

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 606**

51 Int. Cl.:
C07D 209/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10180348 .4**
96 Fecha de presentación: **25.05.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **2281815**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2011**

54 Título: **Compuesto intermedio éster etílico del ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-acético**

30 Prioridad:
27.05.2003 SE 0301569
27.08.2003 SE 0302305

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.06.2012

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:
Mohammed, Rukhsana, Tasneem y
Bonnert, Roger, Victor

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 382 606 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

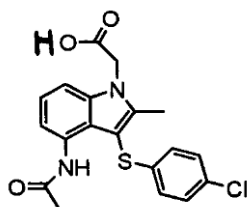
Compuesto intermedio éster etílico del ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-acético

5 La presente invención se refiere al éster etílico del ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-acético y a su uso en la preparación de indoles sustituidos útiles como compuestos farmacéuticos para el tratamiento de trastornos respiratorios.

10 El documento EPA 1 170 594 describe métodos para la identificación de compuestos útiles para el tratamiento de estados patológicos mediados por la prostaglandina D2, un ligando para el receptor huérfano CRTh2. La patente de EE.UU. 5.486.525 describe una serie de indoles que, según se afirma, poseen actividad antagonista de PAF. Sorprendentemente se ha encontrado ahora que ciertos ácidos indol acéticos son activos en el receptor CRTh2, y en consecuencia se espera que sean potencialmente útiles para el tratamiento de varias enfermedades respiratorias, incluyendo asma y COPD.

Por tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto éster etílico del ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-acético.

El compuesto de la invención puede ser usado en la preparación de un compuesto de fórmula:



15

y sales y solvatos del mismo, aceptables farmacéuticamente.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los que, a menos que se indique otra cosa:

20 (i) los compuestos del título y del subtítulo de los ejemplos y métodos se nombraron usando el programa labs/name ACD (versión 6.0) de Advanced Chemical Development Inc, Canadá;

(ii) a menos que se indique otra cosa, la HPLC preparativa en fase inversa se realizó usando una columna de sílice de fase inversa Symmetry, NovaPak o Ex-Terra;

(iii) la cromatografía en columna rápida se refiere a cromatografía en sílice en fase normal

(iv) los disolventes se secaron con MgSO₄ o Na₂SO₄

25 (v) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación rotativa bajo vacío y se llevaron a cabo procedimientos de acabado después de la eliminación de los residuos sólidos, tales como los agentes de secado, mediante filtración;

(vi) a menos que se establezca otra cosa, las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir en e, intervalo de 18 a 25°C, y bajo atmósfera de gas inerte, como argón o nitrógeno;

30 (vii) los rendimientos se dan solamente a título de ilustración y no son necesariamente el máximo alcanzable;

(viii) las estructuras de los productos finales de fórmula (1) fueron confirmadas por las técnicas de resonancia magnética nuclear (generalmente del protón) (NMR) y de espectro de masas; los valores del desplazamiento químico de la resonancia magnética del protón se midieron en la escala delta y las multiplicidades de los picos se muestran de la forma siguiente: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; br, ancho; q, cuarteto, quin, quinteto;

35 (ix) los productos intermedios no fueron caracterizados totalmente de un modo general, y la pureza se estableció mediante análisis de cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC), espectrometría de masas (MS), infrarrojos (IR) o NMR;

(x) espectros de masas (MS): por lo general se presentan solamente los iones que indican la masa del precursor, cuando se dan, los datos de ^1H NMR se citan en forma de valores de delta para los principales protones de diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) relativas al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno;

(xi) se usan las abreviaturas siguientes:

5 M. p. = punto de fusión (melting point)

THF = tetrahidrofurano

EtOAc = acetato de etilo

MCPBA = ácido meta cloroperbenzoico

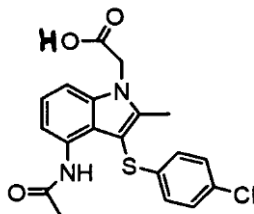
DMF = N,N-dimetilformamida

10 MgSO_4 = sulfato de magnesio

Na_2SO_4 = sulfato sódico

NaHCO_3 = hidrógeno carbonato sódico

Ejemplo 1



15 Preparación de ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

i) 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1H-indol

A una solución agitada de 3-nitroanilina (8 g) en THF (700 ml) enfiada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió hipoclorito de terc-butilo (6,3 g) gota a gota, a lo largo de 5 minutos. La reacción se dejó calentar a $-65\text{ }^\circ\text{C}$ a lo largo de 20 minutos antes de añadir 1-[4-clorofenil]tio]-2-propanona (11,6 g) en forma de una solución en THF (20 ml). Al cabo de 2 horas se añadió trietilamina (8,1 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente. Se añadió HCl 2M (ac) a la mezcla de reacción antes de realizar la concentración bajo vacío. El residuo se suspendió en metanol y el sólido que precipitó se aisló mediante filtración para dar el compuesto del subtítulo (5,8 g).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12,55 (s, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,31 - 7,22 (m, 3H); 6,91 (dd, 2H); 2,47 (s, 3H)

ii) Ester etílico del ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1H-indol-acético

25 A una suspensión agitada de hidruro sódico, dispersión al 60% en aceite mineral (0,85 g) en THF (100 ml), se añadió el producto de la parte (i) (5,6 g) en forma de una solución en THF (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos se añadió gota a gota bromoacetato de etilo (2,3 ml) a lo largo de 10 minutos. Al cabo de 2 horas la mezcla de reacción se concentró bajo vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró bajo vacío. La recrystalización en etanol dio el compuesto del subtítulo (5 g).

30 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,97 (dd, 1H); 7,65 (dd, 1H); 7,35 (t, 1H); 7,26 (dt, 2H); 6,92 (dt, 2H); 5,40 (s, 2H); 4,19 (q, 2H); 2,45 (s, 3H); 1,22 (t, 3H).

iii) Ester etílico del ácido 4-amino-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-acético

Una suspensión del producto de la parte (ii) (2,25 g) en etanol (170 ml) se agitó en presencia de Pt/C al 5% (0,5 g) bajo 2 bares de presión de H_2 . Después de agitar durante la noche, se eliminó el catalizador mediante filtración y los filtrados se concentraron bajo vacío. Se llevó a cabo una purificación mediante cromatografía en columna rápida (14% EtOAc/hexano como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (1,4 g).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7,30 (dd, 2H); 7,00 (dt, 2H); 6,85 (t, 1H); 6,68 (dd, 1H); 6,23 (dd, 1H); 5,33 (s, 2H); 5,09 (s, 2H); 4,16 (q, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,21 (t, 3H).

El éster etílico del ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilamino)-2-metil-1H-indol-1-acético fue también aislado como subproducto de la reacción (0,33g).

5 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7,32 (dd, 2H); 7,01 (dd, 2H); 6,95 (t, 1H); 6,73 (d, 1H); 6,16 (d, 1H); 5,70 (t, 1H); 5,11 (s, 2H); 4,16 (q, 2H); 3,05 (dt, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,21 (t, 3H); 1,02 (t, 3H).

iv) Ester etílico del ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-acético

10 A una solución del producto de la parte (iii) (0,5 g) en diclorometano (10 ml), se añadió trietilamina (0,18 ml) y cloruro de acetilo (0,1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se adsorbió después sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (33% EtOAc/hexano como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (0,52 g).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,51 (s, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,34 - 7,27 (m, 3H); 7,11 (t, 1H); 6,97 (d, 2H); 5,24 (s, 2H); 4,18 (q, 2H); 2,39 (s, 3H); 1,86 (s, 3H); 1,21 (t, 3H).

v) Acido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-acético

15 A una solución del producto de la parte (iv) (0,31 g) en THF (10 ml) se añadió una solución 1M de NaOH (ac) (0,75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se disolvió/suspendió en agua. El pH se ajustó en 2 usando HCl diluido (ac) y el sólido que precipitó fue aislado mediante filtración. La recristalización en acetonitrilo dio el compuesto del título (0,16 g).

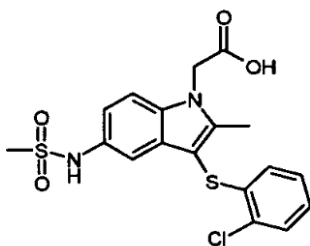
20 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13,21 (s, 1H); 9,51 (s, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,33 - 7,27 (m, 3H); 7,11 (t, 1H); 6,98 (d, 2H); 5,12 (s, 2H); 2,39 (s, 3H); 1,85 (s, 3H).

APCI+ [M+H] 389

M.p. desc. > 266°C

Ejemplos de Referencia:

Ejemplo de Referencia 5



25

Acido 3-[(2-clorofenil)tio]-2-metil-5-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-1-acético

i) Ester etílico del ácido 2-metil-5-nitro-1H-indol-1-acético

30 Se disolvió 2-metil-5-nitro-1H-indol (5,3 g) en dimetil formamida (20 ml) y a ello se añadió hidruro sódico (1,2 g) agitándose la mezcla durante 1 hora. Se añadió bromoacetato de etilo (6,8 g) de una vez, y comenzó a formarse un precipitado. La mezcla se apagó con solución acuosa al 1 % de acético ácido y el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó meticulosamente con agua, se trituró con dietil éter y se secó bajo vacío para dar el producto del subtítulo puro (6,2 g).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,45 (d, 1H); 7,96 (dd, 1H); 7,59 (d, 1H); 6,56 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,16 (q, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,19 (t, 3H).

35 APCI- [M-H] 263

ii) Ester etílico del ácido 5-amino-2-metil-1H-indol-1- acético

Una suspensión de éster etílico del ácido 2-metil-5-nitro-1H- indol-1-acético (6,2 g) en etanol (600 ml) en presencia de paladio al 10% sobre carbón (0,6 g) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a 3 bares durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite viscoso de color rosa (5,3 g).

APCI- [M-H] 233

iii) Ester etílico del ácido 2-metil-5-[(metilsulfonyl)amino]-1H-indol-1-acético

Se añadió cloruro de metanosulfonylo (1,15 g) a una solución éster etílico del ácido de 5-amino-2-metil-1H-indol-1-acético (2,3 g) en trietilamina (1,7 ml) y diclorometano (20 ml) a 0 °C y se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar el sólido crudo. Este se purificó mediante cromatografía usando sílice (40:1 diclorometano/acetato de etilo como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color rosa (1,4 g).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,23 (s, 1H); 7,30 (m, 2H); 6,94 (dd, 1H); 6,23(s, 1H); 5,03 (s, 2H); 4,14 (q, 2H); 2,85 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 1,19 (t, 3H).

APCI- [M-H] 311

iv) Ester etílico del ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2-metil-5-[(metilsulfonyl)amino]-1H-indol-1-acético

Se disolvieron éster etílico del ácido 2-metil-5-[(metilsulfonyl)amino]-1H-indol-1-acético (0,31 g) y 2-clorobencenotiol (0,27 g) en dimetil formamida (3 ml), y a continuación se añadió yodo (0,30 g) calentando el conjunto a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en solución acuosa de tiosulfato sódico (50 ml) y el precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó bajo vacío para recristalizarlo en etanol. Los cristales se recogieron y se lavaron con isohexano, y se secaron bajo vacío para dar el compuesto del subtítulo (0,20 g).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,34 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,45 (m, H); 7,21 (d, 1H); 7,23-7,06 (m, 3H); 6,44 (m,1H); 5,26 (s, 2H); 4,18 (q, 2H); 2,83 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 1,22 (t, 3H).

APCI- [M-H] 453/455

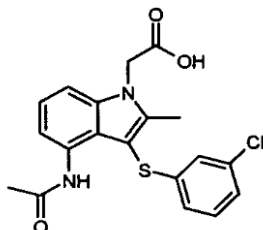
v) Acido 3-[(2-clorofenil)tio]-2-metil-4-[(metilsulfonyl)amino]-1H-indol-1-acético

El compuesto del título fue preparado por el método del Ejemplo 1 parte (v), con la excepción de que no se requirió recristalización (0,10 g).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13,25 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 7,54 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,08 (m, 3H); 6,45 (d, 1H); 5,13 (s, 2H); 2,83 (s, 3H); 2,38 (s, 3H).

APCI- [M-H] 425/427

M. p. 212 °C

Ejemplo de Referencia 17

Acido 4-(acetilamino)-3-[(3-clorofenil)tiol]-2-metil-1H-indol-1-acéticoi) Ester etílico del ácido 4-(acetilamino)-2-metil-1H-indol-1-acético

5 Se añadió ácido tiosalicílico (351 mg) a una solución del producto del Ejemplo 1 parte (iv) (474 mg) en ácido trifluoroacético (10 ml) y la suspensión resultante se calentó a 60°C durante 4 horas. La mezcla se concentró bajo vacío y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (ac) y con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el material crudo. La purificación mediante cromatografía en columna (50% EtOAc/hexano como eluyente) dio el compuesto del subtítulo (0,13 g).

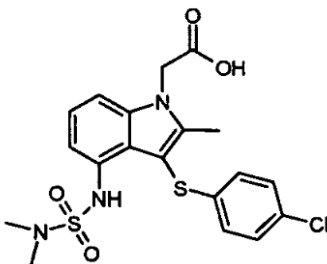
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H); 7,54 (d, 1H); 7,07 (d, 1H); 6,96 (t, 1H); 6,50 (s, 1H); 5,02 (s, 2H); 4,14 (q, 2H); 2,33 (d, 3H); 2,12 (s, 3H); 1,20 (t, 3H).

10 ii) Acido 4-(acetilamino)-3-[(3-clorofenil)tiol]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del Ejemplo de Referencia 5 parte (iv) usando el producto de la parte (i) (0,11 g) y 3-clorobencenotiol (0,048 g), después se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente MeCN/NH₃ (ac)) para dar el compuesto del título (70 mg).

15 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,14 (dd, 1H); 7,08 (t, 1H); 6,97 - 6,95 (m, 2H); 4,96 (s, 2H); 2,38 (s, 3H); 1,86 (s, 3H).

APCI- [M-H] 387

Ejemplo de Referencia 18**Acido 3-[(4-clorofenil)tiol]-4-[(dimetilamino)sulfonyl]amino]-2-metil-1H-indol-1-acético**20 i) Ester etílico del ácido 3-[(4-clorofenil)tiol]-4-[(dimetilamino)sulfonyl]amino]-2-metil-1H-indol-1-acético

Se añadieron trietilamina (55 µl) y cloruro de dimetilsulfamoilo (43 µl) a una solución del producto del Ejemplo 1 parte (iv) (150 mg) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, se adsorbió sobre sílice y se purificó usando cromatografía en columna (33% EtOAc/hexano como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (95 mg).

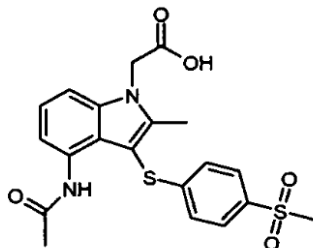
25 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H); 7,35 - 7,29 (m, 3H); 7,13 (t, 1H); 7,07 (dd, 1H); 6,99 (dt, 2H); 5,25 (s, 2H); 4,18 (q, 2H); 2,56 (s, 6H); 2,37 (s, 3H); 1,21 (t, 3H).

ii) Acido 3-[(4-clorofenil)tiol]-4-[(dimetilamino)sulfonyl]amino]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del título fue preparado usando el método del Ejemplo 1 parte (v) y el producto de la parte (i).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H); 7,31 (m, 2H); 7,14 (dd, 1H); 7,04 - 6,99 (m, 4H); 4,51 (s, 2H); 2,54 (s, 6H); 2,34 (s, 3H).

30 APCI- [M-H] 452

Ejemplo de Referencia 21**Acido 4-(acetilamino)-2-metil-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]tio-1H-indol-1-acético**i) 4-(metilsulfonyl)bencenotiol

- 5 Se calentaron 1-fluoro-4-(metilsulfonyl)benceno y bisulfuro sódico (10 g) en NMP (10 ml) a 80°C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua, se lavó con EtOAc, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo, que se usó en la etapa siguiente sin caracterización.

ii) Ester etílico del ácido 4-(acetilamino)-2-metil-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]tio-1H-indol-1-acético

- 10 El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del Ejemplo de Referencia 5 parte (iv) usando el producto de la parte (i) y el producto del Ejemplo de Referencia 17 parte (i), y se purificó mediante cromatografía (50% EtOAc/hexano que aumenta a 66% EtOAc/hexano como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo.

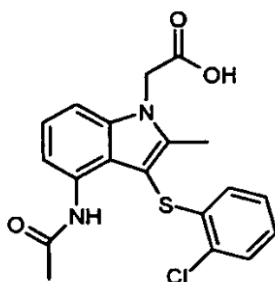
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,45 (s, 1H); 7,72 (dt, 2H); 7,38 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,16 - 7,11 (m, 3H); 5,27 (s, 2H); 4,19 (q, 2H); 3,14 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 1,82 (s, 3H); 1,22 (t, 3H).

- 15 iv) Acido 4-(acetilamino)-2-metil-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]tio-1H-indol-1-acético.

El compuesto del título fue preparado usando el método del Ejemplo 1 parte (v) y el producto de la parte (ii).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,44 (s, 1H); 7,72 (dd, 2H); 7,38 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,17 - 7,10 (m, 3H); 5,14 (s, 2H); 3,14 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 1,82 (s, 3H).

APCI- [M-H] 431

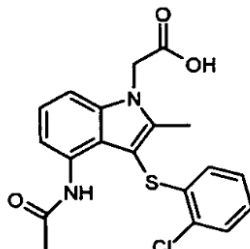
20 **Ejemplo de Referencia 22****Acido 4-(acetilamino)-3-[(2-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético**Acido 4-(acetilamino)-3-[(2-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

- 25 El compuesto del título fue preparado por el método del Ejemplo de Referencia 5 partes (iv) y usando el producto del Ejemplo de Referencia 17 parte (i) y 2-clorotiofenol, y se purificó mediante cromatografía en columna (33% EtOAc/hexano como eluyente). El producto resultante se trató como se ha señalado en el Ejemplo 1 parte (v) para dar el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 6.42 (dd, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.81 (s, 3H)

APCI+ [M+H] 389

Ejemplo de Referencia 23



5

Acido 4-(acetilamino)-2-metil-3-[[4-(etilsulfonil)fenil]tio]-1H-indol-1-acético

i) Acido 4-(acetilamino)-2-metil-3-[[4-(etilsulfonil)fenil]tio]-1H-indol-1-acético

El compuesto del título fue preparado por el método del Ejemplo de Referencia 5 parte (iv) usando el producto del Ejemplo de Referencia 17 part (i) y 4-(etilsulfonil)bencenotiol. El producto fue purificado mediante HPLC preparativa (eluyente MeCN/NH₃ (ac)).

10

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,41 (s, 1H); 7,66 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 7,17 (d, 2H); 7,08 (t, 1H); 4,85 (s, 2H); 3,20 (q, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,78 (s, 3H); 1,05 (t, 3H).

APCI- [M-H] 445

REIVINDICACIONES

1. El compuesto éster etílico del ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-acético.