dar triptofoles.

todos estos procedimientos usan N,N-dimetilacetamida (DMA o DMAC) como cosolvente orgánico miscible en agua durante la reacción de ciclación de indoles de Fischer. Se describe que el producto de reacción se aísla del producto crudo mediante cromatografía.

El 5-fluorotriptofol tiene un punto de fusión relativamente bajo de aproximadamente 60 °C. Por consiguiente, la facilidad de cristalización del compuesto depende en gran medida de su pureza. Los subproductos residuales y disolventes dificultan la cristalización y, a menudo, el 5-fluorotriptofol se puede aislar solo como un fluido oleoso muy viscoso. Esto, además, crea problemas cuando se intenta trasladar la síntesis a escala técnica, porque los fluidos oleosos son mucho más difíciles de manipular en procesos a escala técnica que los productos sólidos cristalinos. La DMAC, la cual en las citas anteriormente mencionadas se describe como el cosolvente miscible con agua elegido para la síntesis de 5-fluorotriptofol, es difícil de eliminar después de la reacción y se encuentran grandes cantidades de disolvente residual en el producto si la DMAC se elimina, por ejemplo, únicamente mediante destilación en vez de eliminarla durante la purificación del producto crudo mediante cromatografía. Adicionalmente, la DMAC es tóxica y perjudicial desde un punto de vista medioambiental y, por tanto, se debería evitar en la síntesis comercial de productos farmacéuticos. Debido a su inherente toxicidad, se puede permitir solo una muy pequeña cantidad de DMAC residual en productos farmacéuticos y su eliminación del agente activo o productos intermedios durante la síntesis requiere etapas adicionales de purificación costosas y que requieren mucho tiempo.

Por consiguiente, existe la necesidad de una síntesis de 5-fluorotriptofol que sea sencilla, rentable, que se pueda llevar a cabo a escala de kilogramos y que proporcione un producto de pureza relativamente elevada y con un rendimiento suficiente.

Por tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar una síntesis que supere al menos parcialmente los inconvenientes de las síntesis de la técnica anterior. Este objetivo se logra mediante la invención tal como se define en el presente documento.

- La presente invención proporciona un procedimiento basado en una reacción de ciclación de indoles de Fischer que posibilita una síntesis de 5-fluorotriptofol en una etapa que se puede llevar a cabo a escala de kilogramos. Se ha descubierto inesperadamente que el procedimiento de acuerdo con la invención produce 5-fluorotriptofol de pureza relativamente elevada, que se puede aislar sin el uso de procedimientos cromatográficos mediante una simple precipitación/cristalización. Además, se ha descubierto inesperadamente que de acuerdo con el procedimiento de la presente invención la eliminación del exceso de aldehído del medio de reacción antes de la ciclación [3+3] de la reacción de indoles de Fischer no es necesaria. Además, con el procedimiento de acuerdo con la presente invención, se puede evitar el uso de disolventes considerados perjudiciales para la salud y el medio ambiente.
- 5
- 10 De acuerdo con un aspecto adicional la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4b]-indol]-4-amina usando el 5-fluorotriptofol obtenido mediante el procedimiento de acuerdo con el primer aspecto de la invención.
- El procedimiento de la invención para preparar 5-fluorotriptofol comprende las etapas de
- 15 a.) proporcionar una mezcla que comprende 4-fluorofenil-hidracina, un reactivo activador, agua y al menos un disolvente orgánico aprótico seleccionado del grupo constituido por tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y acetato de isopropilo;
- b) añadir a la mezcla una disolución de como máximo aproximadamente 1,1 equivalentes de 2,3-dihidrofurano en al menos un disolvente orgánico aprótico seleccionado del grupo constituido por tetrahidrofurano, 2-
- 20 metiltetrahidrofurano y acetato de isopropilo para que reaccione con 4-fluorofenilhidracina para proporcionar 5-fluorotriptofol, donde el disolvente aprótico y el agua proporcionados en las etapas a) y b) se proporcionan en una proporción entre sí tal que se forme una mezcla de reacción heterogénea que comprende una fase líquida orgánica y una líquida acuosa bien antes o bien durante la etapa de adición b);
- c) separar la fase orgánica de la acuosa;
- 25 d) poner en contacto la fase orgánica con una disolución acuosa de al menos una sal inorgánica para formar una mezcla heterogénea que comprende una fase líquida orgánica y una fase líquida acuosa;
- e) separar la fase orgánica de la fase acuosa de la mezcla heterogénea; y
- f) aislar el 5-fluorotriptofol de la fase orgánica mediante una etapa de precipitación.
- 30 Se ha descubierto inesperadamente que cuando se lleva a cabo la reacción de tipo indoles de Fischer de 4-fluorofenilhidracina, 2,3-dihidrofurano y el reactivo activador en un medio de reacción heterogéneo como se ha descrito anteriormente, la aparición de subproductos disminuye significativamente, lo cual posibilita, por consiguiente, el aislamiento con un elevado rendimiento de 5-fluorotriptofol cristalino con una pureza comparablemente elevada a partir de la mezcla de reacción sin el uso de procedimientos cromatográficos caros o el
- 35 uso de disolventes tóxicos y perjudiciales para el medio ambiente tales como DMAC.

En realizaciones del procedimiento de acuerdo con la presente invención, la mezcla formada en la etapa a) es una mezcla heterogénea que comprende una fase líquida orgánica y una fase líquida acuosa.

- 40 Los términos «fase líquida acuosa» y «fase líquida orgánica» tal como se usan en el presente documento para describir las propiedades del medio de reacción heterogéneo y cualquier otra mezcla heterogénea formada durante el procedimiento se deben entender con el sentido de que una «fase líquida acuosa» es una fase líquida en la cual el disolvente principal es agua, pero también puede haber disueltos en la fase acuosa disolventes adicionales, especialmente disolventes orgánicos. Y viceversa, una «fase líquida orgánica» es una fase en la cual el disolvente
- 45 principal es un disolvente orgánico, pero también puede haber disuelta algo de agua en la fase orgánica. Un experto en la materia sabe que cuando una fase orgánica que comprende un disolvente orgánico se pone en contacto con agua, el agua se disolverá en cierto grado en el disolvente orgánico y que el disolvente orgánico se disolverá en cierto grado en el agua hasta que se alcance el estado de equilibrio de fases, que está controlado por la solubilidad respectiva de cada uno de los disolventes entre sí. Respecto a esto, el término disolvente orgánico «miscible en
- 50 agua» se usa para describir aquellos disolventes que se describen en la bibliografía como solubles en agua en cualquier proporción, tales como acetonitrilo, DMF, DMAC, dioxano y THF. Los disolventes orgánicos que forman mezclas homogéneas con agua solo en proporciones específicas de disolvente orgánico y agua se describen en el presente documento como parcialmente miscibles en agua o inmiscibles en agua, respectivamente.
- 55 Al contrario que de acuerdo con las enseñanzas de los procedimientos de la técnica anterior anteriormente citados para la preparación de 5-fluorotriptofol, en todos los cuales la ciclación de indoles de Fischer se lleva a cabo en un medio de reacción que comprende una única fase líquida, en el procedimiento de acuerdo con la presente invención la ciclación de indoles de Fischer se lleva a cabo de tal forma que la reacción tiene lugar en un medio de reacción heterogéneo, bien directamente desde el comienzo de la etapa de adición b) o bien de tal modo que se forme un
- 60 medio heterogéneo de reacción durante el transcurso de la adición de la disolución que comprende el 2,3-

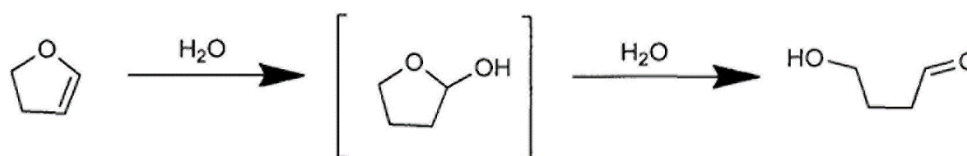
dihidrofurano. El medio de reacción heterogéneo comprende una fase líquida acuosa y una fase líquida orgánica donde la fase orgánica comprende al menos un disolvente orgánico aprótico seleccionado del grupo constituido por tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y acetato de isopropilo. La fase orgánica también puede comprender mezclas de uno o más de los disolventes apróticos anteriormente enumerados. Sin desear quedar ligados a ninguna teoría, se cree que en el medio de reacción el 5-fluorotriptofol formado en la ciclación de indoles de Fischer en la fase acuosa se elimina rápidamente hacia la fase orgánica y, por tanto, ya no está disponible para experimentar reacciones secundarias con 2,3-dihidrofurano activado presente en la fase acuosa. Adicionalmente, se cree que las solubilidades respectivas del disolvente orgánico en agua y viceversa proporcionan condiciones en ambas fases líquidas del medio de reacción heterogéneo para los reactantes que dan como resultado un equilibrio en la distribución de los respectivos reactantes en ambas fases que aumenta la selectividad de la reacción respecto a la formación del producto de reacción buscado, es decir, 5-fluorotriptofol. Por consiguiente, al contrario que en los procedimientos de la técnica anterior para la preparación de 5-fluorotriptofol, que intentan evitar la presencia de un medio de reacción heterogéneo usando disolventes orgánicos polares de elevada miscibilidad en agua, tales como DMAC, como cosolventes junto con agua en cantidades suficientes para formar una única fase de fluido heterogénea, el procedimiento de acuerdo con la presente invención usa un medio de reacción heterogéneo para controlar la aparición de subproductos no deseados. Se ha descubierto que cuando se usan disolventes apróticos orgánicos inmiscibles en agua y no polares tales como tolueno o benceno, alcanos tales como pentano, hexano, heptano o ciclohexano y alcanos halogenados tales como dicloroetano, se forman subproductos no deseados en un grado que hace imposible aislar el producto de reacción en forma cristalina sin una purificación previa mediante procedimientos cromatográficos. De nuevo sin desear quedar ligados a ninguna teoría, se cree que cuando se usan tales disolventes orgánicos apróticos inmiscibles en agua la solubilidad del 5-fluorotriptofol en estos disolventes orgánicos no es suficientemente efectiva como para eliminar el 5-fluorotriptofol de la fase acuosa. Con otros disolventes polares miscibles en agua o parcialmente miscibles en agua tales como etanol, n-propanol, isopropanol, 2-metil-1-propanol, n-butanol, ácido acético o dioxano tampoco fue posible formar una mezcla de reacción heterogénea y/o se formaron subproductos durante la reacción en una cantidad que impedía el aislamiento de 5-fluorotriptofol mediante una simple precipitación/cristalización. De nuevo sin desear quedar ligados a ninguna teoría, se cree que para estos disolventes la distribución de reactantes, incluyendo el agente activador, agua y el disolvente aprótico en las respectivas fases del medio de reacción, no permite una reacción suficientemente selectiva como para proporcionar el 5-fluorotriptofol buscado con una pureza suficiente para permitir su fácil aislamiento mediante precipitación/cristalización. De forma similar, el uso de disolventes tales como acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de tert-butilo y metil tert-butil-éter no proporcionó resultados satisfactorios. Se descubrió inesperadamente que con las condiciones de reacción necesarias para la ciclación de indoles de Fischer, el acetato de isopropilo mostraba suficiente estabilidad química y no experimentaba deesterificación mientras que el acetato de etilo y el acetato de tert-butilo eran susceptibles de una reacción de este tipo, lo cual descarta estos disolventes por este motivo para su uso en el procedimiento de acuerdo con la invención.

Adicionalmente, se descubrió que cuando la reacción se lleva a cabo como describen Y. Lü y col. (véase anteriormente) para la síntesis de 7-etilriptofol, es decir, en un medio de reacción heterogéneo que comprende agua, etanol y tolueno como disolventes, la reacción también carece de selectividad y el aislamiento sencillo de 5-fluorotriptofol no era posible. Inesperadamente se descubrió que el tetrahidrofurano, que se describe en la bibliografía como disolvente miscible en agua, se puede usar también en el procedimiento de acuerdo con la presente invención porque su miscibilidad en agua depende de la presencia de reactivos en el medio de reacción de modo que se puede formar un medio de reacción heterogéneo que comprende una fase líquida acuosa y una fase líquida orgánica. Además, se descubrió que usando los disolventes anteriormente mencionados, todos los cuales tienen un punto de ebullición a presión ambiental muy por debajo del de la DMAC, cualquier disolvente residual unido al producto crudo se puede eliminar de forma relativamente sencilla, p. ej. mediante secado a presión reducida y/o elevada temperatura. Esto es especialmente útil cuando el 5-fluorotriptofol se va a aislar y/o purificar mediante precipitación/cristalización.

Adicionalmente, se descubrió que la aparición de subproductos disminuye al limitar la cantidad de 2,3-dihidrofurano respecto a la de 4-fluorofenilhidracina hasta 1,1 equivalentes. De nuevo, sin desear quedar ligados a ninguna teoría, se cree que con mayores cantidades relativas de 2,3-dihidrofurano, la velocidad de reacción de las reacciones secundarias del 5-fluorotriptofol con 2,3-dihidrofurano aumenta hasta un grado perjudicial para la selectividad de la reacción y las subsiguientes cantidades formadas de subproductos hacen muy difícil aislar posteriormente el producto con pureza suficiente. Preferentemente, se usan en la reacción las cantidades relativas teóricamente necesarias de cada uno de los dos reactivos, es decir, cantidades equimolares de 4-fluorofenilhidracina y 2,3-dihidrofurano. Si se usa 4-fluorofenilhidracina en exceso respecto al 2,3-dihidrofurano es preferible no usarla en una proporción inferior a 0,9 equivalentes respecto a la 4-fluorofenilhidracina, puesto que obviamente el rendimiento con respecto al reactivo, más caro, clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina, disminuirá significativamente. Por consiguiente, en realizaciones adicionales del procedimiento de acuerdo con la invención, la proporción de 2,3-dihidrofurano

respecto a la de clorhidrato de 4-fluorohidracina se selecciona para que esté en el intervalo de aproximadamente 0,9 a 1,1 equivalentes.

- El aislamiento y purificación del producto de una reacción orgánica se lleva a cabo mediante la extracción con disolvente, p. ej., la adición de una fase líquida acuosa a una fase líquida orgánica que contiene el producto crudo para formar una mezcla y la posterior separación de fases de la mezcla en una fase líquida acuosa y una fase líquida orgánica, en las cuales el producto está enriquecido con una de las dos fases, la cual entonces se aísla de la otra y se continúa trabajando con la misma. El prerrequisito para esta etapa de purificación es que la mezcla que se forma se pueda separar rápidamente de nuevo y que no forme una emulsión estable. Esto tiene una especial importancia en procedimientos a gran escala / escala técnica, puesto que se sabe que el tiempo necesario para la separación de fases aumenta con el tamaño de los lotes. Se descubrió inesperadamente que el producto crudo se puede aislar y purificar de forma eficiente mediante la extracción de la fase orgánica aislada del medio de reacción y que contiene el compuesto buscado cuando se usa una disolución acuosa de al menos una sal inorgánica para lavar dicha fase orgánica. La extracción usando la disolución salina acuosa elimina una gran cantidad de subproductos orgánicos en la fase acuosa pero casi nada de producto. Adicionalmente, se descubrió que la mezcla heterogénea finamente dispersa formada en la etapa de lavado se separa rápidamente de nuevo cuando se usa una disolución acuosa de al menos una sal inorgánica para lavar la fase orgánica, pero no cuando se usa agua pura como la fase acuosa en la etapa inicial de lavado. El agua se puede usar como líquido de lavado en posteriores lavados, si es necesario. A diferencia de cuando se usa DMAC en el medio de reacción como se describe en la técnica anterior, la eliminación de disolvente orgánico residual del producto crudo se logra fácilmente, lo cual permite una disminución de las etapas de lavado necesarias para la eliminación del cosolvente, disminuyendo así la cantidad de material de desecho generado en la síntesis y disminuyendo el tiempo necesario para el procedimiento, lo cual contribuye a una disminución adicional de los costes del procedimiento.
- Un experto en la materia sabe que la reacción de ciclación de indoles de Fischer usada en la presente invención para formar el 5-fluorotriptofol es una reacción descrita en la bibliografía como la reacción de una hidracina con un aldehído con formación de una hidrazona y posterior reordenamiento [3+3]. Por tanto, está claro para un experto en la materia que a) el 2,3-dihidrofurano usado como reactivo en la reacción representa un aldehído protegido que se tiene que activar mediante hidrólisis (véase el esquema de reacción 2 que se muestra a continuación) para que reaccione con la 4-fluorofenilhidracina y que b) dicha hidrólisis necesita un reactivo activador.



Esquema de reacción 2: Activación del 2,3-dihidrofurano

- Tales agentes activadores pueden ser, por ejemplo, ácidos de Brønsted orgánicos o inorgánicos, es decir, ácidos próticos orgánicos o inorgánicos, catalizadores ácidos de Brønsted heterogéneos o ácidos de Lewis inorgánicos o mezclas de los mismos.

En una realización del procedimiento de acuerdo con la invención, el reactivo activador es al menos un ácido prótico orgánico o inorgánico o un catalizador ácido de Brønsted heterogéneo.

- En una realización adicional del procedimiento de la invención, el reactivo activador es, respecto a la 4-fluorofenilhidracina, al menos una cantidad equimolar de un ácido prótico orgánico o inorgánico que tiene un valor de pKa en el intervalo de -6,5 a +10. Preferentemente, el ácido se selecciona del grupo constituido por H₂SO₄, HCl, NH₄HSO₄, (NH₄)₂SO₄, ácido acético, NH₄Cl, H₃PO₄, (NH₄)₂PO₄, HClO₄ o (NH₄)ClO₄. Como reactivo activador se pueden usar también mezclas de estos ácidos. En una realización adicional del procedimiento de la invención el reactivo activador se selecciona del grupo constituido por HCl, H₂SO₄, H₃PO₄, ácido acético y NH₄Cl o mezclas de los mismos. En una realización adicional el reactivo activador es HCl. En otra realización el reactivo activador es H₂SO₄. Se ha descubierto que cuando se usa HCl o H₂SO₄ como el reactivo activador se puede minimizar el tiempo de reacción necesario para la finalización de la ciclación de indoles de Fischer, especialmente cuando dichos ácidos se usan en exceso respecto a la cantidad de 4-fluorofenilhidracina, que en sí misma actúa como una base de Brønsted. Si se usan ácidos más débiles como el reactivo activador, no se ha encontrado que el tiempo de reacción

necesario para la finalización de la reacción para una temperatura de reacción determinada sea mayor, pero la selectividad de la reacción podría aumentar en comparación con el uso de ácidos más fuertes. En realizaciones adicionales de la invención, el ácido se selecciona de NH_4Cl , NH_4HSO_4 y $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Dependiendo del reactivo activador, el tamaño de los lotes y la temperatura de reacción usados para la ciclación de indoles de Fischer, el tiempo de reacción generalmente permanece en el intervalo de 2 a 48 h. Por motivos económicos es, por supuesto, preferible usar condiciones de reacción que posibiliten tiempos de reacción relativamente cortos, p. ej. en el intervalo de 2 a 24 h.

En una realización adicional de la invención, el reactivo activador es al menos un ácido prótico orgánico o inorgánico, donde el ácido u ácidos próticos están presentes en el medio en una cantidad en exceso de al menos un equivalente respecto a la cantidad de 4-fluorofenilhidracina. En otra realización del procedimiento de la invención, el reactivo activador es un ácido prótico, donde el ácido prótico se proporciona en el medio de reacción en forma de su sal de adición con 4-fluorofenilhidracina. Por consiguiente, en otras realizaciones adicionales del procedimiento de la invención, el reactivo activador es HCl o H_2SO_4 ; estos se pueden proporcionar en el medio de reacción mediante la adición de la sal clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina o una sal de adición de H_2SO_4 con 4-fluorofenilhidracina a la mezcla de reacción. En el caso de que el reactivo activador se añada al medio de reacción en forma de su sal de adición con 4-fluorofenilhidracina es preferible añadir una cantidad adicional de agente activador a la mezcla de reacción de forma que el agente activador esté presente en exceso respecto a la cantidad de 4-fluorofenilhidracina. Si, por ejemplo, se usa clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina en el medio de reacción, se puede añadir HCl adicional u otro agente activador al medio de reacción, es decir, una cantidad adicional de un ácido prótico orgánico o inorgánico, p. ej. H_2SO_4 , NH_4HSO_4 , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, ácido acético, NH_4Cl , H_3PO_4 , $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$, HClO_4 o $(\text{NH}_4)\text{ClO}_4$. En realizaciones adicionales del procedimiento de la invención, la cantidad de ácido prótico adicional se selecciona para que esté en el intervalo de 0,1 a 2, específicamente de 0,5 a 1,5 y, aún más específicamente, 1,0 equivalentes molares respecto a la cantidad de 4-fluorofenilhidracina.

La 4-fluorofenilhidracina generalmente está comercialmente disponible en forma de su sal de adición con HCl , es decir, como clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina, por lo que esta es la primera opción para su uso en el procedimiento de la invención. Si se va a usar una sal de adición diferente mediante conversión del clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina en su base libre, p. ej. mediante neutralización con una disolución acuosa de NaOH y posterior adición de un ácido prótico para general la sal de adición, se debe tener cuidado para garantizar que se añade una cantidad suficiente del ácido prótico para compensar la presencia de cualquier NaOH residual que pudiera neutralizar parte del ácido prótico. Como resultado, una cantidad inferior a la cantidad equimolar de agente activador estaría presente en el producto convertido. Esto afectaría a la posterior reacción de ciclación de forma perjudicial, disminuyendo la velocidad de la reacción hasta un grado que no permitiría un aislamiento sencillo del 5-fluorotriptofol mediante precipitación/cristalización.

En una realización adicional del procedimiento de la invención el agente activador está presente en el medio de reacción heterogéneo como una combinación de una sal de adición ácido de la 4-fluorofenilhidracina con un primer ácido, tal como HCl o H_2SO_4 , y un segundo ácido más débil seleccionado de entre NH_4Cl , NH_4HSO_4 o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Se ha descubierto que, en comparación con el uso de solo una sal de adición ácida, la presencia adicional de un segundo ácido más débil en el medio de reacción durante la ciclación de indoles de Fischer acelera adicionalmente la reacción y genera un valor de pH en la fase acuosa del medio de reacción en el intervalo de $\text{pH} < 7$, preferentemente en el intervalo de $\text{pH} < 4$. El uso del segundo ácido prótico más débil además del ácido presente en el medio de reacción como parte de la sal de adición ácida proporciona un exceso de ácido respecto a la cantidad molar de 4-fluorofenilhidracina. La velocidad de la ciclación de indoles de Fischer se puede ver adicionalmente influida por el exceso molar de ácido respecto a la 4-fluorofenilhidracina. Cuando se usa una combinación de una sal de adición ácida de 4-fluorofenilhidracina y un segundo ácido más débil, p. ej. clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina y NH_4Cl , NH_4HSO_4 o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, el segundo ácido débil puede ser usado, por ejemplo, en cantidades de 0,5 a 2, preferentemente de 0,5 a 1,5 equivalentes molares respecto a la cantidad de 4-fluorofenilhidracina. Por ejemplo, en una realización de la presente invención, la sal de adición ácida clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina se usa en combinación con una cantidad adicional de NH_4Cl . Especialmente, el segundo ácido NH_4Cl puede estar presente en una cantidad de 0,5 a 1,5, preferentemente 1, equivalentes molares respecto a la cantidad de 4-fluorofenilhidracina.

En otra realización adicional de la invención, el reactivo activador es una cantidad catalítica de un catalizador ácido de Brønsted heterogéneo. En realizaciones adicionales del procedimiento de la invención, el reactivo activador es una cantidad catalítica de un catalizador ácido de Brønsted heterogéneo seleccionado del grupo constituido por Amberlyst-15, Amberlite-120, Indion-130, Montmorillonita K10 y Zeolita HY, y se selecciona preferentemente de entre Montmorillonita K10 y Amberlyst-15.

En algunas realizaciones de procedimiento de acuerdo con la invención, el disolvente orgánico aprótico usado en el medio de reacción se selecciona del grupo constituido por acetato de isopropilo y 2-metiltetrahidrofurano o una mezcla de ambos y es, preferentemente, 2-metiltetrahidrofurano. Se descubrió que cuando se usa 2-metiltetrahidrofurano en el medio de reacción, la reacción se produce de forma selectiva para proporcionar un producto crudo de pureza suficiente, que posibilita una purificación y aislamiento sencillos del producto.

En realizaciones adicionales del procedimiento de acuerdo con la presente invención, el agua y el disolvente orgánico aprótico están presentes en el medio de reacción en una proporción en volumen de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, preferentemente de aproximadamente 2:3 a aproximadamente 3:2. De nuevo se descubrió que, especialmente dentro de esos límites, la reacción proporciona 5-fluorotriptofol con una elevada selectividad.

En otras realizaciones adicionales del procedimiento de acuerdo con la presente invención, la reacción en la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de al menos 50 °C, más preferentemente de al menos 55 °C, lo más preferible de al menos aproximadamente 60 °C. Se ha descubierto que, a las temperaturas de reacción de aproximadamente al menos 60 °C, la solubilidad de la 4-fluorofenilhidracina o sales de la misma en el medio de reacción aumenta significativamente, lo cual junto con la elevada temperatura permite una reacción rápida y controlada. Por consiguiente, en realizaciones preferibles de la invención, la temperatura de reacción está en el intervalo de 60° a 80°, especialmente de 65° a 75°. En una realización preferible, la temperatura de reacción es de aproximadamente 70 °C.

La velocidad a la cual se añade el 2,3-dihidrofurano a la mezcla de reacción heterogénea no es crítica. Se debería añadir a una velocidad que permita una reacción controlada y minimice el tiempo de reacción global necesario para completar la reacción. Generalmente, el tiempo de adición se seleccionará en el intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas y se selecciona a menudo para que sea de 1 hora.

La reacción se puede llevar a cabo bien a presión atmosférica o bien a presión elevada usando un recipiente a presión adecuado para su uso a tales presiones elevadas.

Además, se ha descubierto que el tiempo necesario para las etapas de separación de fases (c) y/o (e) se puede reducir significativamente si estas etapas se llevan a cabo a temperaturas elevadas. Por consiguiente, en otras realizaciones adicionales del procedimiento de la invención, la etapa de separación de fases (c) y/o la etapa de separación de fases (e) se lleva/n a cabo a temperaturas elevadas, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 a 60 °C.

Análogamente, se ha descubierto que la eficiencia de la etapa de lavado (d) puede aumentar si esta etapa se lleva a cabo también a temperaturas elevadas. Por consiguiente, en otra realización del procedimiento de acuerdo con la presente invención, la etapa de lavado (d) se lleva a cabo a temperaturas elevadas, preferentemente en el intervalo de entre aproximadamente 40 a 60 °C, preferentemente usando una disolución acuosa de NaCl.

En una realización adicional del procedimiento de acuerdo con la invención, todas las etapas de separación de fases y lavado se llevan a cabo a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 40 a 60 °C.

En otra realización adicional del procedimiento de acuerdo con la presente invención, la etapa de aislamiento (f) comprende las etapas de

- (f.1.) eliminación del disolvente orgánico aprótico de la fase orgánica obtenida en la etapa (e);
- (f.2.) adición al residuo obtenido en la etapa (f.1.) de agua o una disolución acuosa de al menos una sal inorgánica y un disolvente orgánico que tenga una solubilidad en agua a 20 °C inferior a 5 g/l para formar una mezcla heterogénea que comprenda una fase acuosa y una orgánica;
- (f.3.) separación de la fase orgánica de la mezcla heterogénea obtenida en la etapa (f.2.);
- (f.4.) precipitación del 5-fluorotriptofol de la fase orgánica obtenida en la etapa (f.3.).

Debe quedar claro que para la separación de la fase orgánica de la mezcla heterogénea obtenida en la etapa (f.2.), debe tener lugar la separación de fases de la fase acuosa y la orgánica de dicha mezcla, es decir, la mezcla heterogénea no debe formar una emulsión estable o el aislamiento de la fase orgánica y la eliminación de la fase acuosa no serían posibles.

El disolvente orgánico aprótico de la etapa (f.1.) se puede, por ejemplo, eliminar mediante evaporación, especialmente a presión reducida y/o temperatura elevada. Para facilitar la precipitación/cristalización del 5-fluorotriptofol de la fase orgánica, parte del disolvente orgánico se puede eliminar mediante evaporación y/o la

disolución de 5-fluorotriptofol en dicho disolvente orgánico se puede enfriar, p. ej. hasta temperaturas inferiores a aproximadamente 10 °C, p. ej. de aproximadamente 6 °C o inferiores.

En realizaciones adicionales del procedimiento de la invención, el disolvente orgánico añadido en la etapa (f.2.) es 5 tolueno o benceno, preferentemente tolueno.

Además, en otras realizaciones adicionales del procedimiento de acuerdo con la invención, la formación de la mezcla heterogénea de la etapa (f.2.) y/o la separación de fases de la etapa (f.3.) se lleva/n a cabo a temperaturas elevadas, preferentemente a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente 40 a 60 °C.

10 En otra realización adicional del procedimiento de acuerdo con la presente invención, el procedimiento comprende las etapas de

a.) formar una mezcla que comprende 4-fluorofenilhidracina, al menos un ácido prótico orgánico o inorgánico en una cantidad al menos equimolar respecto a la 4-fluorofenilhidracina, agua y al menos un disolvente orgánico aprótico
15 seleccionado del grupo constituido por tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y acetato de isopropilo, donde el agua y el disolvente orgánico aprótico están presentes en el medio de reacción en una proporción en volumen de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, preferentemente de aproximadamente 2:3 a aproximadamente 3:2;

b) añadir, a una temperatura de al menos 50 °C, preferentemente al menos 60 °C, a la mezcla de reacción una disolución de aproximadamente 0,9 a 1,1 equivalentes respecto a la cantidad de 4-fluorofenilhidracina de 2,3-
20 dihidrofurano en al menos un disolvente orgánico aprótico seleccionado del grupo constituido por tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y acetato de isopropilo, para que reaccione con la 4-fluorofenilhidracina para proporcionar 5-fluorotriptofol, donde el disolvente aprótico y el agua proporcionados en las etapas a) y b) se proporcionan en una proporción entre sí tal que se forme una mezcla de reacción heterogénea que comprenda una fase líquida orgánica y una líquida acuosa bien antes o bien durante la etapa de adición b);

25 c) separar la fase líquida orgánica de la líquida acuosa;

d) poner en contacto a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 °C la fase líquida orgánica con una disolución acuosa de al menos una sal inorgánica para formar una mezcla heterogénea que comprende una fase líquida orgánica y una fase líquida acuosa;

e) separar la mezcla heterogénea en la fase líquida orgánica y la líquida acuosa y aislar la fase líquida orgánica;

30 f.1.) eliminar el disolvente orgánico aprótico de la fase orgánica obtenida en la etapa (e);

f.2.) añadir al residuo obtenido en la etapa (f.1.) agua o una disolución acuosa de al menos una sal inorgánica y un disolvente orgánico que tenga una solubilidad en agua a 20 °C inferior a 5 g/l para formar una mezcla heterogénea que comprenda una fase líquida acuosa y una líquida orgánica;

f.3.) separar la fase orgánica de la mezcla heterogénea obtenida en la etapa (f.2.);

35 f.4.) precipitar el 5-fluorotriptofol de la fase orgánica obtenida en la etapa (f.3.).

De nuevo, debe quedar claro que, para separar la fase líquida orgánica de la mezcla heterogénea, debe tener lugar la separación de fases de la mezcla en su fase acuosa y orgánica, es decir, la mezcla no debe ser una emulsión estable de dos fases.

40 Preferentemente, el disolvente orgánico añadido en la etapa (f.2.) se selecciona de entre tolueno y benceno y preferentemente es tolueno.

Preferentemente el agente activador se selecciona del grupo de ácidos próticos orgánicos e inorgánicos constituido
45 por H₂SO₄, HCl, NH₄HSO₄, (NH₄)₂SO₄, ácido acético, NH₄Cl, H₃PO₄, (NH₄)H₂PO₄, HClO₄ o (NH₄)ClO₄ o mezclas de los mismos, especialmente del grupo constituido por H₂SO₄ y HCl o mezclas de los mismos. Preferentemente, el ácido prótico está presente en exceso respecto a la cantidad de 4-fluorofenilhidracina usada en la reacción.

Preferentemente, el disolvente orgánico aprótico usado en la etapa a) es 2-metiltetrahidrofurano o acetato de
50 isopropilo o una mezcla de dichos dos disolventes.

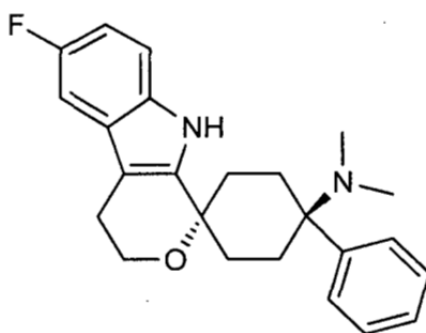
Preferentemente, la mezcla formada en la etapa a) es una mezcla heterogénea que comprende una fase líquida orgánica y una fase líquida acuosa.

55 Preferentemente, en la etapa a) se usa como reactivo activador al menos un equivalente de un primer ácido seleccionado del grupo constituido por HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄ y HClO₄ y una cantidad adicional de un segundo ácido seleccionado del grupo constituido por NH₄Cl, NH₄HSO₄, (NH₄)₂SO₄, (NH₄)H₂PO₄, (NH₄)₂HPO₄ y (NH₄)₃PO₄. Preferentemente, el primer ácido se selecciona de entre HCl y H₂SO₄ y el segundo ácido se selecciona de entre NH₄Cl o (NH₄)₂SO₄. El segundo ácido se puede usar, por ejemplo, en cantidades de 0,5 a 2, preferentemente de 0,5
60 a 1,5 equivalentes molares respecto a la cantidad de 4-fluorofenilhidracina. En algunas realizaciones de la presente

invención, el segundo ácido se usa en una cantidad equimolar respecto a la 4-fluorofenilhidracina. Por ejemplo, en una realización de la presente invención, la sal de adición ácida clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina se usa en combinación con una cantidad adicional de NH₄Cl. Especialmente, el segundo ácido NH₄Cl puede estar presente en una cantidad de 0,5 a 1,5, preferentemente 1, equivalentes molares respecto a la cantidad de 4-fluorofenilhidracina.

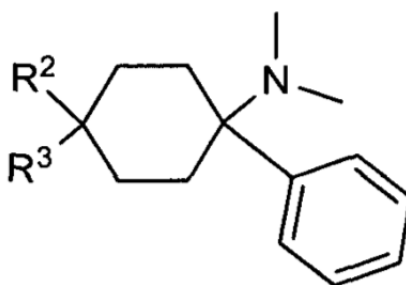
- 5 Preferentemente, todas las etapas de separación de fases y lavado del procedimiento de acuerdo con la invención se llevan a cabo a una temperatura elevada, especialmente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a 60 °C.

- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), opcionalmente en forma de una sal de adición ácida fisiológicamente aceptable del mismo,



(I),

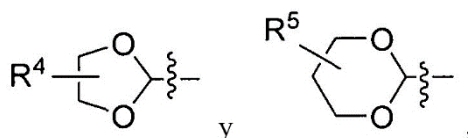
- 15 que comprende las etapas de
 (a) proporcionar 5-fluorotriptofol mediante el procedimiento de la invención anteriormente descrito y
 (b) hacer reaccionar el 5-fluorotriptofol en una reacción de Oxa-Pictet-Spengler con un compuesto de acuerdo con la fórmula (II), en cada caso opcionalmente en forma de una sal de adición ácida,



(II)

20

donde los radicales R² y R³ del compuesto de acuerdo con la fórmula (II) juntos representan =O, o junto con el átomo de carbono que los une forman un resto cíclico seleccionado del grupo constituido por



25

donde R⁴ y R⁵ independientemente entre sí representan en cada caso 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por H y CH₃,
para formar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

FIGURAS

5

Las figuras 1a a 1c muestran el espectro de RMN 1H de las muestras 1 a 3 descritas en el ejemplo 3 mostrado a continuación.

EJEMPLOS

10 Los siguientes ejemplos ilustran de forma adicional la invención, pero no han de considerarse como limitantes de su alcance.

Abreviaturas:

DMAC: Dimetilacetamida

15 THF: Tetrahidrofurano

RT: Temperatura de reacción

n.d.: Sin determinar

T_a: Temperatura de adición de 2,3-dihidrotetrafurano

t_{ad}: Tiempo de adición de 2,3-dihidrotetrafurano

20 t_{rc}: Tiempo de reacción después de la adición de 2,3-dihidrotetrafurano

DMF: Dimetilformamida

MTBE: metil tert-butil éter

2-MeTHF: 2-metiltetrahidrofurano

25 Ejemplo comparativo 1:

El siguiente procedimiento de reacción se ha desarrollado con base en el procedimiento descrito en el documento K. R. Campos y col., Org. Lett., Vol 6, No. 1, 2004, 79-82 (véase anteriormente).

30 Se suspendieron 30 g de clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina (185 mmol) en 150 ml de dimetilacetamida (DMAC) y 300 ml de H₂SO₄ (4 %, acuoso). La suspensión se calentó hasta de 75 a 80 °C con agitación, por lo que la hidracina se disolvió. Se añadió gota a gota una disolución de 12,9 g de 2,3-dihidrofurano (185 mmol) en 150 ml de DMAC a la mezcla de reacción durante un periodo de 30 a 60 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a de 80 a 85 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 600 ml de acetato

35 de etilo. Después de 5 a 10 minutos de agitación vigorosa, las fases se separaron usando un embudo de decantación. La fase orgánica se aisló y lavó 4 veces usando 250 ml de una disolución acuosa de cloruro sódico (5 %) respectivamente. El disolvente orgánico se eliminó de la fase orgánica lavada mediante evaporación a presión reducida y a temperatura elevada (45-60 °C, 160-9 mbar). El residuo se disolvió a de 20 a 25 °C en aproximadamente 4 veces su peso de tolueno y la solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Si la
40 cristalización todavía no ha comenzado, se añaden a la disolución gérmenes de cristalización. La disolución se enfrió hasta 0-3 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 a 3 horas mientras se continuaba agitando la disolución. Los cristales precipitados se aislaron mediante filtración y se lavaron con 10-20 ml de tolueno frío (0-3 °C). El sólido aislado se secó a 45 °C a presión reducida (50-60 mbar) y el producto se obtuvo con un rendimiento de aproximadamente el 25 % como cristales casi blancos tipo cera con un punto de fusión de 60 ± 1 °C.

45

Aunque este procedimiento proporciona 5-fluorotriptofol con una pureza suficiente para permitir la purificación y aislamiento del producto mediante cristalización, el producto se obtiene solo con un rendimiento relativamente bajo. Adicionalmente, es necesario lavar la fase orgánica cuatro veces con agua para eliminar la DMAC. Sin este procedimiento de lavado repetido no es posible cristalizar el producto.

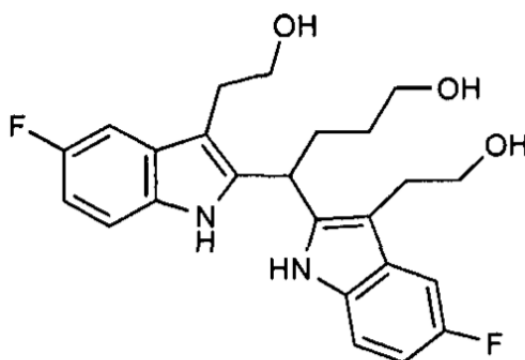
50 Ejemplo comparativo 2:

Con base en el procedimiento descrito como ejemplo comparativo 1 anterior, se intentó adaptar el procedimiento basado en la descripción del documento Y. Lü y col., Journal of Chemical Engineering of Chinese Universities, No.1, Vol. 24, 2010, pág. 127 a 131 (véase anteriormente), es decir, usando una mezcla de disolventes heterogénea de
55 agua/etanol/tolueno en vez de una mezcla de disolventes heterogénea de agua y DMAC.

Se mezclaron 5 g de clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina (30,75 mmol), junto con 3,5 g de cloruro de amonio (65,43 mmol) con 12,5 ml de tolueno, 12,5 ml de etanol y 46,5 ml de agua. La mezcla se calentó hasta 70 °C y se añadió gota a gota una segunda mezcla constituida por 2,16 g de 2,3 dihidrofurano (30,75 mmol) en 12 ml de
60 tolueno y 12 ml de etanol a esta temperatura durante un periodo de 30 minutos con agitación continua. La mezcla de

reacción se mantuvo a 70 °C durante la noche con agitación y tras 17 h se enfrió hasta 55 °C. Se añadió una disolución en agua de NaCl al 5 % (33,75 ml) y la mezcla se calentó hasta 55 °C con agitación vigorosa. La fase orgánica y acuosa se dejaron separar a 50 °C. La fase orgánica se aisló y el disolvente se eliminó a presión reducida (<10 mbar) y a temperatura elevada (65 °C). Se tomó una muestra de producto crudo y se determinó mediante un análisis por HPLC el contenido de 5-fluorotriptofol y diversos subproductos, incluyendo el «producto secundario A». Se intentó cristalizar el 5-etiltriptofol a partir de una disolución de producto crudo en tolueno, pero sin éxito.

El experimento se repitió de forma análoga usando mezclas de tolueno y etanol con una proporción en volumen de 5:1 y 1:5 como el disolvente orgánico para la reacción de ciclación de indoles de Fischer. En ninguno de los experimentos fue posible cristalizar el 5-etiltriptofol a partir de una disolución de producto crudo en tolueno. Sin desear quedar ligados a ninguna teoría, se cree que esto es debido a la alta cantidad de subproductos formados en la reacción, que son difíciles de separar del producto sin usar cromatografía. Uno de tales subproductos es, por ejemplo, el siguiente compuesto, que se denominará en lo sucesivo «subproducto A»



La tabla 1 enumera la pureza/contenido respectivos de 5-fluorotriptofol y «subproducto A» como se determinan en el producto crudo.

Tabla 1:

Disolvente orgánico	Pureza del producto*	Subproducto A**
Tolueno / EtOH 1:1 (12,5 ml : 12,5 ml)	85,7 %	11,1 %
Tolueno / EtOH ≈ 5:1 (20,75 ml : 4,25 ml)	85,2 %	9,1 %
Tolueno / EtOH ≈ 1:5 (4,25 ml : 20,75 ml)	81,0 %	13,1 %

* Pureza de acuerdo con la HPLC ** De acuerdo con la HPLC

Ejemplo comparativo 3:

El procedimiento de acuerdo con el ejemplo comparativo se repitió análogamente pero sustituyendo la DMAC por diferentes disolventes orgánicos. A continuación se enumeran cambios adicionales respecto al procedimiento general bajo el encabezado denominado comentario de la Tabla 2 junto con los resultados analíticos:

30 **Tabla 2:**

Disolvente	Comentario	Contenido de producto* (producto crudo)	subproducto A**(producto crudo)
n-propanol	RT = 85 °C; producto aislado mediante cromatografía	49,3 %	n.d.
n-propanol	RT = 85 °C; producto aislado mediante cromatografía	67,4 %	n.d.
n-propanol	T _a = 52 °C; RT = 87 °C; el producto no cristalizó	67,4 %	21 %
i-propanol	t _{ad} = 60 min; RT = 80 °C; el producto no cristalizó	67,3 %	29 %
Etanol	RT = 75 °C; t _{ad} = 60 min; ; el producto no	61,2 %	33 %

	cristalizó		
ácido acético glacial	RT = 80 °C; t _{ad} = 60 min; el producto no cristalizó	24,7 %	n.d.
n-butanol	RT = 80 °C; t _{ad} = 60 min; el producto no cristalizó	75,3 %	20,2 %
Tolueno	RT = 80 °C; t _{ad} = 60 min; el producto no cristalizó	44,7 %	39,4 %
DMF	RT = 80 °C; t _{ad} = 60 min; el producto no cristalizó	48,5 %	0,4 %
n-butilacetato	RT = 68 °C; t _{ad} = 20 min; el producto no cristalizó	91 %	1,6 %
i-butil acetato	RT = 67 °C; t _{ad} = 18 min; el producto no cristalizó	89,5 %	2,5 %
t-BME	RT = 55 °C; t _{ad} = 30 min; el producto no cristalizó	83,1 %	1,75 %
dicloroetano	RT=70 °C, t _{ad} = 60 min; el producto formó una fase viscosa incluso antes de la preparación	77,6 %	19,1 %

* Pureza de acuerdo con la HPLC, ** De acuerdo con la HPLC

Ejemplo 1:

El siguiente procedimiento de reacción se llevó a cabo en atmósfera de N₂ debido a las consideraciones generales de seguridad en el laboratorio. Se suspendieron 500 g de clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina (3,08 mol) en una mezcla de 2,5 l de 2-metiltetrahydrofurano y una disolución acuosa de cloruro de amonio [350 g de cloruro de amonio (6,54 mol) en 4650 ml de agua]. La suspensión se calentó hasta 70 °C por lo cual la 4-fluorofenilhidracina se disolvió completamente en el medio de reacción formado por la disolución acuosa y el disolvente orgánico. Durante un periodo de 1 h se añadieron 215,5 g de 2,3-dihydrofurano (3,08 mol) disueltos en 2,4 l de 2-metiltetrahydrofurano al medio de reacción heterogéneo con agitación y después de la finalización de la adición el medio de reacción se agitó a 70 °C durante un periodo adicional de 16 a 24 h. La mezcla se enfrió entonces hasta 50 °C y, después de 15 minutos sin agitación para permitir la separación de fases, la fase orgánica y la acuosa se aislaron manteniendo la temperatura a 50 °C. Se añadió a la fase orgánica una disolución constituida por 180 g de cloruro de sodio disuelto en 3375 ml de agua y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos a 50 °C. Se detuvo la agitación y se dejó que la fase orgánica se separase de la fase acuosa durante 15 minutos y se aisló entonces, todo lo cual se realizó manteniendo la temperatura a 50 °C. Se eliminó el disolvente orgánico de la fase orgánica a 55 °C a presión reducida (<10 mbar). El residuo resultante se extrajo con una mezcla de tolueno (4050 ml) y agua (1250 ml) a una temperatura de 50 °C, se aisló la fase orgánica mientras se mantenía a 50 °C y se eliminaron 1400 ml del tolueno comprendido en dicha fase mediante evaporación a una temperatura no superior a 65 °C y a presión reducida (150 mbar). Mientras se continúa agitando, la disolución orgánica restante se enfrió cuidadosamente hasta 5 °C para precipitar el 5-fluorotriptofol en forma cristalina. A una temperatura de 10 - 15 °C se añadieron gérmenes de cristalización a la disolución. La disolución se mantuvo a 5 °C durante un periodo adicional de 16 a 24 h con agitación. A continuación el precipitado se aisló mediante filtración y se lavó varias veces con tolueno enfriado (+3 °C, en total 500 ml). El sólido resultante se secó durante la noche a 35 °C en un armario de secado proporcionando 5-fluorotriptofol como un sólido de amarillo a blanco (p.f. 62 °C; pureza (HPLC)>98 %) con un rendimiento de aproximadamente el 65 %.

También se ensayaron los siguientes disolventes para purificación/aislamiento mediante precipitación de producto cristalino a partir de las respectivas disoluciones de producto crudo obtenidas de acuerdo con el procedimiento anterior: Heptano, ciclohexano, dietil éter, diisopropil éter, metil tert-butil éter, acetona, metil etil cetona, etil acetato, metanol, etanol; isopropanol y benceno. Adicionalmente, se ensayaron las siguientes mezclas: etil acetato : heptano (1:1); isopropanol: heptano (1:1); y acetona : heptano (1:1).

Se descubrió que, excepto el benceno, ninguno de estos disolventes o mezclas de disolventes era adecuada para la etapa de purificación mediante precipitación/cristalización como se describió anteriormente en relación con el tolueno.

Ejemplo 2:

La siguiente reacción se llevó a cabo en atmósfera de N₂ debido a las consideraciones generales de seguridad en el laboratorio. Se suspendieron 12 g de clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina (73,81 mmol) en una mezcla de 30 ml de isopropilacetato y 30 ml de 2-metiltetrahydrofurano y una disolución acuosa de cloruro de amonio [8,4 g de cloruro de

amonio (157 mmol) en 111,6 ml de agua]. La suspensión se calentó hasta 70 °C. Durante un periodo de 25 min, se añadieron 5,17 g de 2,3-dihidrofurano (73,8 mmol) disueltos en 28,8 ml de 2-metiltetrahidrofurano al medio de reacción heterogéneo con agitación. Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h adicionales. La mezcla se enfrió entonces hasta 55-50 °C y se detuvo la agitación. 15 minutos después de que se detuviese la agitación, la fase orgánica y la acuosa se separaron mientras se mantenía la temperatura a 50 °C. Se añadió a la fase orgánica una disolución constituida por 4,32 g de cloruro de sodio disuelto en 81 ml de agua y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos a 50 °C. Se detuvo la agitación y se dejó que la fase orgánica se separase de la fase acuosa durante 15 minutos y se aisló entonces, todo lo cual se realizó manteniendo la temperatura a 50 °C. Se eliminó el disolvente orgánico de la fase orgánica a 55 °C a presión reducida (<50 mbar). El residuo resultante se extrajo con una mezcla de tolueno (40,5 ml) y agua (12,5 ml) a una temperatura de 50 °C y se aisló la fase orgánica mientras se mantenía a 50 °C. Se eliminaron a continuación 10 ml del tolueno comprendido en dicha fase mediante evaporación a una temperatura elevada y a presión reducida. Mientras se continuaba agitando, la disolución orgánica restante se enfrió hasta aproximadamente 5 °C para precipitar el 5-fluorotriptofol en forma cristalina. Para ayudar a la cristalización, se añadieron gérmenes de cristalización a la disolución. La disolución se mantuvo a aproximadamente 5 °C durante la noche con agitación. A continuación, el precipitado se aisló mediante filtración y se lavó varias veces con tolueno enfriado (+3 °C, un total de 12 ml). El sólido resultante se secó durante la noche a 45 °C en un armario de secado proporcionando 5-fluorotriptofol cristalino con un rendimiento de aproximadamente el 42,3 % (5,6 g) y una pureza (HPLC) de 98,56 %.

20 Ejemplo 3

La siguiente reacción se llevó a cabo en atmósfera de N₂ debido a las consideraciones generales de seguridad en el laboratorio. Se suspendieron 5 g de clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina (30,75 mmol) en una mezcla de 25 ml de 2-metiltetrahidrofurano y una disolución acuosa de cloruro de amonio (3,5 g de cloruro de amonio (65,4 mmol) en 46,5 ml de agua). La suspensión se calentó hasta 70 °C. Durante un periodo de 12 min, se añadieron 2,15 g de 2,3-dihidrofurano (30,75 mmol) disueltos en 24 ml de 2-metiltetrahidrofurano al medio de reacción heterogéneo con agitación. Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h adicionales. La mezcla se enfrió entonces hasta 55 °C y se detuvo la agitación. 15 minutos después de que se detuviese la agitación, la fase orgánica y la acuosa se separaron mientras se mantenía la temperatura a 55 °C. Se tomó una muestra de la fase acuosa para su análisis mediante RMN (Muestra 1). Se añadió a la fase orgánica una disolución constituida por 1,8 g de cloruro de sodio disuelto en 33,7 ml de agua y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos a 55 °C. Se detuvo la agitación y se dejó que la fase orgánica se separase de la fase acuosa durante 15 minutos. De nuevo, se tomó una muestra de la fase acuosa para su análisis mediante RMN (Muestra 2). La fase orgánica se aisló entonces, todo lo cual se realizó manteniendo la temperatura a 55 °C. Se eliminó el disolvente orgánico de la fase orgánica a 55 °C a presión reducida (<50 mbar). El residuo resultante se extrajo con una mezcla de tolueno (40,5 ml) y agua (12,5 ml) a una temperatura de 50 °C. De nuevo se tomó una muestra de la fase acuosa para su análisis mediante RMN (Muestra 3) y a continuación se aisló la fase orgánica mientras se mantenía la temperatura a 50 °C. Se eliminó el disolvente de la fase orgánica proporcionando un residuo de producto crudo listo para su ulterior cristalización. Se tomó una muestra del residuo para analizar su pureza mediante HPLC. El producto crudo tenía una pureza de acuerdo con la HPLC del 94,4 %, demostrando que el procedimiento se había llevado a cabo de una forma representativa.

Los espectros RMN de las diferentes muestras tomadas durante la síntesis se muestran en la Figura 1. Los espectros RMN ¹H obtenidos de estas muestras demuestran que, inesperadamente, en las Muestras 1 y 2 prácticamente no se encuentra producto. Esto es evidente a la luz de la falta de picos ¹H característicos del 5-fluorotriptofol. En los espectros de las Muestras 1 y 2 las únicas señales encontradas en la zona típica de los protones unidos a anillos aromáticos son señales que se pueden asignar a la 4-fluorofenilhidracina que no reacciona. Los espectros de RMN de la Muestra 2 también muestran que la etapa de lavado con la disolución acuosa de cloruro de sodio elimina selectivamente no solo la 4-fluorofenilhidracina de la fase orgánica, sino también otros subproductos orgánicos. Los picos ¹H de la RMN asignables al producto se encuentran por primera vez en el espectro obtenido con la Muestra 3, que se tomó en una fase del procedimiento en la cual se había eliminado el 2-metiltetrahidrofurano y sustituido por tolueno. Por consiguiente, el uso del disolvente 2-metiltetrahidrofurano posibilita un aislamiento y purificación eficientes de 5-fluorotriptofol a partir de la mezcla de reacción.

55 Ejemplo 4

a) La reacción como se describe en el Ejemplo 1 se realizó análogamente a menor escala, excepto por que se usaron 1,15 equivalentes de 2,3-tetrahidrofurano (2,48 g; 35,37 mmol) en vez de cantidades equimolares. Esto dio como resultado una disminución significativa en el rendimiento global del producto hasta el 30,8 %, que se aisló como un sólido naranja/marrón pegajoso y que tras secado durante la noche a 40 °C a presión reducida (75-

150 mbar) se había fundido. Se considera que esto es indicativo de la presencia de cantidades significativas de subproductos/impurezas en el producto. Esto se confirmó mediante la medición de la pureza mediante HPLC del material, que era solo del 93,46 %.

- b) La reacción como se describe en el Ejemplo 1 se realizó análogamente a menor escala, excepto por que se usaron 0,95 equivalentes de 2,3-tetrahidrofurano (4,38 g; 62,51 mmol) en vez de cantidades equimolares. Esta variación produjo el producto con un rendimiento satisfactorio (55 %) y con un pureza satisfactoria (98,7 %).

Ejemplo 5

- 10 La reacción como se describe en el Ejemplo 1 se realizó análogamente a menor escala (30,72 mmol 4-fluorofenilhidracina), excepto por que en un primer experimento la proporción entre agua y 2-metiltetrahidrofurano presentes en el medio de reacción heterogéneo tras la adición del 2,3-dihidrotetrafurano fue de aproximadamente 1:3 (24,5 ml 2-MeTHF/71,5 ml H₂O; Ejemplo 5.1.), en un segundo experimento fue de aproximadamente 1:5 (16,5 ml 2-MeTHF/81,5 ml H₂O; Ejemplo 5.2), y en un tercer experimento fue de aproximadamente 5:1 (83 ml 2-MeTHF/15 ml H₂O; Ejemplo 5.3). [En vez de usar 2-MeTHF y agua en la proporción de aproximadamente 1:1 como se describe en el Ejemplo 1 (4,9 l 2-MeTHF : 4,65 l H₂O)].

- En el primer experimento (Ej. 5.1.) el rendimiento global de producto disminuyó significativamente (25,4 %) y, de nuevo, el sólido obtenido mediante cristalización se fundió cuando se secó durante la noche a 40 °C a presión reducida. La pureza mediante HPLC del producto era del 93,49 %.

En el segundo experimento (Ej. 5.2.) la separación de fases después de la reacción de ciclación fue incompleta y el experimento terminó por tanto en esta fase.

- 25 En el tercer experimento (Ej. 5.3.) la cantidad de agua fue insuficiente para disolver todo el cloruro de amonio en el medio de reacción, lo que dificultó la separación de fases después de la reacción de ciclación. La extracción con tolueno no fue posible porque el producto crudo obtenido en esta fase de la reacción (que contenía de acuerdo con el análisis de pureza por HPLC aproximadamente el 3 % de subproducto A) no se disolvió en tolueno. El experimento, por tanto, terminó en esta fase.

30

Ejemplo 6

- La siguiente reacción se llevó a cabo en atmósfera de N₂ debido a las consideraciones generales de seguridad en el laboratorio. Se suspendieron 11,27 g de clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina (69,32 mmol) en una mezcla de 56 ml de tetrahidrofurano y 113 ml de disolución acuosa de ácido sulfúrico (4 %) y la mezcla se calentó hasta 63 °C, formando así una disolución naranja. Durante un periodo de 66 min y a una temperatura de 63 a 65 °C se añadieron 4,85 g de 2,3-dihidrofurano (69,32 mmol) disueltos en 56 ml de tetrahidrofurano a la disolución con agitación. Durante el curso de la adición la disolución se puso primero opaca y luego formó un sistema bifásico heterogéneo que comprende una fase líquida orgánica y una fase líquida acuosa. El medio de reacción heterogéneo se agitó durante 2 h adicionales a 65 °C y, a continuación se enfrió hasta 10 °C. El medio de reacción heterogéneo enfriado se extrajo con 225 ml de isopropilacetato y la fase orgánica resultante se separó de la fase acuosa y se lavó dos veces con 90 ml de agua desmineralizada. El disolvente orgánico se eliminó mediante evaporación a presión reducida (<1 mbar) a 45 °C. El residuo así obtenido se pesó (10,2 g) y se añadió 2,6 veces su peso de tolueno. La disolución resultante se agitó durante aproximadamente 16 h a 5-8 °C, donde se añadieron gérmenes de cristalización a la disolución después de dos horas de agitación. El sólido precipitado se aisló mediante filtración y se lavó dos veces con de 8 a 10 ml de tolueno enfriado (5-8 °C). El sólido resultante se secó a 45 °C a presión reducida (75-100 mbar) durante 22 h, produciendo 3,0 g de producto (25 % de rendimiento) con una pureza por HPLC del 99,67 %.

50 Ejemplo 7

- La siguiente reacción se llevó a cabo en atmósfera de N₂ debido a las consideraciones generales de seguridad en el laboratorio. Se suspendieron 20 g de clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina (123 mmol) en una mezcla de 100 ml de tetrahidrofurano y una disolución acuosa de 14 g de NH₄Cl en 186 ml de agua. La mezcla se calentó hasta 65 °C. A esta temperatura no todo el clorhidrato de hidracina se disolvió y la mezcla formó un sistema heterogéneo, formando parte del THF de la mezcla una fase líquida orgánica. Durante un periodo de 50 min y a una temperatura de 65 °C se añadieron 8,6 g de 2,3-dihidrofurano (123 mmol) disueltos en 96 ml de tetrahidrofurano al medio de reacción heterogéneo con agitación. El medio de reacción heterogéneo se agitó durante 16 h adicionales a 70 °C y, a continuación, se enfrió hasta 50 °C. A esta temperatura, la fase orgánica se separó de la fase acuosa. Se añadió a la fase orgánica una disolución acuosa de cloruro de sodio (7,2 g de NaCl en 135 ml de agua) y la mezcla se agitó

vigorosamente durante 15 minutos a 50 °C. Se detuvo la agitación y después de 10 minutos se separó la fase orgánica de la fase orgánica. Se eliminó el disolvente orgánico de la fase orgánica mediante evaporación a 45 °C a presión reducida (<10 mbar). Al residuo así obtenido se añadieron 160 ml de tolueno y 50 ml de agua y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Después de que se detuviese la agitación, la mezcla formó un sistema trifásico. La fase sólida se aisló y las dos fases líquidas restantes se dejaron para que se separasen durante otros 12 minutos. La fase sólida se aisló y se eliminaron 56 ml de tolueno mediante evaporación (55 °C/ 90 mbar) para ser sustituidos por 56 ml de tolueno. De nuevo se eliminaron 56 ml de tolueno mediante evaporación (55 °C/90 mbar). La disolución resultante se enfrió entonces hasta 5 °C, se añadieron gérmenes de cristalización y la disolución se agitó entonces a 5-8 °C durante aproximadamente 16 h. El sólido precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con poco tolueno. El sólido se secó durante dos días a 30 °C y a presión reducida (75-100 mbar), proporcionando 7,8 g (35,4 %) de producto amarillo con una pureza por HPLC del 98,76 %.

Ejemplo 8

15 Para ensayar el uso de diferentes ácidos apróticos se realizó el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2 usando los reactivos tal como se describen a continuación en la tabla 3. Las cantidades de reactivos y disolventes se calcularon con base en una cantidad de 11,27 g de clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina (69,3 mmol). Las desviaciones del procedimiento descrito en el Ejemplo 2 se indica en la tabla.

20 **Tabla 3:**

Ejemplo	Ácido prótico/segundo ácido prótico	t _{ad}	t _{rc}	Disolución de lavado	Rendimiento	Ensayo	Comentario
7,1	1 % ac. H ₂ SO ₄	1 h	2,5 h	20 % ac. NaCl /0,2 % ac. H ₂ SO ₄ (dos veces)	36 %	100,5 %	La disolución de tolueno se seca usando Na ₂ SO ₄
7,2	2 % ac. H ₂ SO ₄	1 h	2,5 h	20 % ac. NaCl /0,2 % ac. H ₂ SO ₄ (dos veces)	51 %	99,8 %	La disolución de tolueno se seca usando Na ₂ SO ₄
7,3	4 % ac. H ₂ SO ₄	1 h	2,5 h	20 % ac. NaCl /0,2 % ac. H ₂ SO ₄ (dos veces)	52 %	100,4 %	La disolución de tolueno se seca usando Na ₂ SO ₄
7,4	8 % ac. H ₂ SO ₄	1 h	2,5 h	10 % ac. NaCl (dos veces)	27 %	98,7 %	RT = 50 °C, la disolución de tolueno se seca usando Na ₂ SO ₄
7,5	8 % ac. NH ₄ HSO ₄	1 h	3 h	10 % ac. NaCl (dos veces)	49 %	100,6 %	La disolución de tolueno se seca usando Na ₂ SO ₄
7,6	5 % ac. (NH ₄)HSO ₄ / 10 % ac. (NH ₄) ₂ SO ₄	1 h	71 h	10 % ac. NaCl (dos veces)	50 %	96,4 %	La disolución de tolueno se seca usando Na ₂ SO ₄
7,7	5 % ac. (NH ₄)HSO ₄ / 10 % ac. (NH ₄) ₂ SO ₄	1 h	21,5 h	10 % ac. NaCl (dos veces)	66 %	94,9 %	La disolución de tolueno se seca usando Na ₂ SO ₄

Ejemplo 9

25 En este ejemplo se demostró que las sales de adición diferentes al clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina se pueden usar en el procedimiento de acuerdo con la invención: se proporcionaron 220 g de clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina junto con 1100 ml de 2-MeTHF y 440 ml de H₂O. Para liberar la hidracina, se añadió NaOH al 32 % ac. con agitación. Después de la reacción de neutralización, la fase orgánica que contenía la 4-fluorofenilhidracina se separó de la fase acuosa. Posteriormente, se añadieron 94,84 g de 2,3-dihidrofurano a la fase orgánica aislada y la mezcla resultante se añadió lentamente (5,5 h) a una disolución de 440 g de NH₄HSO₄ en 2046 ml de agua y 1056 ml de 2-MeTHF, que se había calentado hasta 70 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 16,5 h adicionales con agitación.

La mezcla de reacción se enfrió hasta 53 °C y las fases se dejaron hasta que se separaron. La fase acuosa se eliminó entonces y se añadió una disolución de cloruro de sodio (79,2 g de NaCl en 1485 ml de agua). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a una temperatura de 50 °C y entonces de nuevo las fases se dejaron hasta que se separaron y la fase acuosa se eliminó. El disolvente se eliminó de la fase orgánica resultante mediante evaporación a 55 °C y a presión reducida (<10 mbar). Se añadieron 1782 ml de tolueno y 550 ml de agua a 55 °C para disolver el residuo. Después de la separación de fases se eliminaron 650 ml de tolueno mediante evaporación a 65 °C y a presión reducida (150 mbar). La disolución restante se enfrió hasta menos de 6 °C, se añadieron gérmenes de cristalización y se precipitó 5-fluorotriptofol a partir de la disolución. El producto se aisló mediante filtración y se lavó varias veces con pequeñas cantidades de tolueno frío. El sólido cristalino restante se secó durante la noche a 45 °C y a presión reducida en un armario de secado. Se obtuvo 5-fluorotriptofol con un rendimiento del 58 %. El producto tenía una pureza por HPLC del 99,5 %.

Ejemplo 10

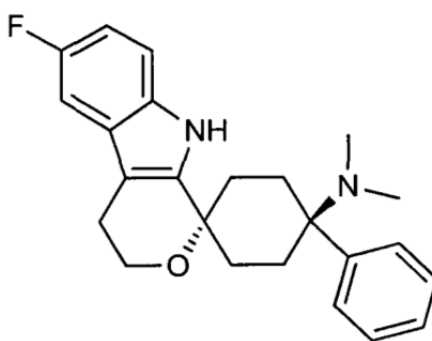
En este ejemplo se usó montmorillonita K10 comercialmente disponible como un catalizador ácido de Brønsted heterogéneo.

Se suspendieron 10 g (61,5 mmol) de clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina en 50 ml de 2-metiltetrahidrofurano. Se añadió una suspensión de montmorillonita K10 (7 g) en 93 ml de agua a esta suspensión. La mezcla se calentó hasta 72 °C mientras se agitaba vigorosamente. Posteriormente, durante un periodo de 50 minutos, se añadió una disolución de 4,3 g (61,5 mmol) de 2,3-dihidrofurano en 50 ml de 2-metiltetrahidrofurano a la mezcla. La mezcla de reacción se mantuvo a 72 °C durante la noche (aprox. 16 h) mientras se continuaba agitando. Entonces, los componentes insolubles de la mezcla se eliminaron mediante filtración a través de un filtro de vidrio (tamaño de poro de 3). La fase orgánica y la acuosa se separaron una de otra y la fase orgánica aislada se lavó añadiendo una disolución de 3,6 g de cloruro de sodio en 68 ml de agua y agitando la mezcla a 50 °C durante 10 minutos. De nuevo, la fase orgánica y la acuosa se separaron una de otra y el disolvente se eliminó de la fase orgánica a 60 °C y a presión reducida de <10 mbar. Al residuo se añadieron 80 ml de tolueno y 25 ml de agua y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 50 °C. La fase acuosa y la fase orgánica se separaron de nuevo una de otra y el disolvente orgánico se eliminó de la fase orgánica a presión reducida (<10 mbar) y a 60 °C. El residuo se disolvió en 28 ml de tolueno y se enfrió durante la noche hasta 5 - 8 °C. Para facilitar la cristalización se añadieron gérmenes de cristalización de 5-fluorotriptofol. El precipitado se filtró y se secó durante 2 días a 40 °C y a una presión reducida de 75 a 100 mbar. Se obtuvieron 6,2 g (56 %) de 5-fluorotriptofol / 99,5 % de pureza (HPLC).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar 5-fluorotriptofol que comprende las etapas de
- 5 a.) proporcionar una mezcla que comprende 4-fluorofenil-hidracina, un reactivo activador, agua y al menos un disolvente orgánico aprótico seleccionado del grupo constituido por tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y acetato de isopropilo;
- b) añadir a la mezcla una disolución de como máximo aproximadamente 1,1 equivalentes de 2,3-dihidrofurano en al menos un disolvente orgánico aprótico seleccionado del grupo constituido por tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y acetato de isopropilo para que reaccione con la 4-fluorofenilhidracina para proporcionar 5-
10 fluorotriptofol, donde el disolvente aprótico y el agua proporcionados en las etapas a) y b) se proporcionan en una proporción entre sí tal que se forme una mezcla de reacción heterogénea que comprende una fase líquida orgánica y una líquida acuosa bien antes o bien durante la etapa de adición b);
- c) separar la fase orgánica de la acuosa;
- d) poner en contacto la fase orgánica con una disolución acuosa de al menos una sal inorgánica para formar una
15 mezcla heterogénea que comprende una fase líquida orgánica y una fase líquida acuosa;
- e) separar la fase orgánica de la fase acuosa de la mezcla heterogénea; y
- f) aislar el 5-fluorotriptofol de la fase orgánica mediante una etapa de precipitación.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde la mezcla formada en la etapa a) es una
20 mezcla heterogénea que comprende una fase líquida orgánica y una líquida acuosa.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde el reactivo activador es al menos un ácido prótico o un catalizador ácido de Brønsted heterogéneo.
- 25 4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el reactivo activador es
- a) un ácido prótico en una cantidad de al menos un equivalente respecto a la 4-fluorofenilhidracina o
- b) una cantidad catalítica de un catalizador ácido de Brønsted heterogéneo.
- 30 5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el reactivo activador es un ácido prótico que tiene un valor de pK_a en el intervalo de -6,5 a +10, y se selecciona preferentemente del grupo constituido por H_2SO_4 , HCl, HBr, NH_4HSO_4 , $(NH_4)_2SO_4$, ácido acético, NH_4Cl , H_3PO_4 , $(NH_4)H_2PO_4$, $HClO_4$ o $(NH_4)ClO_4$.
- 35 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, donde el ácido prótico se añade al medio de reacción en forma de su sal de adición con 4-fluorofenilhidracina.
7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el reactivo activador
40 es HCl.
8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el agente activador es una mezcla de un equivalente respecto a la 4-fluorofenilhidracina de un ácido seleccionado del grupo constituido por HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 y $HClO_4$ y una cantidad adicional de un segundo ácido seleccionado del grupo constituido por NH_4Cl , NH_4HSO_4 , $(NH_4)_2SO_4$, $(NH_4)H_2PO_4$, $(NH_4)_2HPO_4$ y $(NH_4)_3PO_4$.
45
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, donde el segundo ácido es NH_4Cl .
10. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el reactivo activador es una cantidad catalítica de un catalizador ácido de Brønsted heterogéneo seleccionado del grupo constituido por
50 Amberlyst-15, Amberlite-120, Indion-130, Montmorillonita K10 y Zeolita HY, y se selecciona preferentemente de entre Montmorillonita K10 y Amberlyst-15.
11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el disolvente orgánico aprótico se selecciona del grupo constituido por acetato de isopropilo y 2-metiltetrahidrofurano o mezclas
55 de los mismos y, preferentemente, es 2-metiltetrahidrofurano.
12. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el agua y el disolvente orgánico aprótico están presentes en el medio de reacción en una proporción en volumen de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, preferentemente de aproximadamente 2:3 a aproximadamente 3:2.
60

13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la reacción en la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de al menos aproximadamente 50 °C, preferentemente a una temperatura de al menos 55 °C, más preferentemente de al menos 60 °C.
- 5 14. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la etapa de separación de fases (c) se lleva a cabo a temperaturas elevadas, preferentemente en el intervalo de entre 40 a 60 °C.
15. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la formación de la mezcla heterogénea de la etapa (d) se lleva a cabo a temperaturas elevadas, preferentemente en el intervalo de entre 40 a 60 °C, preferentemente usando una disolución acuosa de NaCl.
- 10 16. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la etapa de separación de fases (e) se lleva a cabo a temperaturas elevadas, preferentemente en el intervalo de entre 40 a 15 60 °C.
17. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la etapa de aislamiento (f) comprende las etapas de
 f1.) eliminación del disolvente orgánico aprótico de la fase orgánica obtenida en la etapa (e);
 20 f2.) añadir al residuo obtenido en la etapa (f1.) agua o una disolución acuosa de al menos una sal inorgánica y un disolvente orgánico que tenga una solubilidad en agua a 20 °C inferior a 5 g/l para formar una mezcla heterogénea que comprende una fase líquida acuosa y una líquida orgánica;
 f3.) separar la fase orgánica de la mezcla heterogénea obtenida en la etapa (f2.);
 f4.) precipitar el 5-fluorotriptofol de la fase líquida orgánica obtenida en la etapa (f3.).
- 25 18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, donde el disolvente orgánico añadido en la etapa (f2.) es tolueno o benceno.
19. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 17 o 18, donde la formación de la mezcla heterogénea de la etapa (f2.) y/o la separación de fases de la etapa (f3.) se lleva/n a cabo a temperaturas elevadas, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 40 a 60 °C.
- 30 20. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde en la etapa b) respecto a la 4-fluorofenilhidracina se añaden de aproximadamente 0,9 a 1,1 equivalentes de 2,3-dihidrofurano al medio de reacción heterogéneo.
- 35 21. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), opcionalmente en forma de una sal de adición ácida fisiológicamente aceptable del mismo,

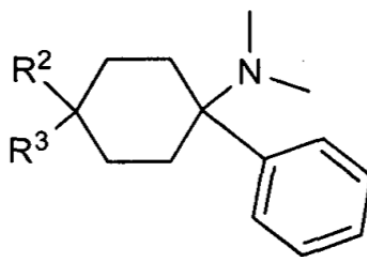


(I), .

40

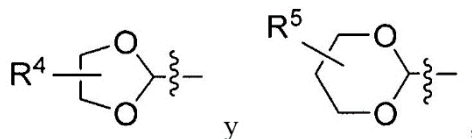
que comprende las etapas de

- (a) proporcionar 5-fluorotriptofol mediante un procedimiento de acuerdo con la cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y
 45 b) hacer reaccionar el 5-fluorotriptofol en una reacción de Oxa-Pictet-Spengler con un compuesto de acuerdo con la fórmula (II), en cada caso opcionalmente en forma de una sal de adición ácida,



(II)

donde los radicales R^2 y R^3 del compuesto de acuerdo con la fórmula (II) juntos representan =O, o junto con el átomo de carbono que los une forman un resto cíclico seleccionado del grupo constituido por



donde R^4 y R^5 independientemente entre sí representan en cada caso 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por H y CH_3 , para formar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

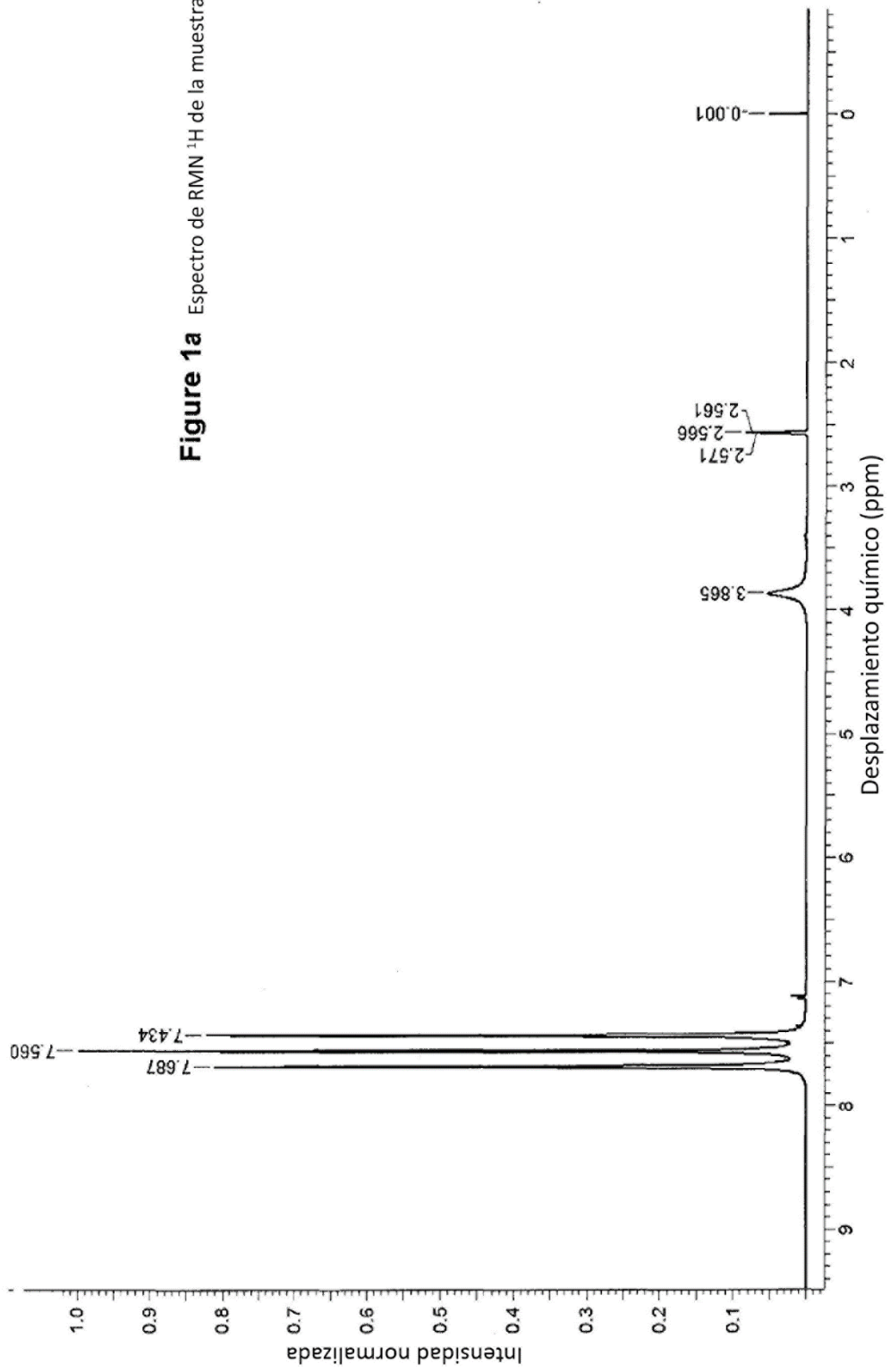


Figure 1a Espectro de RMN ¹H de la muestra 1

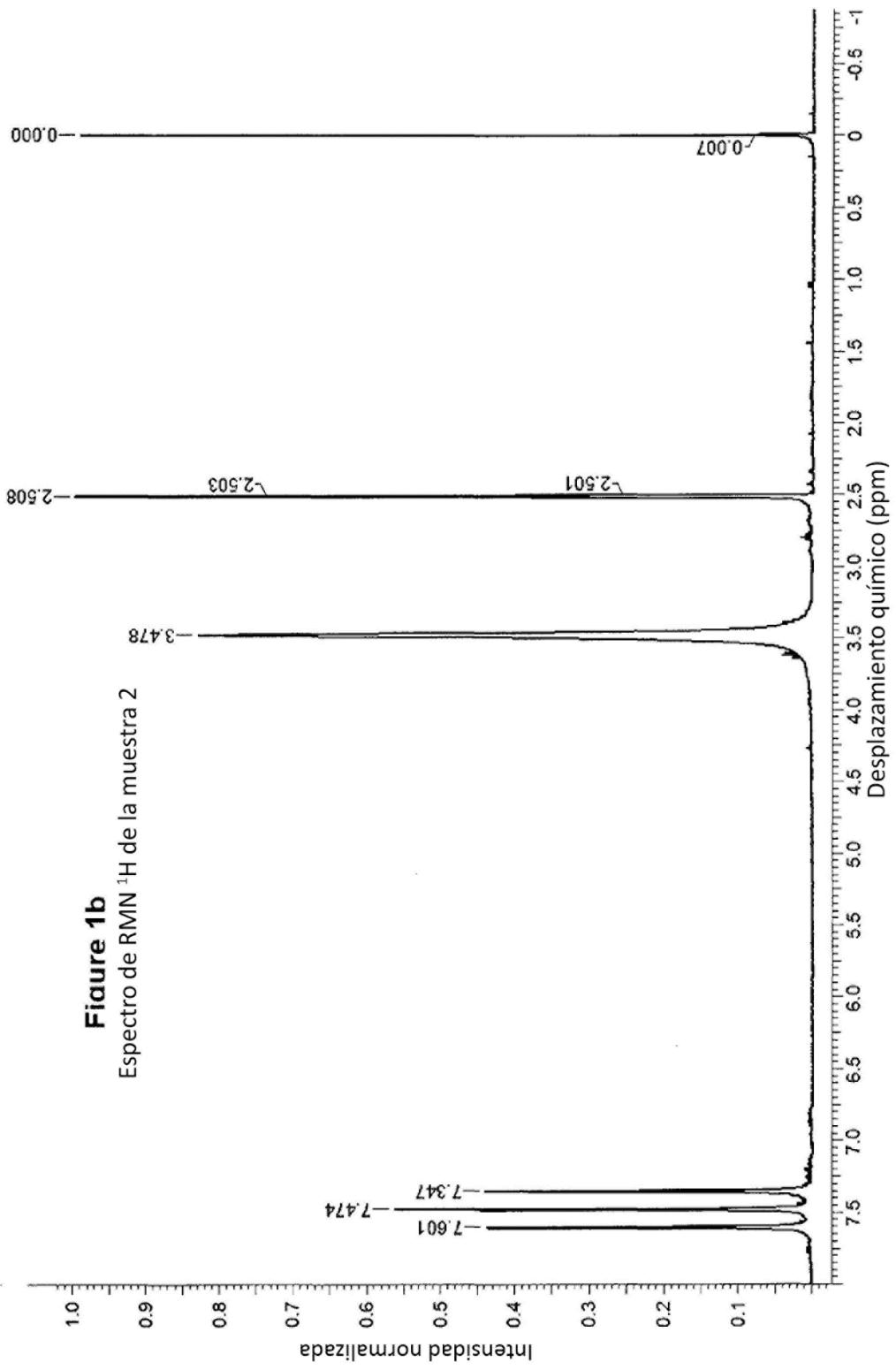


Figure 1b
Espectro de RMN ¹H de la muestra 2

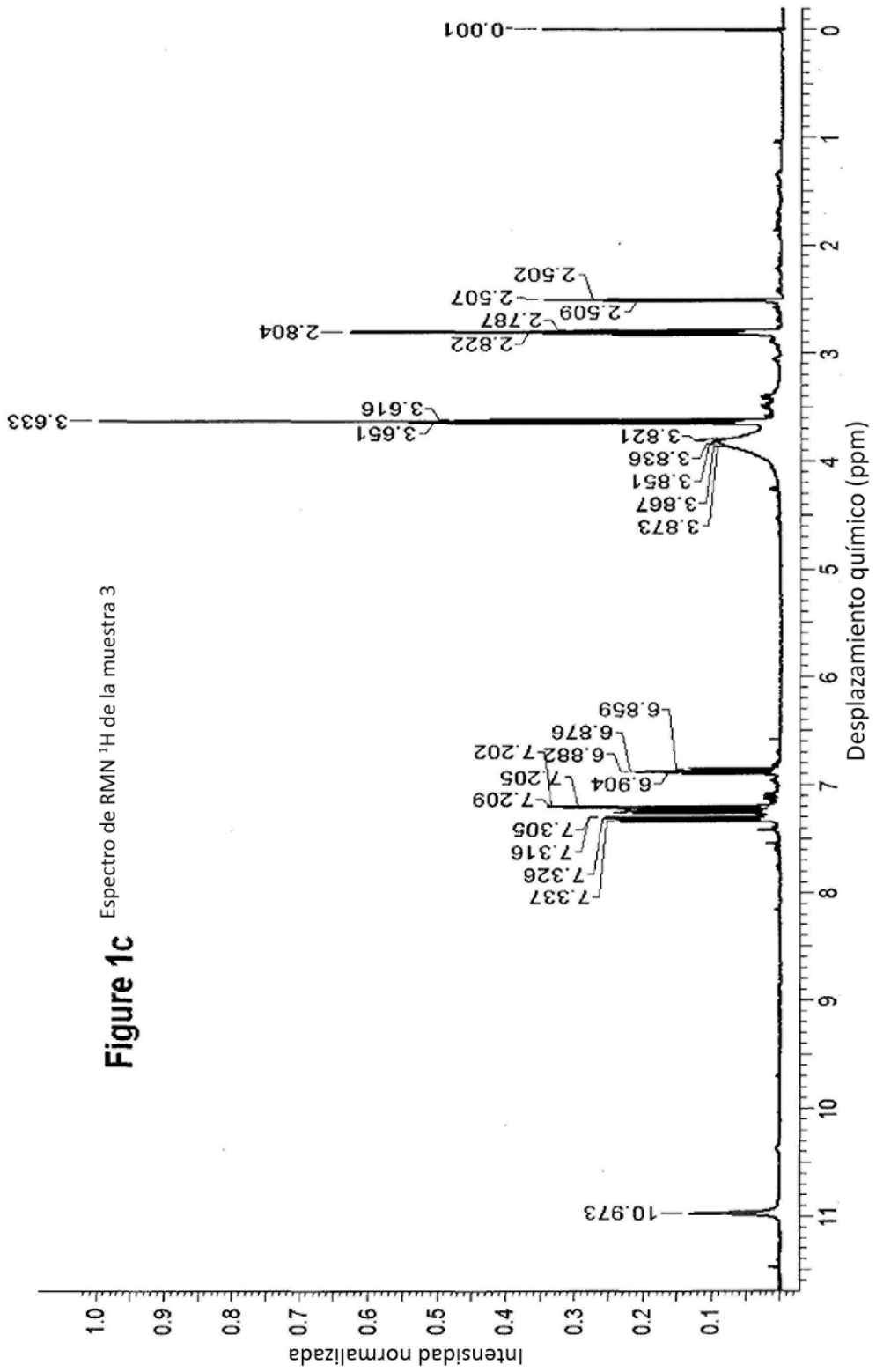


Figure 1c Espectro de RMN ¹H de la muestra 3