



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 336 486**

51 Int. Cl.:
C07D 207/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06780510 .1**

96 Fecha de presentación : **15.02.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1848691**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2007**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de un derivado de indolona.**

30 Prioridad: **15.02.2005 IN MU0077/05**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.04.2010

73 Titular/es: **Alembic Limited**
Alembic Campus, Alembic Road
Gujarat, Vadodara 390 003, IN

72 Inventor/es: **Soni, Rohit Ravikant;**
Acharya, Hitarth Harshendu;
Shah, Hetal Rameshchandra;
Shah, Trushar Rajnikant y
Reddy, Buchi Reguri

74 Agente: **Ruo, Alessandro**

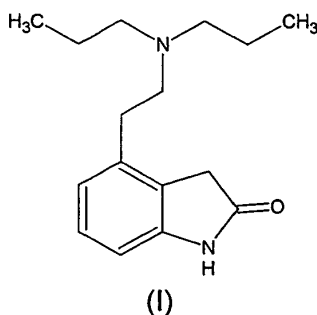
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 4-[2-(di-n-propilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona con la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, la presente invención se refiere a los nuevos compuestos, que se pueden usar como intermedios en la preparación del compuesto con la fórmula (I). El compuesto con la fórmula (I) se conoce genéricamente como Ropinirol, que es útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Además, la presente invención pertenece a un nuevo procedimiento para la preparación de clorhidrato de Ropinirol.

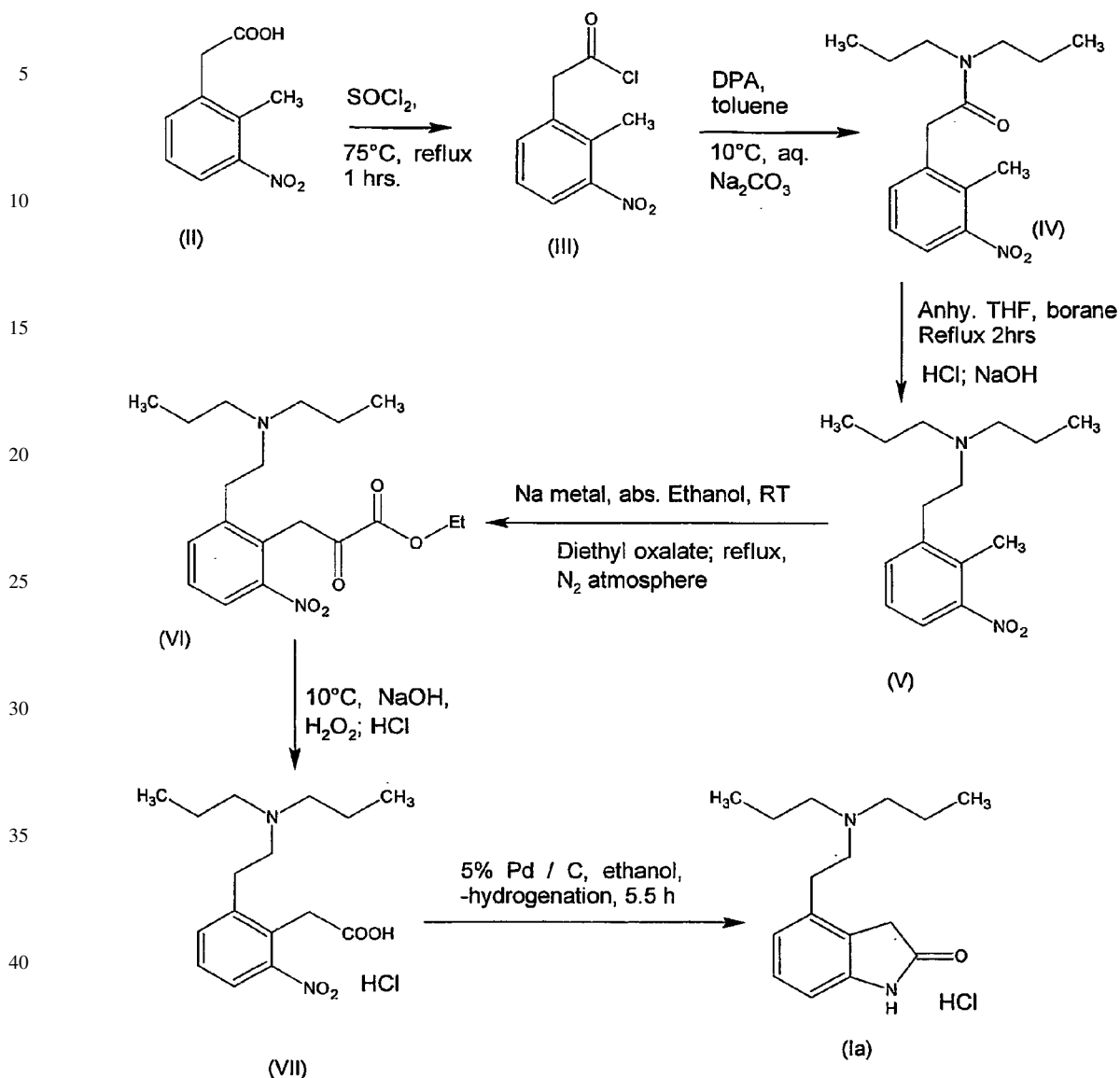
**Antecedentes y técnica anterior**

El Ropinirol es un agonista de la dopamina y tiene una afinidad selectiva por receptores de tipo dopamina D2 y poca o ninguna afinidad por receptores cerebrales no dopaminérgicos. El Ropinirol está indicado como terapia auxiliar al levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. Además, ensayos clínicos recientes se han centrado en su uso, como monoterapia en pacientes con enfermedad de Parkinson temprana.

Se informó por primera vez del Ropinirol en la patente de EE.UU. N° 4.452.880. En el siguiente Esquema 1 se describe el procedimiento para la preparación de clorhidrato de Ropinirol.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 1



SOCl_2 , 75°C , reflux 1 hrs. = SOCl_2 , 75°C , reflujo 1 hora

DPA, toluene, 10°C , Na_2CO_3 aq. = DPA, tolueno, 10°C , Na_2CO_3 ac.

Anhy. THF, borane, reflux 2 hrs, HCl; NaOH = THF anhidro, borano, reflujo 2 horas, HCl; NaOH

Na metal, abs. Ethanol, RT = Na metálico, etanol absoluto, temperatura ambiente

Diethyl oxalate; reflux, N_2 atmosphere = oxalato de dietilo; reflujo, atmósfera de N_2

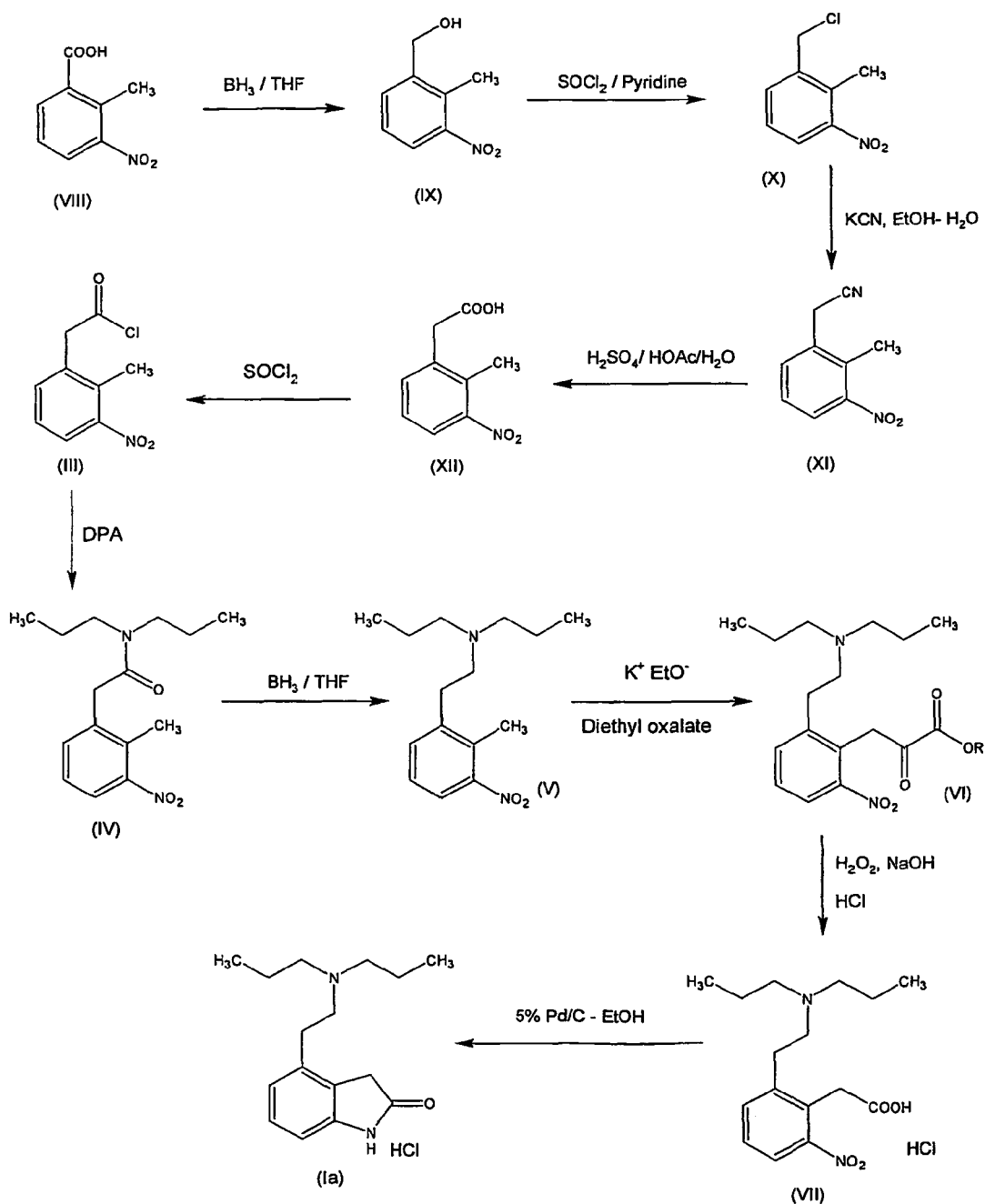
10°C , NaOH, H_2O_2 ; HCl = 10°C , NaOH, H_2O_2 ; HCl

5% Pd/C, ethanol, hydrogenation, 5.5 h = Pd/C al 5%, etanol, hidrogenación, 5,5 h.

El procedimiento mostrado anteriormente comprende la conversión del ácido 2-metil-3-nitrofenilacético (II) con cloruro de tionilo a cloruro de 2-metil-3-nitrofenilacetilo (III), que tras la reacción con di-n-propilamina (DPA) da 2-metil-3-nitrofenil-N,N-di-n-propilacetamida (IV) en forma de jarabe. Este intermedio (IV) se reduce adicionalmente con borano/THF y se trata posteriormente con HCl/NaOH para dar 2-metil-3-nitrofeniletil-N,N-di-n-propilamina (V). Además, el compuesto (V) se trata con Na metálico, etanol y oxalato de dietilo para obtener 6-(2-di-n-propilaminoetil)-2-nitrofenilpiruvato de etilo (VI), que se trata posteriormente con peróxido de hidrógeno, NaOH y HCl y se convierte en el clorhidrato del ácido 6-(2-di-n-propilaminoetil)-2-nitrofenilacético (VII). Este compuesto intermedio se reduce con paladio/carbono para dar clorhidrato de Ropinirol (Ia).

Un procedimiento alternativo para la preparación de Ropinirol se describe en J. Med. Chem. 1985, 28, 1533-1536 como se muestra en el Esquema 2. El procedimiento comprende la reducción del ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (VIII) con diborano al carbinol con la fórmula (IX). El compuesto carbinol (IX) se clora con cloruro de tionilo en piridina para dar el compuesto altamente lacrimógeno con la fórmula (X), que se convierte posteriormente al compuesto con la fórmula (XII) por reacción con cianuro de potasio y seguido por hidrólisis. El ácido 2-metil-3-nitrofenilacético (XII) se convierte en su cloruro de ácido con cloruro de tionilo y se trata con di-n-propilamina para dar 2-metil-3-nitrofenil-N,N-di-n-propilacetamida con la fórmula (IV). El compuesto con la fórmula (IV) se reduce posteriormente con borano en THF a temperatura de reflujo para dar 2-metil-3-nitrofeniletíl-N,N-di-n-propilamina (V). La amina con la fórmula (V) se hace reaccionar con potasio metálico en etanol y oxalato de dietilo dando como resultado el compuesto (VI) (en el que R = H), que se trata con peróxido de hidrógeno, NaOH y HCl para dar el compuesto intermedio clorhidrato del ácido 2-nitro-6-(2-di-n-propilaminoetil)-fenilacético con la fórmula (VII). Este compuesto intermedio se hidrogena en paladio/carbono en etanol para dar el compuesto de clorhidrato de Ropinirol deseado con la fórmula (Ia)

Esquema 2



Pyridine = piridina

Diethyl oxalate = oxalato de dietilo

No obstante, el procedimiento descrito anteriormente presenta los siguientes inconvenientes:

- (i) El cloruro de 2-metil-3-nitrobencilo con la fórmula (X) es altamente lacrimógeno y muy difícil de manejar en producción comercial.
- (ii) La reducción del ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (VIII) se lleva a cabo con borano/THF, que es altamente inflamable y peligroso para la manipulación a escala industrial.
- (iii) Supone el uso de cianuro de potasio en la reacción de cianuración para la preparación de cianuro de 2-metil-3-nitrobencilo. El cianuro de potasio es una sustancia altamente tóxica y requiere especial precaución para su uso en producción. Es muy deseable evitar ese material tóxico.
- (iv) Además, este procedimiento produce un menor rendimiento.
- (v) Adicionalmente, el aislamiento del compuesto intermedio con la fórmula (V) como se describe en el Esquema 1 requiere el uso de un aparato de Kugelrohr. El uso de ese aparato para producción comercial no es factible.

Globalmente, el procedimiento para la preparación de clorhidrato de Ropinirol descrito en la técnica anterior presenta desventajas con respecto al uso de material tóxico lacrimógeno y de un aparato especial en el procedimiento. Además, produce un menor rendimiento. Por tanto, el procedimiento no es factible para la producción comercial. Así, existe la necesidad de un procedimiento para la preparación de clorhidrato de Ropinirol, que sea fácil de manejar, adecuado para la producción comercial y elimine las limitaciones de los procedimientos conocidos.

Objeto de la invención

El objeto principal de la invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de Ropinirol con la fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

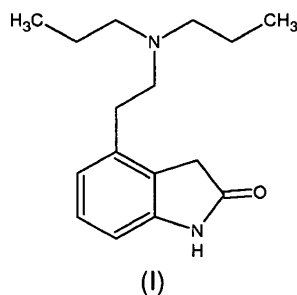
Además, el objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de Ropinirol con la fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, que sea simple, fácil de manejar, adecuado para la producción comercial y que elimine las limitaciones de los procedimientos conocidos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos con la fórmula B, que sean útiles como intermedios para la preparación de Ropinirol con la fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos con la fórmula (B).

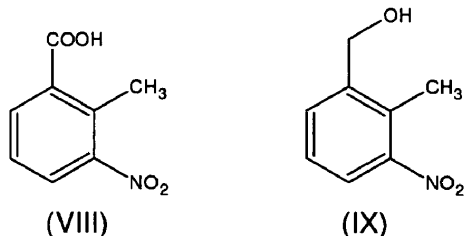
Resumen de la invención

Según una forma de realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de 4-[2-(di-n-propilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona con la fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

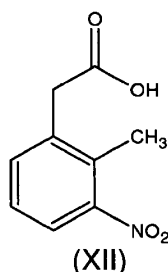


que comprende

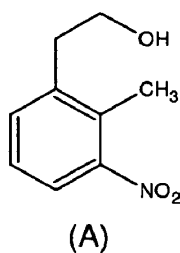
- (a) la reducción del ácido 2-metil-3-nitrobenzoico con la fórmula (VIII) con un borohidruro de un metal alcalino en presencia de ácido sulfónico o ácido sulfúrico, para dar el alcohol 2-metil-3-nitro-bencílico con la fórmula (IX)



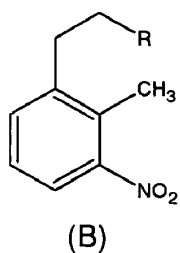
- (b) la conversión del alcohol 2-metil-3-nitro-bencílico con la fórmula (IX) al ácido 2-metil-3-nitrofenilacético con la fórmula (XII)



- (c) la reducción del ácido 2-metil-3-nitrofenilacético con la fórmula (XII) con un borohidruro de un metal alcalino en presencia de ácido sulfónico o ácido sulfúrico, para dar el alcohol 2-metil-3-nitrofeniletílico con la fórmula (A)



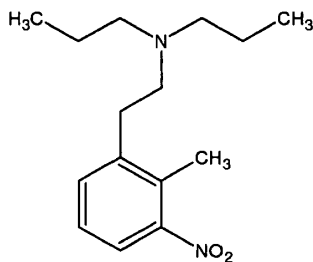
- (d) la reacción del alcohol 2-metil-3-nitrofeniletílico con la fórmula (A) con un agente halogenante o con compuestos con la fórmula R_1-X , en presencia de una base orgánica para dar un nuevo compuesto con la fórmula (B)



en la que R representa un átomo de halógeno, un grupo alcanosulfonilo inferior, un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido y arilalquilsulfonilo; R_1 representa un alcanosulfonilo inferior, arilsulfonilo sustituido o no sustituido y arilalquilsulfonilo y X representa un átomo de halógeno.

ES 2 336 486 T3

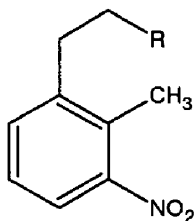
- (e) la reacción del compuesto con la fórmula (B) con di-n-propilamina o su sal, para dar 2-metil-3-nitrofeniletil-N,N-di-n-propilamina con la fórmula (V)



(V)

- (f) opcionalmente el tratamiento de la 2-metil-3-nitrofeniletil-N,N-di-n-propilamina con la fórmula (V) con un ácido para preparar la sal de adición ácida de la 2-metil-3-nitrofeniletil-N,N-di-n-propilamina
- (g) la conversión de la 2-metil-3-nitrofeniletil-N,N-di-n-propilamina con la fórmula (V) o sus sales de adición ácida a 4-[2-(di-n-propilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona con la fórmula (I) o sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Según una forma de realización adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto con la fórmula (B)

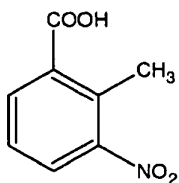


(B)

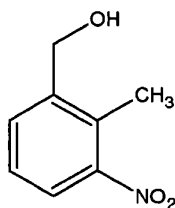
en la que R representa un átomo de halógeno, o un grupo que provoca la misma reacción de sustitución que la causada por un átomo de halógeno seleccionado entre un grupo alcanosulfonilo inferior, un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido y arilalquilsulfonilo.

Según otra forma de realización, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos con la fórmula (A) y si se desea, los compuestos con la fórmula (B), el procedimiento que comprende

- (a) la reducción del ácido 2-metil-3-nitrobenzoico con la fórmula (VIII) con un borohidruro de un metal alcalino en presencia de ácido sulfónico o ácido sulfúrico, para dar el alcohol 2-metil-3-nitro-bencílico con la fórmula (IX)

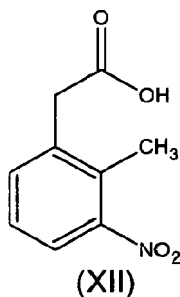


(VIII)

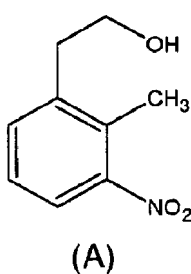


(IX)

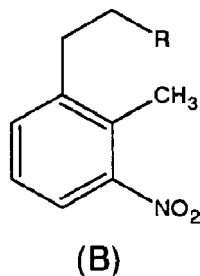
- (b) la conversión del alcohol 2-metil-3-nitro-bencílico con la fórmula (IX) al ácido 2-metil-3-nitrofenilacético con la fórmula (XII)



- (c) la reducción del ácido 2-metil-3-nitrofenilacético con la fórmula (XII) con un borohidruro de un metal alcalino en presencia de ácido sulfónico o ácido sulfúrico, para dar el alcohol 2-metil-3-nitrofeniletílico con la fórmula (A)



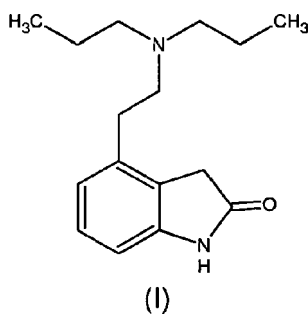
si se desea, la reacción del alcohol 2-metil-3-nitrofeniletílico con la fórmula (A) con un agente halogenante o con compuestos con la fórmula R_1-X , en presencia de una base orgánica para dar un nuevo compuesto con la fórmula (B)



en la que R representa un átomo de halógeno, un grupo alcanosulfonilo inferior, un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido y arilalquilsulfonilo; R_1 representa un alcanosulfonilo inferior, arilsulfonilo sustituido o no sustituido y arilalquilsulfonilo y X representa un átomo de halógeno.

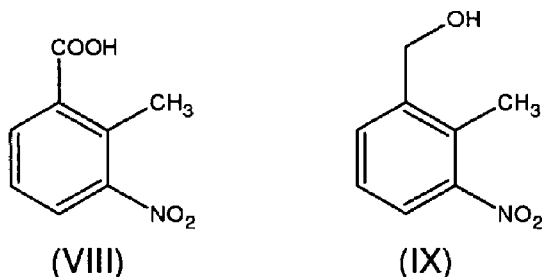
Descripción detallada de la invención

Como se ha indicado anteriormente, el procedimiento para la preparación de 4-[2-(di-n-propilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona con la fórmula (I), a saber Ropinirol, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables

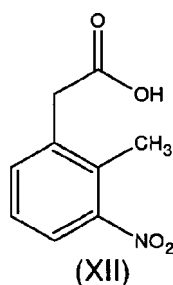


que comprende

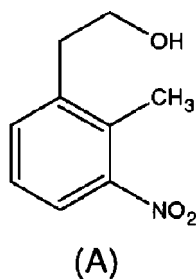
- (a) la reducción del ácido 2-metil-3-nitrobenzoico con la fórmula (VIII) con un borohidruro de un metal alcalino en presencia de ácido sulfónico o ácido sulfúrico, para dar el alcohol 2-metil-3-nitro-bencílico con la fórmula (IX)



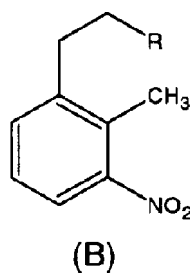
- (b) la conversión del alcohol 2-metil-3-nitro-bencílico con la fórmula (IX) al ácido 2-metil-3-nitrofenilacético con la fórmula (XII)



- (c) la reducción del ácido 2-metil-3-nitrofenilacético con la fórmula (XII) con un borohidruro de un metal alcalino en presencia de ácido sulfónico o ácido sulfúrico, para dar el alcohol 2-metil-3-nitrofeniletílico con la fórmula (A)



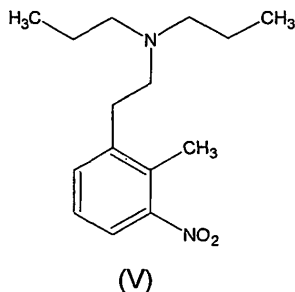
- (d) la reacción del alcohol 2-metil-3-nitrofeniletílico con la fórmula (A) con un agente halogenante o con compuestos con la fórmula R_1-X , en presencia de una base orgánica para dar un nuevo compuesto con la fórmula (B)



en la que R representa un átomo de halógeno, un grupo alcanosulfonilo inferior, un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido y arilalquilsulfonilo; R_1 representa un alcanosulfonilo inferior, arilsulfonilo sustituido o no sustituido y arilalquilsulfonilo y X representa un átomo de halógeno.

ES 2 336 486 T3

- (e) la reacción del compuesto con la fórmula (B) con di-n-propilamina o su sal, para dar 2-metil-3-nitrofeniletil-N,N-di-n-propilamina con la fórmula (V)



- (f) opcionalmente el tratamiento de la 2-metil-3-nitrofeniletil-N,N-di-n-propilamina con la fórmula (V) con un ácido para preparar la sal de adición ácida de la 2-metil-3-nitrofeniletil-N,N-di-n-propilamina

- (g) la conversión de la 2-metil-3-nitrofeniletil-N,N-di-n-propilamina con la fórmula (V) o sus sales de adición ácida a 4-[2-(di-n-propilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona con la fórmula (I) o sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

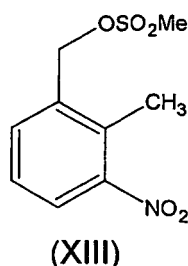
El borohidruro de metal alcalino usado en la etapa (a) se selecciona entre borohidruro sódico, borohidruro de potasio, borohidruro de litio. El borohidruro de metal alcalino preferido es borohidruro sódico.

La etapa de reacción (a) se lleva a cabo en un disolvente etéreo. El disolvente etéreo se selecciona entre tetrahydrofurano, dioxano, dietiléter, diisopropiléter, dimetoxietano. El disolvente etéreo preferido es tetrahydrofurano.

La etapa de reacción (a) se lleva a cabo en presencia de ácido sulfónico o ácido sulfúrico. El ácido sulfónico se puede seleccionar entre ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico. El ácido sulfónico preferido es ácido metanosulfónico.

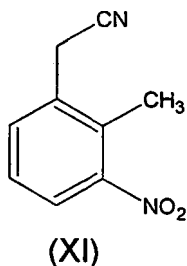
La conversión del alcohol 2-metil-3-nitro bencílico con la fórmula (IX) en el ácido 2-metil-3-nitrofenilacético (XII) como se explica en la etapa (b) comprende

- (i) la reacción del alcohol 2-metil-3-nitro bencílico con la fórmula (IX) con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base en un disolvente halogenado para preparar metanosulfonato de 2-metil-3-nitrobencilo (XIII).



La base usada en la etapa (i) se puede seleccionar entre bases orgánicas, preferentemente, trietilamina y el disolvente halogenado se puede seleccionar entre dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono. El disolvente halogenado preferido es dicloruro de metileno.

- (ii) la reacción del metanosulfonato de 2-metil-3-nitrobencilo con la fórmula (XIII) con cianuro sódico en un acetonitrilo acuoso para dar 2-metil-3-nitrofenilacetnitrilo (XI).

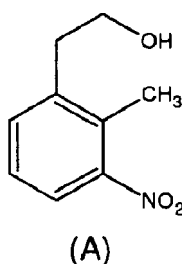


La etapa de reacción (ii) se lleva a cabo a una temperatura de 60 a 90°C.

- (iii) la reacción de 2-metil-3-nitrofenilacetnitrilo (XI) con H_2SO_4 en presencia de ácido acético para dar ácido 2-metil-3-nitrofenilacético (XII).

La conversión del alcohol 2-metil-3-nitro-bencílico con la fórmula (IX) a ácido 2-metil-3-nitrofenilacético (XII) se puede llevar a cabo sin el aislamiento de compuestos intermedios, que es muy deseable para minimizar el trabajo, el tiempo y los costes de producción. Además, las etapas de reacción (i), (ii) y (iii) anteriores se pueden llevar a cabo por separado y se pueden aislar los compuestos intermedios (XIII) y (XI).

El ácido 2-metil-3-nitrofenilacético con la fórmula (XII) se reduce con un borohidruro de un metal alcalino en presencia de ácido sulfónico o ácido sulfúrico para dar 2-(2-metil-3-nitrofenil)etanol con la fórmula (A) como se ha explicado en la etapa (c).



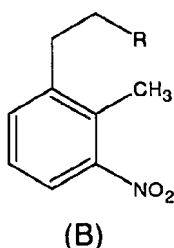
El borohidruro de metal alcalino usado en la etapa (c) se puede seleccionar entre borohidruro sódico, borohidruro de potasio y borohidruro de litio. El borohidruro de metal alcalino preferido es borohidruro sódico.

La etapa de reacción (c) se lleva a cabo en presencia de ácido sulfónico o ácido sulfúrico. Preferentemente se lleva a cabo en presencia de ácido sulfónico.

El ácido sulfónico usado en la etapa (c) se puede seleccionar entre ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico. El ácido sulfónico preferido es ácido metanosulfónico.

La etapa de reacción (c) se lleva a cabo en un disolvente etéreo. El disolvente etéreo se selecciona entre tetrahidrofurano, dioxano, dietiléter, diisopropiléter y 1,2-dimetoxietano. El disolvente etéreo preferido es tetrahidrofurano.

El compuesto con la fórmula (A) posteriormente se hace reaccionar con un agente halogenante o con compuestos con la fórmula $\text{R}_1\text{-X}$, en presencia de una base orgánica para dar nuevos compuestos con la fórmula (B)



en la que R representa

- (i') un átomo de halógeno seleccionado entre un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo;

(ii') un grupo alcanosulfonilo inferior seleccionado entre metanosulfonilo, etanosulfonilo, isopropanosulfonilo, propanosulfonilo, butanosulfonilo, terc-butanosulfonilo, pentanosulfonilo, hexanosulfonilo;

(iii') un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido seleccionado entre bencenosulfonilo, 4-metilfenilsulfonilo, 2-metilfenilsulfonilo, 4-nitrofenilsulfonilo, 4-metoxifenilsulfonilo, 3-clorofenilsulfonilo;

(iv') un grupo arilalquilsulfonilo seleccionado entre bencilsulfonilo, 2-feniletilsulfonilo, 4-fenilbutilsulfonilo, 4-metilbencilsulfonilo, 2-metilbencilsulfonilo, 4-nitrobencilsulfonilo, 4-metoxibencilsulfonilo, 3-clorobencilsulfonilo.

Entre los grupos anteriores representados por R, el grupo particularmente preferido es cloruro, bromuro, 4-metilfenilsulfonilo, metanosulfonilo.

X representa Cl, Br, I y R₁ representa un grupo alcanosulfonilo inferior, un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido y un grupo arilalquilsulfonilo, como se ha descrito anteriormente.

La base orgánica usada en la etapa (d) se selecciona entre trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, diisopropilamina, piridina, piperidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno [DBU]. La base orgánica preferida es trietilamina.

La etapa de reacción (d) se lleva a cabo en un disolvente halogenado seleccionado entre dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono. El disolvente halogenado preferido es dicloruro de metileno.

El agente halogenante que se puede usar en la etapa (d) se selecciona entre cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo y otros agentes halogenantes conocidos. Preferentemente, el agente halogenante puede ser cloruro de tionilo.

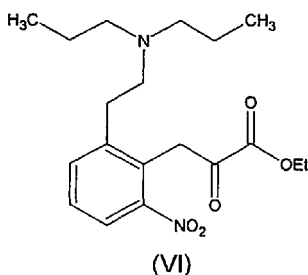
En una forma preferida, el 2-(2-metil-3-nitrofenil)etanol con la fórmula (A) se hace reaccionar con cloruro de p-toluensulfonilo en presencia de trietilamina en un disolvente halogenado como dicloruro de metileno para dar 2-(2-metil-3-nitrofenil)etil-4'-metilbencenosulfonato, que posteriormente se convierte en clorhidrato de Ropinirol (Ia).

El nuevo compuesto con la fórmula (B) posteriormente se hace reaccionar con di-n-propilamina o una de sus sales para dar 2-metil-3-nitrofeniletíl-N,N-di-n-propilamina con la fórmula (V) como se ha explicado en la etapa (e). La etapa de reacción (e) se lleva a cabo en agua a una temperatura entre 30 y 90°C y más preferentemente entre 70 y 85°C.

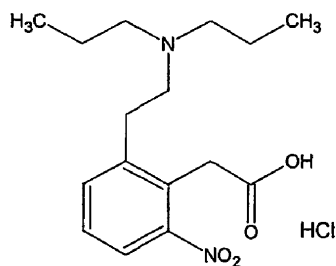
Opcionalmente, la 2-metil-3-nitrofeniletíl-N,N-di-n-propilamina con la fórmula (V) se convierte en sus sales de adición ácida por tratamiento con un ácido como se ha explicado en la etapa (f). El ácido se puede seleccionar entre un ácido orgánico o un ácido inorgánico. El ácido preferido se puede seleccionar entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico y ácido tartárico. El ácido más preferido es ácido oxálico.

El compuesto con la fórmula (V) o sus sales de adición ácida se convierten en 4-[2-(di-n-propilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona con la fórmula (I) o sus sales de adición ácida y sus solvatos farmacéuticamente aceptables según la etapa (g), que comprende

(ia) la reacción de la 2-metil-3-nitrofeniletíl-N,N-di-n-propilamina (V) o su sal de adición ácida con oxalato de dietilo en presencia de un alcóxido de un metal alcalino o un hidruro de un metal alcalino en un disolvente aprótico seleccionado entre dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, para dar 6-(2-di-n-propilaminoetil)-2-nitrofenilpiruvato de etilo con la fórmula (VI). El alcóxido de un metal alcalino se puede seleccionar entre metóxido sódico, etóxido sódico, propóxido sódico, metóxido de potasio, etóxido de potasio, propóxido de potasio o terc-butóxido de potasio. El hidruro de un metal alcalino se puede seleccionar entre hidruro sódico, hidruro de potasio. El hidruro de un metal alcalino preferido es hidruro sódico.



Preferentemente en la reacción se usa un alcóxido de un metal alcalino fresco. El alcóxido de un metal alcalino fresco se prepara con la adición de un metal alcalino en alcoholes. El alcóxido de un metal alcalino preferido es etóxido sódico, que se prepara con la adición de sodio metálico en etanol justo antes de la reacción. Es más ventajoso preparar etóxido sódico en el mismo reactor del procedimiento anterior. La reacción preferentemente se lleva a cabo en tetrahidrofurano. El 6-(2-di-n-propilaminoetil)-2-nitrofenilpiruvato de etilo con la fórmula (VI) también se puede preparar haciendo reaccionar 2-metil-3-nitrofeniletil-N,N-di-n-propilamina (V) o su sal de adición ácida con (iia) la conversión del 6-(2-di-n-propilaminoetil)-2-nitrofenilpiruvato de etilo con la fórmula (VI) al clorhidrato del ácido 2-nitro-6-(2-di-n-propilaminoetil)-fenilacético con la fórmula (VII)



(VII)

(iiia) la reducción de dicho compuesto con la fórmula (VII) con un agente reductor para preparar la 4-[2-(di-n-propilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona con la fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

La etapa de reacción anterior (ia) a (iiia) también se puede llevar a cabo *in situ* sin aislar el intermedio.

El clorhidrato del ácido 2-nitro-6-(2-di-n-propilaminoetil)-fenilacético con la fórmula (VII) se reduce con un agente reductor tal como paladio/carbono para dar la 4-[2-(di-n-propilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona con la fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables según el procedimiento conocido *per se*.

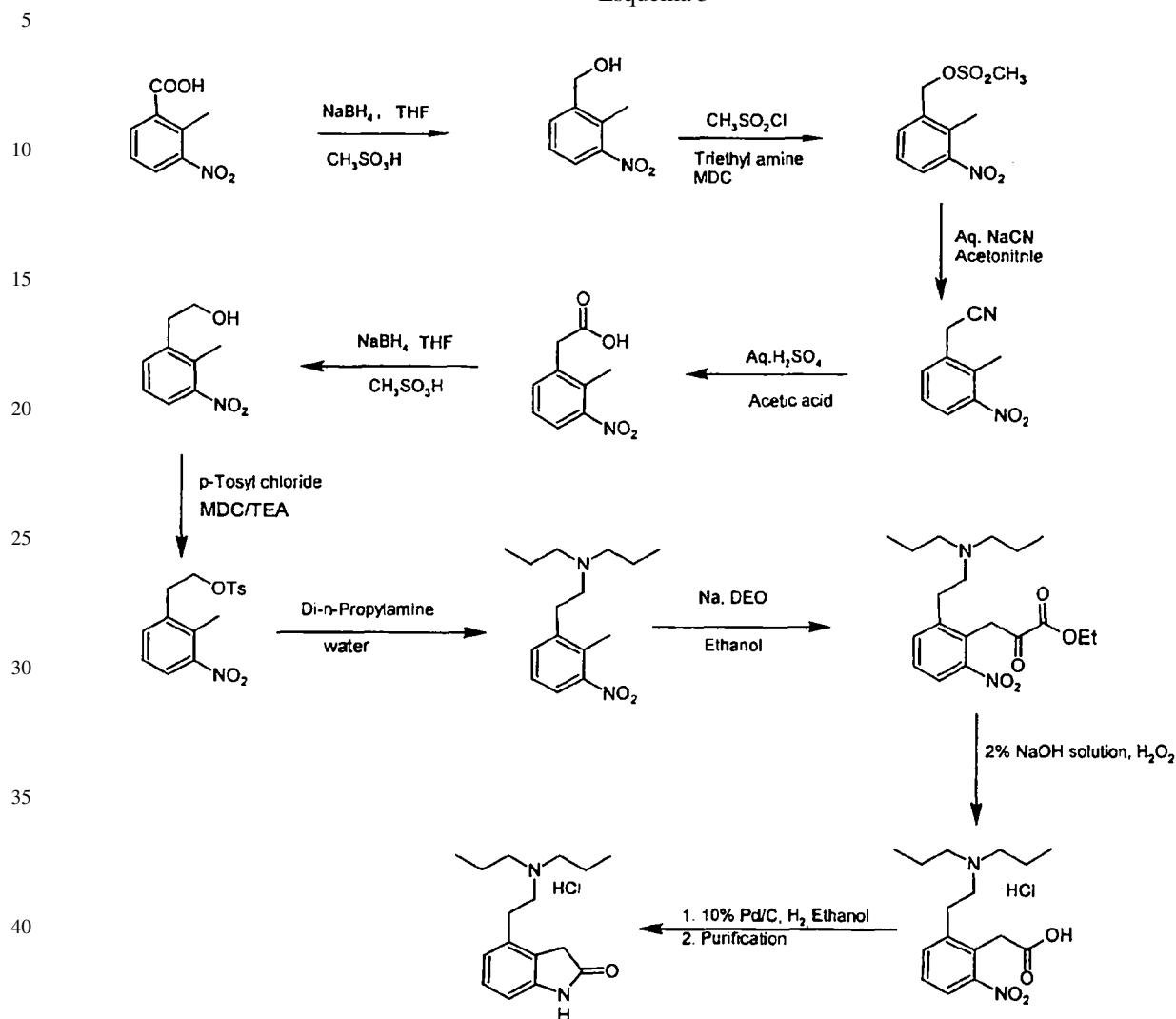
El clorhidrato del ácido 2-nitro-6-(2-di-n-propilaminoetil)-fenilacético con la fórmula (VII) se reduce con paladio/carbono al 5% en etanol para dar la 4-[2-(di-n-propilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona con la fórmula (I).

(Esquema pasa a página siguiente)

ES 2 336 486 T3

El procedimiento para la preparación del compuesto con la fórmula (A), la fórmula (B) y la conversión al clorhidrato de Ropinirol se muestra en el siguiente Esquema de reacción 3:

Esquema 3



Triethyl amine = trietilamina

Aq. NaCN Acetonitrile = NaCN ac. acetonitrilo

Acetic acid = ácido acético

p-Tosyl chloride = cloruro de p-tosilo

Di-n-Propylamine = di-n-propilamina

Water = agua

Ethanol = etanol

2% NaOH solution = disolución de NaOH al 2%

Ethanol = etanol

Purification = purificación

Así, la presente invención proporciona un procedimiento eficiente para la preparación de Ropinirol con la fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, que ofrece ventajas comerciales significativas cuando se prepara a escala industrial. La presente invención tiene varias ventajas sobre procedimientos conocidos.

ES 2 336 486 T3

El procedimiento de la presente invención produce Ropinirol con la fórmula (I), y más particularmente, clorhidrato de Ropinirol en una forma simple, ecológica y económica y da lugar a un rendimiento mejorado.

5 El presente procedimiento además proporciona unas eficacias significativas en la fabricación comercial. El coste global y el trabajo del procedimiento de fabricación se reducen, puesto que se puede usar una maquinaria más sencilla y supone un procedimiento más simple, todo ello que proporciona unas ventajas comerciales inequívocas para la preparación de clorhidrato de Ropinirol a escala comercial.

10 El procedimiento de la presente invención se describe mediante los siguientes ejemplos, que sólo son ilustrativos y no se deben interpretar como una limitación del alcance de la invención de ningún modo.

Ejemplos

15 Ejemplo 1

Preparación de alcohol 2-metil-3-nitrobencílico

20 500 ml de THF y 76,5 g de NaBH se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico en THF (250 g en 750 ml) y se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió ácido metanosulfónico (90 ml) a la mezcla de reacción y se agitó hasta que la reacción se hubo completado. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo con la adición de ácido clorhídrico y la fase orgánica con el producto se separó. El acetato de etilo se evaporó para dar alcohol 2-metil-3-nitro bencílico como un aceite amarillo, que se trató posteriormente con ciclohexano y se cristalizó para dar alcohol 2-metil-3-nitro bencílico (rendimiento: ~210 g, 84%).

Ejemplo 2

30 *Preparación de ácido 2-metil-3-nitrofenilacético*

El alcohol 2-metil-3-nitro bencílico (250 g) se disolvió en diclorometano (2500 ml). Se añadió trietilamina (356 ml). Posteriormente, se añadió cloruro de metanosulfonilo (354 ml) a la mezcla de reacción y se agitó hasta que la reacción se hubo completado. El diclorometano se destiló y se añadió acetonitrilo (1000 ml) a la masa de reacción. 35 Posteriormente, se añadió una disolución de cianuro sódico (79 g) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo hasta que la reacción se hubo completado. Se añadió agua (250 ml) y diclorometano (1500 ml) al residuo después de la destilación del acetonitrilo. La fase orgánica se separó y se concentró. Se añadió agua (920 ml) y ácido acético (735 ml) al residuo a temperatura ambiente. Posteriormente, se le añadió ácido sulfúrico (790 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 7 a 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió 40 y se añadió agua para cristalizarla, se aisló y se secó para dar ácido 2-metil-3-nitrofenilacético (rendimiento: ~150 g, ~51%).

Ejemplo 3

45 *Preparación de metanosulfonato de 2-metil-3-nitrobencilo*

Se añadieron 200 g de alcohol 2-metil-3-nitro bencílico a diclorometano (2000 ml) y trietilamina (250 ml). Se añadió cloruro de mesilo gota a gota mientras la temperatura se mantenía entre 0-10°C y se agitó hasta que la reacción se hubo completado. Se agitó 2 horas más a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. El diclorometano se evaporó para dar el metanosulfonato de 2-metil-3-nitrobencilo oleoso pardo (207-210 g).

55 Ejemplo 4

Preparación de 2-metil-3-nitrofenilacetonitrilo

Se disolvió metanosulfonato de 2-metil-3-nitrobencilo (207 g) en acetonitrilo (625 ml). Se añadió una disolución 60 de cianuro sódico (41,5 g) en 200 ml de agua pura a la disolución anterior y se calentó a temperatura de reflujo a 80-95°C hasta que la reacción se hubo completado. El acetonitrilo se destiló y se añadieron 1000 ml de agua al residuo, seguido de la adición de 1000 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante 15 minutos y a continuación se extrajo. El diclorometano se destiló de la fase orgánica y se añadió ciclohexano al residuo y se agitó durante 30 minutos para obtener 2-metil-3-nitro-fenilacetonitrilo. Se filtró y se secó para dar 2-metil-3-nitro-fenilacetonitrilo (150-160 g) en 65 forma de sólido pardo.

ES 2 336 486 T3

Ejemplo 5

Preparación de ácido 2-metil-3-nitrofenilacético

- 5 Se añadieron 150 g de 2-metil-3-nitro-fenilacetonitrilo a 750 ml de agua pura y 600 ml de ácido acético. Se añadió gota a gota 675 ml de ácido sulfúrico a la mezcla de reacción y se calentó a temperatura de reflujo durante 6-7 horas. Después de que la reacción se hubo completado, se le añadió 2000 ml de agua y se agitó durante 30-45 minutos, se filtró y se secó para dar ácido 2-metil-3-nitrofenilacético (130-135 g).

10

Ejemplo 6

Preparación de alcohol 2-metil-3-nitro-feniletílico

- 15 Una disolución de ácido 2-metil-3-nitrofenilacético (160 g) en tetrahidrofurano (480 ml) se añadió a borohidruro sódico (75 g) y tetrahidrofurano (160 ml). Posteriormente, se añadió ácido metanosulfónico (53 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó a 60-75°C hasta que la reacción se hubo completado. Se añadió ácido clorhídrico 3 N (384 ml) a la mezcla de reacción seguido de la adición de agua (1420 ml). La mezcla de reacción se extrajo dos veces con diclorometano (1 x 800 ml y 1 x 400 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica combinada se lavó con una disolución de NaHCO₃ y una disolución de salmuera. El diclorometano se destiló sobre vacío a 40-50°C para obtener alcohol 2-metil-3-nitrofeniletílico en forma de aceite pardo oscuro (~145 g).

25 Ejemplo 7

Preparación del tosilato de 2-metil-3-nitrofeniletilo

- 30 Se disolvió alcohol 2-metil-3-nitrofeniletílico (145 g) en diclorometano (1080 ml). Se le añadió trietilamina (1125 ml) y cloruro de p-toluensulfonilo (216 g) a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 9-15 horas. Se enfrió adicionalmente y se le añadió ácido clorhídrico 5 N (730 ml) y diclorometano (730 ml). La fase orgánica se separó por extracción y se lavó con agua y una disolución de salmuera. El diclorometano se destiló de la fase orgánica sobre vacío a 40-45°C y se añadió metanol (140 ml) a la masa residual y se destiló sobre vacío. Se añadió ciclohexano (730 ml) a la masa residual y se agitó durante 15-30 minutos a temperatura ambiente, se filtró y se secó para dar tosilato de 2-metil-3-nitrofeniletilo.

Ejemplo 8

40 *Preparación de metanosulfonato de 2-metil-3-nitrofeniletilo*

- Se disolvió alcohol 2-metil-3-nitrofeniletílico (100 g) en diclorometano (1000 ml). Se le añadió trietilamina (1000 ml) y cloruro de metanosulfonilo de 0 a 10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 9-15 horas. Se enfrió adicionalmente y se le añadió ácido clorhídrico 5 N y agua. La fase orgánica se separó por extracción y se lavó con agua y una disolución de salmuera. El diclorometano se destiló de la fase orgánica sobre vacío a 40-45°C para dar metanosulfonato de 2-metil-3-nitrofeniletilo en forma de aceite pardo.

Ejemplo 9

50

Preparación de cloruro de 2-metil-3-nitrofeniletilo

- Se añadió alcohol 2-metil-3-nitrofeniletílico (100 g) a tolueno (500 ml). Se añadió POCl₃ (62 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a temperatura de reflujo de 2 a 3 horas. El tolueno se destiló completamente para dar cloruro de 2-metil-3-nitrofeniletilo.

Ejemplo 10

60 *Preparación de bromuro de 2-metil-3-nitrofeniletilo*

- Se añadió alcohol 2-metil-3-nitrofeniletílico (100 g) a tolueno (500 ml). Se añadió POBr₃ (190 g) a la mezcla de reacción y se calentó a temperatura de reflujo de 2 a 3 horas. El tolueno se destiló completamente para dar bromuro de 2-metil-3-nitrofeniletilo.

65

ES 2 336 486 T3

Ejemplo 11

Preparación de oxalato de 2-metil-3-nitro-N,N-di-n-propilfeniletilamonio

- 5 Se añadió tosilato de 2-metil-3-nitrofeniletilo a una disolución de di-n-propilamina (310 ml) y agua (5000 ml) a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó a 60-90°C durante 8-12 horas. Después de que la reacción se hubo completado, la fase orgánica se separó y se añadió tolueno (250 ml) y se destiló. Se añadió metanol al residuo y posteriormente se le añadió una disolución de ácido oxálico (80 g) en metanol (250 ml) y se agitó a 0-10°C para obtener un sólido. Posteriormente se filtró y se secó para dar oxalato de 2-metil-3-nitro-N,N-di-n-propilfeniletilamonio.

10

Ejemplo 12

Preparación del clorhidrato del ácido 2-nitro-6-[2-(N,N-di-n-propilamino)etil]fenilacético

15

- Se añadió oxalato de 2-metil-3-nitro-N,N-di-n-propilfeniletilamonio (100 g) a una disolución de hidróxido sódico (2000 ml, 1,4%) y se agitó hasta que se obtuvo una disolución clara. Posteriormente, se añadió acetato de etilo (500 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con una disolución de salmuera y se secó sobre sulfato sódico (20 g). El acetato de etilo se destiló sobre vacío a 50-60°C para obtener el residuo de 2-metil-3-nitro-N,N-di-n-propilfeniletilamina en forma de base libre (70-72 g).

20

- Se añadió sodio metálico (recién cortado) (9,14 g) en tetrahidrofurano (280 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ y se le añadió etanol (70 ml) gota a gota y se agitó para obtener una disolución de etóxido sódico fresca. Se le añadió lentamente oxalato de dietilo (43 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió la base libre de 2-metil-3-nitro-N,N-di-n-propilfeniletilamina (70-72 g) a la mezcla de reacción a 25-30°C y se agitó durante 20-24 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de que la reacción se hubo completado, el THF se destiló y se añadió acetato de etilo (500 ml) a la masa de reacción. Posteriormente, se añadió HCl 3 N (40 ml aproximadamente) para ajustar el pH de la masa de reacción a 7,5-8,0. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico (25 g). El acetato de etilo se destiló para obtener 6-(2-di-n-propilaminoetil)-2-nitrofenilpiruvato de etilo.

30

- Posteriormente, se añadió una disolución de hidróxido sódico al 2% (1200 ml) al 6-(2-di-n-propilaminoetil)-2-nitrofenilpiruvato de etilo y se agitó durante 10-15 minutos. Se le añadió lentamente peróxido de hidrógeno al 30% (40 ml) a 5-10°C y se agitó durante 45-60 minutos. Se añadió acetato de etilo (210 ml) a la mezcla de reacción y la fase acuosa se separó por extracción. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (80-90 ml) a la fase acuosa anterior para ajustar el pH a 2,5-3,0 para obtener el clorhidrato del ácido 2-nitro-6-[2-(N,N-di-n-propilamino)etil]fenilacético. Posteriormente se filtró y se secó para dar el clorhidrato del ácido 2-nitro-6-[2-(N,N-di-n-propilamino)etil]fenilacético (rendimiento: ~35-40 g).

35

Ejemplo 13

Preparación de clorhidrato del ácido 2-nitro-6-[2-(N,N-di-n-propilamino)etil]fenilacético

- Se añadió oxalato de 2-metil-3-nitro-N,N-di-n-propilfeniletilamonio (34 g) a una disolución de hidróxido sódico (680 ml, 1,4%) y se agitó hasta que se obtuvo una disolución clara. Posteriormente, se añadió acetato de etilo (170 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con una disolución de salmuera y se secó sobre sulfato sódico (20 g). El acetato de etilo se destiló sobre vacío a 50-60°C para obtener el residuo de 2-metil-3-nitro-N,N-di-n-propilfeniletilamina en forma de base libre.

45

- Se añadió hidruro sódico (7,5 g) a tetrahidrofurano (125 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 10-30 minutos. Se añadió oxalato de dietilo (20 ml) a la mezcla de reacción a 25-45°C y la disolución se agitó durante 15 minutos. Se añadió 2-metil-3-nitro-N,N-di-n-propilfeniletilamina en forma de base libre, como se ha generado anteriormente, a la mezcla de reacción y se agitó lentamente en atmósfera de nitrógeno a 25-30°C durante 36-72 horas. Después de que la reacción se hubo completado, el THF se destiló de la mezcla de reacción sobre vacío a 35-70°C y se añadió acetato de etilo (250 ml) a la masa de reacción. Posteriormente, se añadió HCl 3 N (30 ml aproximadamente) para ajustar el pH de la masa de reacción a 7,5-8,0. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. El acetato de etilo se destiló para obtener 6-(2-di-n-propilaminoetil)-2-nitrofenilpiruvato de etilo.

50

55

- Posteriormente, se añadió una disolución de hidróxido sódico al 2% (500 ml) a 6-(2-di-n-propilaminoetil)-2-nitrofenilpiruvato de etilo y se agitó durante 10-15 minutos. Se le añadió lentamente peróxido de hidrógeno al 30% (12 ml) a 5-10°C y se agitó durante 45-60 minutos. Se añadió acetato de etilo (125 ml) a la mezcla de reacción y la fase acuosa se separó por extracción. Se añadió ácido clorhídrico concentrado a la fase acuosa anterior para ajustar el pH a 2,5-3,0 para obtener el clorhidrato del ácido 2-nitro-6-[2-(N,N-di-n-propilamino)etil]fenilacético. Posteriormente se filtró y se secó y se recristalizó en acetonitrilo para dar el clorhidrato del ácido 2-nitro-6-[2-(N,N-di-n-propilamino)etil]fenilacético (rendimiento: ~10-13 g).

60

65

Ejemplo 14

Preparación de clorhidrato de Ropinirol

Se disolvió clorhidrato del ácido 2-nitro-6-[2-(N,N-di-n-propilamino)etil]fenilacético (100 g) en metanol (2000 ml), y a continuación se hidrogenó en presencia de paladio sobre carbono al 10%. La mezcla de reacción se filtró para obtener una disolución clara. El metanol se destiló sobre vacío a 50°C. Se añadió isopropanol (100 ml) al residuo y se enfrió, se filtró y se lavó con isopropanol para obtener clorhidrato de Ropinirol cristalino de color amarillo claro. El producto se secó a 60-70°C sobre vacío. Rendimiento: 65-75 g.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tomado especial cuidado en la compilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

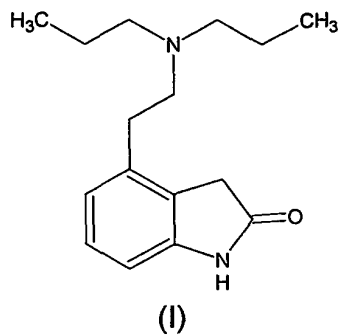
- US 4452880 A [0003]

Documentos de patentes no citados en la descripción

- *J. Med. Chem.*, 1985, vol. 28, 1533-1536 [0005]

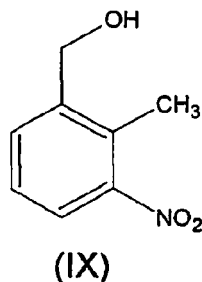
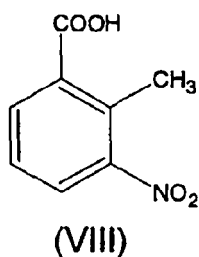
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 4-[2-(di-n-propilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona con la fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

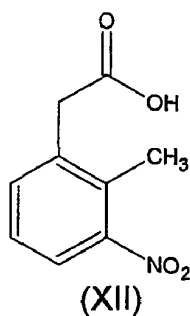


que comprende

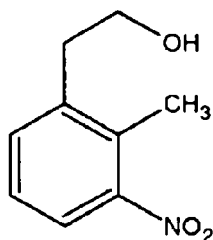
- (a) la reducción del ácido 2-metil-3-nitrobenzoico con la fórmula (VIII) con un borohidruro de un metal alcalino en presencia de ácido sulfónico o ácido sulfúrico, para dar el alcohol 2-metil-3-nitro-bencílico con la fórmula (IX)



- (b) la conversión del alcohol 2-metil-3-nitro-bencílico con la fórmula (IX) al ácido 2-metil-3-nitrofenilacético con la fórmula (XII)

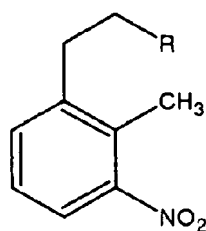


- (c) la reducción del ácido 2-metil-3-nitrofenilacético con la fórmula (XII) con un borohidruro de un metal alcalino en presencia de ácido sulfónico o ácido sulfúrico, para dar el alcohol 2-metil-3-nitrofeniletílico con la fórmula (A)



(A)

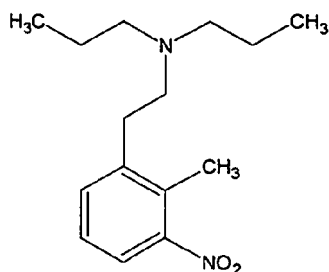
- (d) la reacción del alcohol 2-metil-3-nitrofeniletílico con la fórmula (A) con un agente halogenante o con compuestos con la fórmula R_1-X , en presencia de una base orgánica para dar un nuevo compuesto con la fórmula (B)



(B)

en la que R representa un átomo de halógeno, un grupo alcanosulfonilo inferior, un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido y arilalquilsulfonilo; R_1 representa un alcanosulfonilo inferior, arilsulfonilo sustituido o no sustituido y arilalquilsulfonilo y X representa un átomo de halógeno.

- (e) la reacción del compuesto con la fórmula (B) con di-n-propilamina o su sal, para dar 2-metil-3-nitrofeniletil-N,N-di-n-propilamina con la fórmula (V)



(V)

- (f) opcionalmente el tratamiento de la 2-metil-3-nitrofeniletil-N,N-di-n-propilamina con la fórmula (V) con un ácido para preparar la sal de adición ácida de la 2-metil-3-nitrofeniletil-N,N-di-n-propilamina

- (g) la conversión de la 2-metil-3-nitrofeniletíl-N,N-di-n-propilamina (V) o sus sales de adición ácida a 4-[2-(di-n-propilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona con la fórmula (I) o sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el grupo alcanosulfonilo inferior se selecciona entre metanosulfonilo, etanosulfonilo, isopropanosulfonilo, propanosulfonilo, butanosulfonilo, terc-butanosulfonilo, pentanosulfonilo, hexanosulfonilo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido se selecciona entre fenilsulfonilo, 4-metilfenilsulfonilo, 2-metilfenilsulfonilo, 4-nitrofenilsulfonilo, 4-metoxifenilsulfonilo, 3-clorofenilsulfonilo.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que R es 4-metilfenilsulfonilo y R₁-X es cloruro de 4-metilfenilsulfonilo.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el grupo arilalquilsulfonilo se selecciona entre bencilsulfonilo, 2-feniltiilsulfonilo, 4-fenilbutilsulfonilo, 4-metilbencilsulfonilo, 2-metilbencilsulfonilo, 4-nitrobencilsulfonilo, 4-metoxibencilsulfonilo, 3-clorobencilsulfonilo.

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X representa Cl, Br, I y R₁ representa un grupo alcanosulfonilo inferior, arilsulfonilo sustituido o no sustituido y arilalquilsulfonilo como se ha descrito anteriormente.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el borohidruro de un metal alcalino usado en la etapa (a) se selecciona entre borohidruro sódico, borohidruro de potasio, borohidruro de litio.

8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que el borohidruro de un metal alcalino es borohidruro sódico.

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido sulfónico usado en la etapa (a) se selecciona entre ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que el ácido sulfónico es ácido metanosulfónico.

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (a) se lleva a cabo en un disolvente etéreo seleccionado entre tetrahidrofurano, dioxano, dietiléter, diisopropiléter, dimetoxiéter.

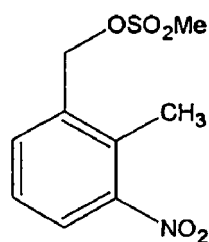
12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que el disolvente etéreo es tetrahidrofurano.

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el borohidruro de un metal alcalino usado en la etapa (a) está de 1,5 a 3 equivalentes aproximadamente, en relación a la cantidad del ácido de 2-metil-3-nitrobenzoico.

14. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicho borohidruro sódico está de 1,3 a 1,7 equivalentes aproximadamente, en relación a la cantidad del ácido 2-metil-3-nitrobenzoico.

15. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la conversión del alcohol 2-metil-3-nitro bencílico con la fórmula (IX) al ácido 2-metil-3-nitrofenilacético (XII) en la etapa (b) comprende

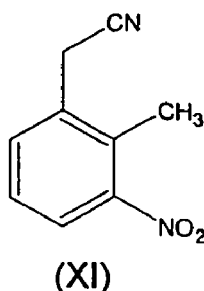
- (i) la reacción del alcohol 2-metil-3-nitro bencílico con la fórmula (IX) con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base, preferentemente trietilamina, en un disolvente halogenado seleccionado entre dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono para preparar metanosulfonato de 2-metil-3-nitrobencilo (XIII)



(XIII)

ES 2 336 486 T3

- (ii) la reacción del metanosulfonato de 2-metil-3-nitrobencilo con la fórmula (XIII) con cianuro sódico en un acetonitrilo acuoso de 60 a 90°C para dar 2-(2-metil-3-nitrofenil)acetonitrilo (XI).



- (iii) la reacción de 2-(2-metil-3-nitrofenil)acetonitrilo (XI) con H_2SO_4 en presencia de ácido acético para dar ácido 2-(2-metil-3-nitrofenil)acético (XII).

16. Un procedimiento según la reivindicación 15, en el que las etapas (i), (ii) y (iii) se llevan a cabo sin el aislamiento de intermedios de reacción.

17. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el borohidruro de un metal alcalino usado en la etapa (c) se selecciona entre borohidruro sódico, borohidruro de potasio, borohidruro de litio.

18. Un procedimiento según la reivindicación 14, en el que dicho borohidruro de un metal alcalino es borohidruro sódico.

19. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido sulfónico usado en la etapa (c) se selecciona entre ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico.

20. Un procedimiento según la reivindicación 19, en el que dicho ácido sulfónico es ácido metanosulfónico.

21. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (c) se lleva a cabo en un disolvente etéreo seleccionado entre tetrahidrofurano, dioxano, dietiléter, diisopropiléter, dimetoxiéter.

22. Un procedimiento según la reivindicación 21, en el que el disolvente etéreo es tetrahidrofurano.

23. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la base orgánica usada en la etapa (d) se selecciona entre trietilamina, diisopropil(etil)amina, diisopropilamina, piridina, piperidina, DBU.

24. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la base orgánica usada en la etapa (d) tiene una relación molar de 1 a 10:1 de compuesto con la fórmula (B).

25. Un procedimiento según la reivindicación 23, en el que la base orgánica es trietilamina.

26. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha etapa (d) se lleva a cabo en un disolvente halogenado seleccionado entre dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono.

27. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente halogenante en dicha etapa (d) se selecciona entre cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo.

28. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente halogenante puede ser cloruro de tionilo.

29. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha etapa (e) se lleva a cabo a una temperatura entre 30 y 90°C.

30. Un procedimiento según la reivindicación 29, en el que la temperatura es de 70 a 85°C.

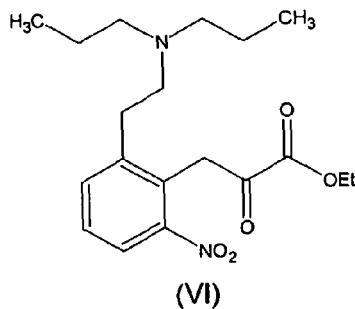
31. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho ácido en la etapa (f) es un ácido orgánico o un ácido inorgánico.

32. Un procedimiento según la reivindicación 31, en el que dicho ácido se selecciona entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico.

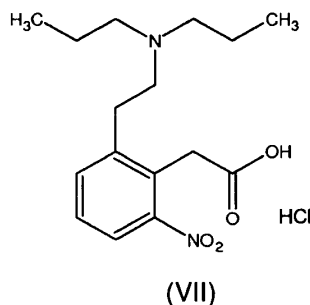
33. Un procedimiento según la reivindicación 32, en el que dicho ácido es ácido oxálico.

34. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha etapa (g) comprende

- (ia) la reacción de la 2-metil-3-nitrofeniletil-N,N-di-n-propilamina (IX) o su sal de adición ácida con oxalato de dietilo en presencia de un alcóxido de un metal alcalino o un hidruro de un metal alcalino como se ha descrito en el presente documento; en un disolvente aprótico seleccionado entre dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, para dar 6-(2-di-n-propilaminoetil)-2-nitrofenilpiruvato de etilo (VI)

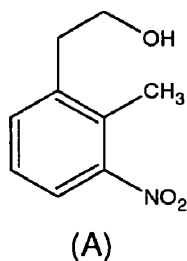


- (iia) la conversión del 6-(2-di-n-propilaminoetil)-2-nitrofenilpiruvato de etilo con la fórmula (VI) al clorhidrato del ácido 2-nitro-6-(2-di-n-propilaminoetil)-fenilacético con la fórmula (VII)

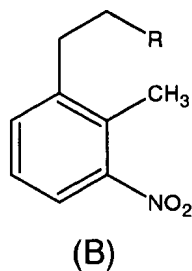


- (iia) la reducción del clorhidrato del ácido 2-nitro-6-(2-di-n-propilaminoetil)-fenilacético con la fórmula (VII) con un agente reductor para preparar la 4-[2-(di-n-propilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona con la fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

35. Uso del compuesto con la fórmula (A) en la preparación de 4-[2-(di-n-propilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona con la fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.



36. Un compuesto con la fórmula (B)



en la que R representa

- (i) un átomo de halógeno seleccionado entre un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo;
- (ii) un grupo alcanosulfonilo inferior seleccionado entre metanosulfonilo, etanosulfonilo, isopropanosulfonilo, propanosulfonilo, butanosulfonilo, terc-butanosulfonilo, pentanosulfonilo, hexanosulfonilo;
- (iii) un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido seleccionado entre fenilsulfonilo, 4-metilfenilsulfonilo, 2-metilfenilsulfonilo, 4-nitrofenilsulfonilo, 4-metoxifenilsulfonilo, 3-clorofenilsulfonilo;
- (iv) un grupo arilalquilsulfonilo seleccionado entre bencilsulfonilo, 2-feniletilsulfonilo, 4-fenilbutilsulfonilo, 4-metilbencilsulfonilo, 2-metilbencilsulfonilo, 4-nitrobencilsulfonilo, 4-metoxibencilsulfonilo, 3-clorobencilsulfonilo.

37. Un compuesto con la fórmula (B) según la reivindicación 36 que es tosilato de 2-metil-3-nitrofeniletilo.

38. Uso de un compuesto con la fórmula (B) en la preparación de 4-[2-(di-n-propilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona con la fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

39. Uso de tosilato de 2-metil-3-nitrofeniletilo en la preparación de 4-[2-(di-n-propilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona con la fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.