

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 679**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/08** (2006.01)

**C07D 209/30** (2006.01)

**C07C 251/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2010 E 10752114 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 2451780**

54 Título: **Intermedios y procesos para preparar el ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético**

30 Prioridad:

**06.07.2009 US 223163 P**

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

**24.10.2013**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)  
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**AINGE, DEBRA;  
BUTTERS, MICHAEL;  
MERIFIELD, ERIC;  
RAMAKRISHNAN, RAVI;  
RAYAPATI, RAVI NAIDU;  
SHARMA, PARHALAD RAY y  
THOMSON, COLIN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 426 679 T3**

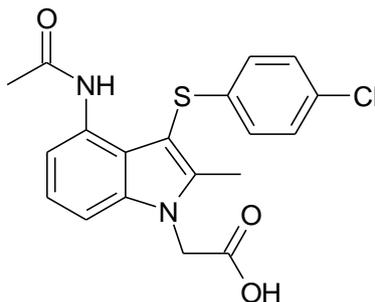
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Intermedios y procesos para preparar el ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético

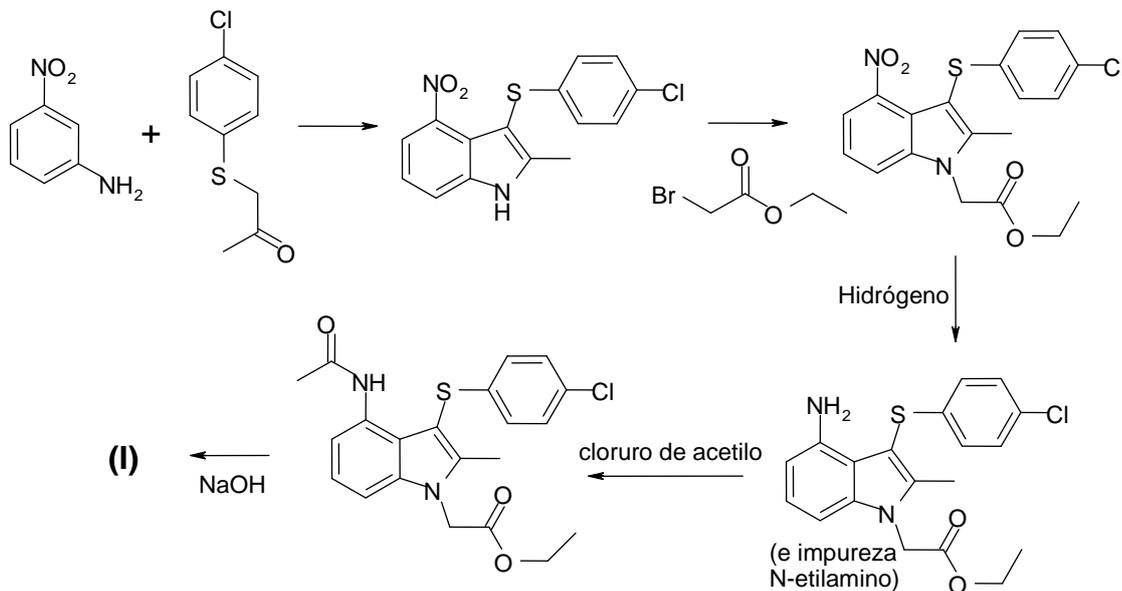
La presente invención se refiere al campo técnico relacionado con la fabricación a gran escala de compuestos farmacéuticos.

- 5 La solicitud de patente internacional PCT/SE2004/000808 (WO2004/106302) se refiere a indoles sustituidos útiles como compuestos farmacéuticos para tratar trastornos respiratorios, a productos farmacéuticos que los contienen y a los procesos para su preparación. Más concretamente, en la página 25 del documento WO2004/106302 se describe el ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético, (denominado en lo sucesivo en la presente compuesto de fórmula (I)) como Ejemplo 1.



(I)

La ruta descrita en las páginas 25 y 26 del documento WO2004/106302 para preparar el compuesto de fórmula (I) se muestra en el **Esquema (I)**, a continuación.



Esquema (I)

La síntesis del compuesto de fórmula (I) descrita en WO2004/106302 presenta una serie de posibles desventajas.

Por ejemplo, el proceso de la técnica anterior requiere el uso de temperaturas muy bajas (-78 °C). Puede resultar difícil alcanzar estas temperaturas tan bajas a gran escala, lo que requiere un equipo de planta especializado y mucha energía.

- 20 El proceso de la técnica anterior requiere el uso de hipoclorito de *tert*-butilo, que se considera indeseable para un proceso de producción a gran escala.

El proceso de la técnica anterior requiere el uso de diclorometano, que es un disolvente indeseable para el uso a gran escala debido a su impacto medioambiental.

Los inventores de la presente han establecido que una o más de las reacciones de la técnica anterior ocurren relativamente rápido. Las reacciones exotérmicas rápidas pueden presentar desventajas para la producción a gran escala en modo discontinuo, debido a la necesidad de controlar y eliminar convenientemente el calor generado.

5 La solicitud de patente internacional PCT/GB2006/000060 (WO2006/075139) se refiere a un proceso novedoso para preparar indoles sustituidos útiles como agentes terapéuticos. Más concretamente, el documento WO2006/075139 describe procesos para preparar el compuesto de fórmula (I), donde cada proceso parte de 2-metil-4-nitroindol.

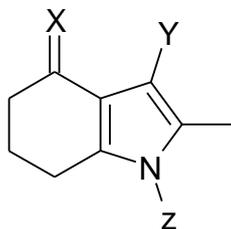
La síntesis del compuesto de fórmula (I) descrita en WO2006/075139 presenta una serie de desventajas.

10 Existen indicios que sugieren que el 2-metil-4-nitroindol no es un buen material de partida para emplear en un proceso de producción a gran escala. Parece ser que uno de los métodos conocidos para la síntesis de 2-metil-4-nitroindol proporciona un rendimiento bajo del producto deseado (*Tetrahedron*, 1990, 46(17), 6085; y *Tetrahedron Letters*, 1983, 24(34), 3665-8). Otro método conocido para la síntesis de 2-metil-4-nitroindol requiere condiciones indeseables para la síntesis a gran escala, porque requiere el uso de una atmósfera de aire en presencia de disolventes orgánicos, lo que puede presentar dificultades de control y seguridad. (*Tetrahedron Letters*, 1999, 40, 5395; y *Tetrahedron*, 2004, 60, 347). Además, se ha descubierto que el 2-metil-4-nitroindol es una molécula muy energética de por sí (resultado positivo en el tubo de Keonen a 2 mm), lo que supone un obstáculo significativo para su uso a gran escala. Además, se ha concluido que el 2-metil-4-nitroindol es un material de partida relativamente costoso, en parte debido a los elevados volúmenes de disolvente requeridos y a la necesidad de múltiples cristalizaciones para eliminar los productos secundarios. Por consiguiente, el "costo de los materiales" para la síntesis de la técnica anterior del compuesto de fórmula (I) a partir de 2-metil-4-nitroindol es potencialmente demasiado elevado.

20 Se está desarrollando el compuesto de fórmula (I) como un compuesto farmacéutico activo. Por consiguiente, sería deseable disponer de métodos adecuados para una producción segura, rentable, eficaz y ecológica del compuesto de fórmula (I).

La presente invención proporciona una solución para una o más de las desventajas mencionadas anteriormente. A continuación, en la presente se describen ventajas técnicas adicionales de diferentes aspectos de la invención.

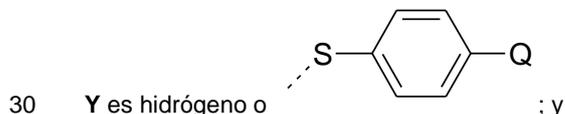
25 En el primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (X):



(X)

donde:

X es =O, =N-OH o =N-OC(O)Me;

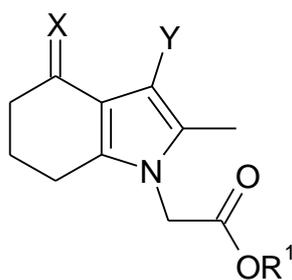


Q es hidrógeno o cloro;

y Z es hidrógeno o  $-\text{CH}_2\text{COOR}^1$ , donde  $\text{R}^1$  se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido; o una de sus sales.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (X) según se define en la presente.

35 En otro aspecto más de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (II):

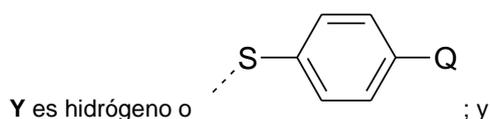


(II)

donde:

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido;

5  $X$  es =O, =N-OH o =N-OC(O)Me;



$Q$  es hidrógeno o cloro;

o una de sus sales.

10 Sorprendentemente, los inventores han descubierto que el compuesto farmacéutico de fórmula (I) se puede preparar eficazmente a gran escala a partir del compuesto de fórmula (X), aunque el compuesto de fórmula (X) ni siquiera contiene el anillo de benceno central que está presente en última instancia en el compuesto de fórmula (I).

En un aspecto adicional, se proporciona el uso del compuesto de fórmula (II), o una de sus sales, según se define en la presente, como un intermedio farmacéutico.

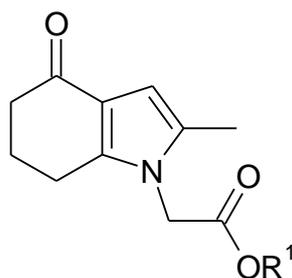
15 En una realización, se proporciona el uso del compuesto de fórmula (II), o una de sus sales, según se define en la presente, como un intermedio para la producción del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (II) según se define en la presente.

20 Un experto en la materia sobreentenderá que se puede emplear una amplia variedad de grupos  $R^1$  para llevar a la práctica la presente invención, ya que el grupo  $R^1$  representa solamente una característica temporal, que no se espera que desempeñe un papel crucial en el proceso de la presente invención. Se sobreentenderá que se puede eliminar el grupo  $R^1$  empleando condiciones básicas, para liberar  $R^1OH$  y el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales. En ciertos casos, se puede escindir el grupo  $R^1$  en condiciones ácidas o empleando hidrógeno gaseoso con un catalizador de hidrogenación o empleando otras condiciones establecidas para escindir un tipo determinado de grupo éster. El experto en la materia sabrá cual de las condiciones mencionadas anteriormente será preferible, dependiendo de la naturaleza del grupo  $R^1$ .

25 A continuación se describen realizaciones alternativas y valores de grupos variables, y se sobreentenderá que dichos grupos variables, en cualquier aspecto o realización, se pueden combinar con otros grupos variables o aspectos o realizaciones que se describen anteriormente y en lo sucesivo en la presente. Las realizaciones y aspectos de la invención engloban todas las combinaciones mencionadas de grupos variables.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II) de fórmula (IIa):



(IIa)

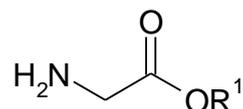
30

donde  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido; o una de sus sales.

En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II) de fórmula (IIa), o una de sus sales, según se define en la presente, como un intermedio farmacéutico.

- 5 En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II) de fórmula (IIa), o una de sus sales, según se define en la presente, como un intermedio para la producción del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales.

El compuesto de fórmula (IIa) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III):



(III)

- 10 con 2-(2-oxopropil)ciclohexan-1,3-diona; donde los valores de  $R^1$  son como se definen en la presente.

La 2-(2-oxopropil)ciclohexan-1,3-diona es un compuesto conocido y se puede preparar empleando ciclohexan-1,3-diona y cloroacetona en condiciones básicas, según se describe más adelante en la presente.

- 15 El compuesto de fórmula (III) se puede adquirir de proveedores comerciales o se puede preparar empleando métodos químicos de uso común a partir de materiales de partida comerciales. Por ejemplo, el grupo  $NH_2$  del compuesto de fórmula (III) se puede introducir mediante el desplazamiento del grupo halo de un éster de tipo 2-haloacetato, por ejemplo, el 2-cloroacetato de etilo. El experto en la materia sobreentenderá que el uso de un grupo protector de nitrógeno puede resultar beneficioso para una transformación de este tipo.

Como alternativa, se puede acoplar glicina *N*-protegida con un alcohol de fórmula  $R^1OH$  empleando un agente de acoplamiento tal como EDCI o empleando otras condiciones de esterificación de uso común en la materia.

- 20 El compuesto de fórmula (IIa) se puede convertir en el compuesto de fórmula (I) llevando a cabo las siguientes transformaciones:

cuando  $R^1$  es hidrógeno:

(i) esterificación – incorporación del grupo  $R^1$ ;

y luego en todos los casos:

- 25 (ii) tioarilación – incorporación del grupo tioarilo;

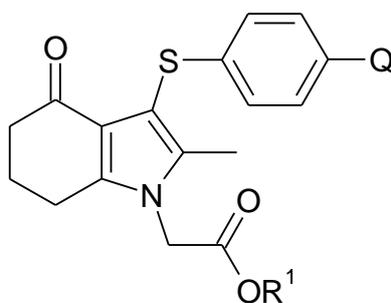
(iii) acetilación y aromatización – creación del anillo de benceno central e incorporación del grupo acetilo;

y posteriormente:

(iv) desprotección (desesterificación) – eliminación del grupo  $R^1$ ;

donde los pasos (ii) y (iii) se pueden llevar a cabo en cualquier orden.

- 30 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II) de fórmula (IIb):



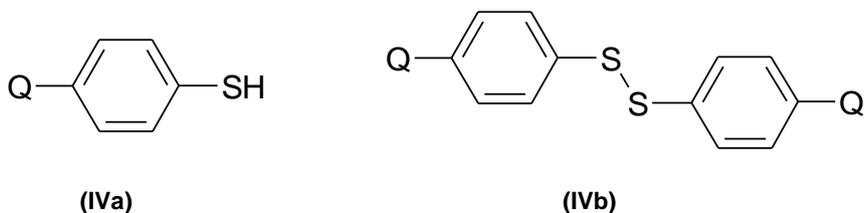
(IIb)

donde  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido; o una de sus sales.

En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II) de fórmula (IIb), o una de sus sales, según se define en la presente, como un intermedio farmacéutico.

En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II) de fórmula (IIb), o una de sus sales, según se define en la presente, como un intermedio para la producción del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales.

- 5 El compuesto de fórmula (IIb) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIa), según se define en la presente, con un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb):



- 10 empleando un agente halogenante para activar el reactivo o para convertirlo en el haluro de sulfenilo. Por ejemplo, se puede emplear un agente clorante. Los ejemplos de agentes clorantes adecuados incluyen el ácido tricloroisocianúrico (TCCA), cloruro de sulfurilo y cloro.

El compuesto de fórmula (IIa) se puede convertir en el compuesto de fórmula (I) llevando a cabo las siguientes transformaciones:

cuando  $R^1$  es hidrógeno:

- 15 (i) esterificación – incorporación de un grupo  $R^1$ ;

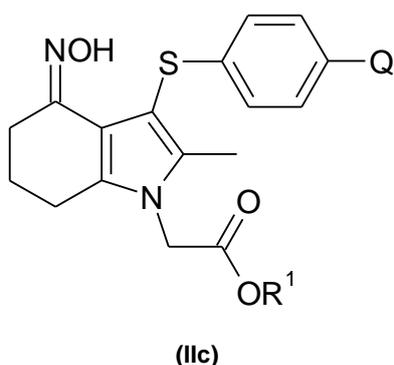
y luego en todos los casos:

- (ii) acetilación y aromatización – creación del anillo de benceno central e incorporación del grupo acetilo;

y posteriormente:

- (iii) desprotección (es decir, desesterificación) – eliminación del grupo  $R^1$ .

- 20 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II) de fórmula (IIc):



donde  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido; o una de sus sales.

- 25 En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II) de fórmula (IIc), o una de sus sales, según se define en la presente, como un intermedio farmacéutico.

En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II) de fórmula (IIc), o una de sus sales, según se define en la presente, como un intermedio para la producción del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales.

- 30 El compuesto de fórmula (IIc) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIb) con hidroxilamina o una de sus sales, por ejemplo, clorhidrato de hidroxilamina.

El compuesto de fórmula (IIc) se puede convertir en el compuesto de fórmula (I) llevando a cabo las siguientes transformaciones:

cuando  $R^1$  es hidrógeno:

(i) esterificación – incorporación del grupo  $R^1$ ;

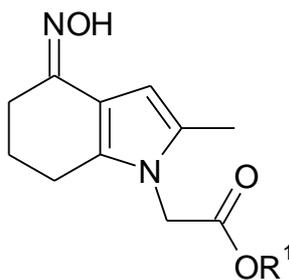
y luego en todos los casos:

(ii) acetilación y aromatización – creación del anillo de benceno central e incorporación del grupo acetilo;

5 y posteriormente:

(iv) desprotección (desesterificación) – eliminación del grupo  $R^1$ .

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II) de fórmula (IId):



(IId)

10 donde  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido; o una de sus sales.

En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II) de fórmula (IId), o una de sus sales, según se define en la presente, como un intermedio farmacéutico.

15 En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II) de fórmula (IId), o una de sus sales, según se define en la presente, como un intermedio para la producción del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales.

El compuesto de fórmula (IId) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) con hidroxilamina o una de sus sales, por ejemplo, clorhidrato de hidroxilamina.

El compuesto de fórmula (IId) se puede convertir en el compuesto de fórmula (I) llevando a cabo las siguientes transformaciones:

20 cuando  $R^1$  es hidrógeno:

(i) esterificación – incorporación del grupo  $R^1$ ;

y luego en todos los casos:

(ii) tioarilación – incorporación del grupo tioarilo;

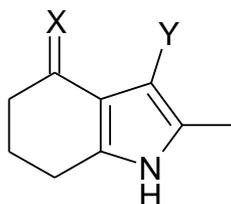
(iii) acetilación y aromatización – creación del anillo de benceno central e incorporación del grupo acetilo;

25 y posteriormente:

(iv) desprotección (desesterificación) – eliminación del grupo  $R^1$ ;

donde los pasos (ii) y (iii) se pueden llevar a cabo en cualquier orden.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (XI):

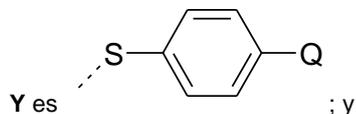


(XI)

30

donde:

X es =O, =N-OH o =N-OC(O)Me;

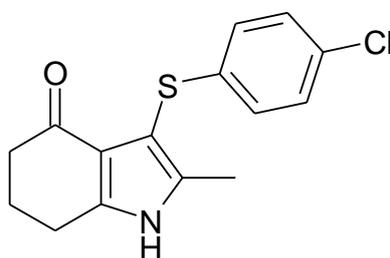


Q es hidrógeno o cloro;

5 o una de sus sales.

Se puede emplear un compuesto de fórmula (XI) para preparar un compuesto de fórmula (I) empleando, por ejemplo, la ruta descrita en el Esquema VI más adelante.

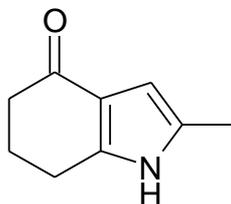
En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (XIa):



(XIa)

10

Se puede preparar un compuesto de fórmula (XIa) a partir de un compuesto de fórmula (XII):

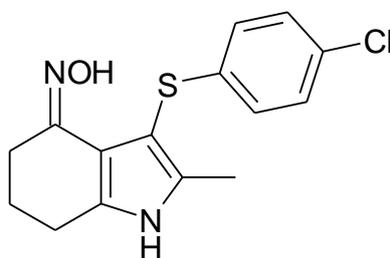


(XII)

15

empleando métodos similares a los descritos para la preparación de un compuesto de fórmula (Iib) a partir de un compuesto de fórmula (IIa) y (IVa) o (IVb).

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (XIb):



(XIb)

20

Se puede preparar un compuesto de fórmula (XIb) a partir de un compuesto de fórmula (XIa), empleando métodos similares a los descritos para la preparación de un compuesto de fórmula (Iic) a partir de (Iib).

En una realización, un "hidrocarbilo" es un radical constituido por átomos de hidrógeno y de 1 a 15 átomos de carbono, donde el hidrocarbilo puede estar saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado, y puede contener elementos lineales, ramificados o cíclicos.

En una realización, un “heterociclilo” es un sistema anular monocíclico o bicíclico de 4-12 miembros, donde el heterociclilo contiene 1-4 heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado entre N, S y O, donde el heterociclilo puede estar saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado.

5 Los expertos en la materia sobreentenderán que ciertos compuestos de la invención pueden existir como isómeros, por ejemplo, los compuestos de fórmula (II). La invención engloba todas las formas isoméricas de los compuestos representados en la presente y sus mezclas, a menos que se indique lo contrario.

En esta especificación, el término “alquilo” incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada.

10 Las referencias a grupos alquilo individuales, tales como “propilo”, son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada, tales como “isopropilo”, son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. Este convenio se aplica a los demás radicales descritos en esta especificación tales como radicales alquenilo, radicales alquinilo, radicales alcoxi y radicales alcanóilo.

Por ejemplo, “alquilo C<sub>1-6</sub>” incluye alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, metilo, etilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo.

En esta especificación, “alquenilo C<sub>2-6</sub>” incluye alquenilo C<sub>2-3</sub>, butenilo, isobutenilo, 1,5-hexadien-3-ilo.

Los ejemplos del término “alquinilo C<sub>2-6</sub>” incluyen alquinilo C<sub>2-3</sub>, butinilo, propinilo y etinilo.

15 Los ejemplos del término “alcoxi C<sub>1-6</sub>” incluyen alcoxi C<sub>1-3</sub>, *t*-butiloxi, isopropoxi, butoxi, etoxi y metoxi.

Los ejemplos del término “(alquil C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>a</sub>- donde a es de 0 a 2” incluyen “(alquil C<sub>1-6</sub>)-S-”, “(alquil C<sub>1-3</sub>)-S(O)<sub>a</sub>- donde a es de 0 a 2”, “(alquil C<sub>1-3</sub>)-S(O)<sub>2</sub>”, isopropilsulfanilo, propilsulfonilo, mesilo y etilsulfanilo, butanosulfonilo e isopentilsulfonilo.

20 Los ejemplos del término “(alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo” incluyen (alcoxi C<sub>1-3</sub>)carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo e isopentoxicarbonilo.

Los ejemplos del término “alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>” incluyen alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, mesilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo e isobutilsulfonilo.

Los ejemplos del término “alcanóilo C<sub>1-6</sub>” incluyen alcanóilo C<sub>1-3</sub>, formilo, acetilo y propionilo.

25 Los ejemplos del término “*N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino” incluyen *N*-(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, metilamino, isopropilamino e isohexilamino.

Los ejemplos del término “*N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino” incluyen *N,N*-(alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>amino, *N,N*-dimetilamino, *N*-isopropil-*N*-metilamino y *N*-pentil-*N*-etilamino.

Los ejemplos del término “*N*-(alcanóilo C<sub>1-6</sub>)-*N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino” incluyen *N*-(alcanóilo C<sub>1-3</sub>)-*N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, *N*-propionóilo-*N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, *N*-propionóilamino, *N*-acetil-*N*-metilamino y *N*-acetil-*N*-ciclopropilamino.

30 Los ejemplos de “*N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoílo” incluyen *N*-(alquil C<sub>1-3</sub>)carbamoílo, *N*-isopentilaminocarbonilo, *N*-metilaminocarbonilo y *N*-etilaminocarbonilo.

Los ejemplos de “*N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>carbamoílo” incluyen *N,N*-(alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>carbamoílo, *N*-isopentil-*N*-etilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo y *N*-metil-*N*-etilaminocarbonilo.

35 Los ejemplos de “*N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoílo” incluyen *N*-(alquil C<sub>1-3</sub>)sulfamoílo, *N*-isopentilsulfamoílo, *N*-metilsulfamoílo y *N*-etilsulfamoílo.

Los ejemplos de “*N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>sulfamoílo” incluyen *N,N*-(alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>sulfamoílo, *N*-isopentil-*N*-etilsulfamoílo, *N,N*-dimetilsulfamoílo y *N*-metil-*N*-etilsulfamoílo.

40 Una sal formada a partir de un compuesto de la invención donde **R**<sup>1</sup> es hidrógeno puede ser una sal de un metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o trietanolamina.

Una sal de un compuesto de la invención donde **R**<sup>1</sup> contiene un grupo básico es, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico.

45 Una sal de un compuesto de la invención donde **R**<sup>1</sup> contiene un grupo ácido es, por ejemplo, una sal de un metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o trietanolamina.

En una realización,  $R^1$  es hidrógeno o un hidrocarbilo opcionalmente sustituido.

5 En una realización, los sustituyentes opcionales en un "hidrocarbilo" y "heterociclilo" se seleccionan entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcanóilo  $C_{1-6}$ ,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )amino,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>amino,  $N$ -(alcanoil  $C_{1-6}$ )amino, alcocarbonilo  $C_{1-6}$ ,  $N$ -(alcanoil  $C_{1-6}$ )- $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )amino, carbamoilo, sulfamoilo,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>carbamoilo,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>sulfamoilo y (alquil  $C_{1-6}$ )- $S(O)_a$ - donde  $a$  es 0-2.

En una realización adicional,  $R^1$  es hidrógeno o un hidrocarbilo no sustituido.

En una realización adicional,  $R^1$  es hidrógeno.

En una realización adicional,  $R^1$  es un hidrocarbilo opcionalmente sustituido.

En una realización adicional,  $R^1$  es un hidrocarbilo no sustituido.

10 En una realización adicional,  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido.

15 En una realización adicional,  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo y bencilo; donde el fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcanóilo  $C_{1-6}$ ,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )amino,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>amino,  $N$ -(alcanoil  $C_{1-6}$ )amino,  $N$ -(alcanoil  $C_{1-6}$ )- $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )amino, carbamoilo, sulfamoilo,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>carbamoilo,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>sulfamoilo o (alquil  $C_{1-6}$ )- $S(O)_a$ - donde  $a$  es 0-2.

20 En una realización adicional,  $R^1$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo y bencilo; donde el fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcanóilo  $C_{1-6}$ ,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )amino,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>amino,  $N$ -(alcanoil  $C_{1-6}$ )amino,  $N$ -(alcanoil  $C_{1-6}$ )- $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )amino, carbamoilo, sulfamoilo,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>carbamoilo,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>sulfamoilo o (alquil  $C_{1-6}$ )- $S(O)_a$ - donde  $a$  es 0-2.

En una realización adicional,  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo y bencilo.

25 En una realización adicional,  $R^1$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo y bencilo.

En una realización adicional,  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ .

En una realización adicional,  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno y etilo.

En una realización adicional,  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ .

En una realización adicional,  $R^1$  es etilo.

30 En una realización adicional,  $Q$  es cloro.

En una realización adicional,  $X$  es =O o =N-OH.

En una realización adicional,  $X$  es =N-OC(O)Me.

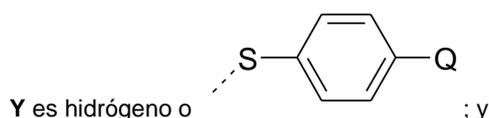
En una realización adicional,  $X$  es =O.

En una realización adicional,  $X$  es =N-OH.

35 Por consiguiente, en una realización se proporciona un compuesto de fórmula (II), como el representado anteriormente en la presente, donde:

40  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo y bencilo; donde el fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcanóilo  $C_{1-6}$ ,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )amino,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>amino,  $N$ -(alcanoil  $C_{1-6}$ )amino,  $N$ -(alcanoil  $C_{1-6}$ )- $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )amino, carbamoilo, sulfamoilo,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>carbamoilo,  $N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo,  $N,N$ -(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>sulfamoilo o (alquil  $C_{1-6}$ )- $S(O)_a$ - donde  $a$  es 0-2.

$X$  es =O o =N-OH;



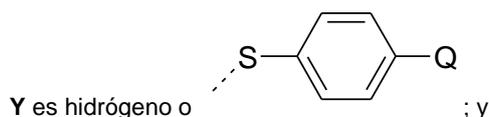
**Q** es hidrógeno o cloro;

o una de sus sales.

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula **(II)**, como el representado anteriormente en la presente, donde:

5 **R**<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo y bencilo; donde el fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcanóilo C<sub>1-6</sub>, *N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, *N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, *N*-(alcanoil C<sub>1-6</sub>)amino, *N*-(alcanoil C<sub>1-6</sub>)-*N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, carbamoilo, sulfamoilo, *N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, *N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>carbamoilo, *N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo, *N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>sulfamoilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>a</sub>- donde a es 0-2.

10 **X** es =O o =N-OH;



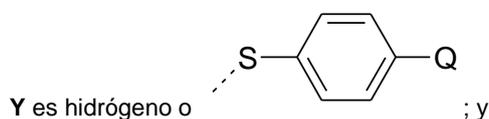
**Q** es hidrógeno o cloro;

o una de sus sales.

15 En una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula **(II)**, como el representado anteriormente en la presente, donde:

20 **R**<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo y bencilo; donde el fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcanóilo C<sub>1-6</sub>, *N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, *N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, *N*-(alcanoil C<sub>1-6</sub>)amino, *N*-(alcanoil C<sub>1-6</sub>)-*N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, carbamoilo, sulfamoilo, *N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, *N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>carbamoilo, *N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo, *N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>sulfamoilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>a</sub>- donde a es 0-2.

**X** es =O o =N-OH;



**Q** es hidrógeno o cloro;

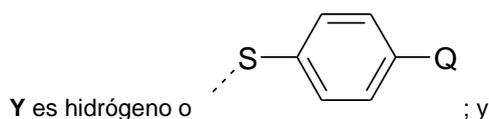
o una de sus sales;

25 como un intermedio farmacéutico.

En una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula **(II)**, como el representado anteriormente en la presente, donde:

30 **R**<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo y bencilo; donde el fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcanóilo C<sub>1-6</sub>, *N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, *N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, *N*-(alcanoil C<sub>1-6</sub>)amino, *N*-(alcanoil C<sub>1-6</sub>)-*N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, carbamoilo, sulfamoilo, *N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, *N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>carbamoilo, *N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo, *N,N*-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>sulfamoilo o (alquil C<sub>1-6</sub>)-S(O)<sub>a</sub>- donde a es 0-2.

**X** es =O o =N-OH;



35 **Q** es hidrógeno o cloro;

o una de sus sales;

como un intermedio para preparar el compuesto de fórmula **(I)**, o una de sus sales.

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (II), como el representado anteriormente en la presente, donde:

$R^1$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo y bencilo;

X es =O o =N-OH;

5 Y es hidrógeno o 4-clorofenilsulfanilo;

o una de sus sales.

En una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II), como el representado anteriormente en la presente, donde:

$R^1$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo y bencilo;

10 X es =O o =N-OH;

Y es hidrógeno o 4-clorofenilsulfanilo;

o una de sus sales;

como un intermedio farmacéutico.

15 En una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II), como el representado anteriormente en la presente, donde:

$R^1$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo y bencilo;

X es =O o =N-OH;

Y es hidrógeno o 4-clorofenilsulfanilo;

o una de sus sales;

20 como un intermedio para la producción del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales.

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (II), como el representado anteriormente en la presente, donde:

$R^1$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ ;

X es =O o =N-OH;

25 Y es hidrógeno o 4-clorofenilsulfanilo;

o una de sus sales.

En una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II), como el representado anteriormente en la presente, donde:

$R^1$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ ;

30 X es =O o =N-OH;

Y es hidrógeno o 4-clorofenilsulfanilo;

o una de sus sales;

como un intermedio farmacéutico.

35 En una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II), como el representado anteriormente en la presente, donde:

$R^1$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ ;

X es =O o =N-OH;

Y es hidrógeno o 4-clorofenilsulfanilo;

o una de sus sales;

como un intermedio para la producción del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales.

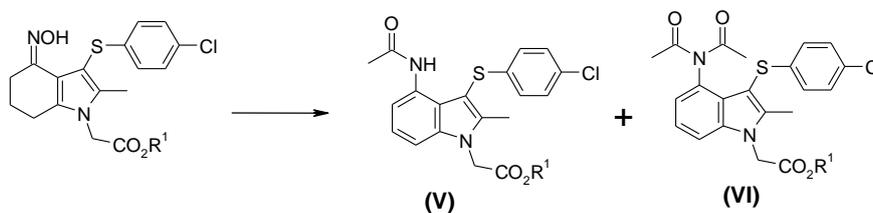
Un aspecto adicional de la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto farmacéutico de fórmula (I), o una de sus sales o ésteres, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIc), como el representado anteriormente en la presente, con un agente acetilante;

5 donde los valores de  $R^1$  son como se han definido anteriormente en la presente y donde Q es cloro;

y después, opcionalmente, la reacción con ácido o base.

La reacción con un ácido o base proporciona la hidrólisis del grupo éster (cuando  $R^1$  es distinto de hidrógeno) para obtener el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales.

10 La mezcla de productos intermedios puede contener predominantemente la amida deseada de fórmula (V) o puede comprender una mezcla de la amida de fórmula (V) y la imida de fórmula (VI) como se muestra en el Esquema (II):



**Esquema (II)**

15 La mezcla de la amida (V) y la imida (VI) se puede convertir predominantemente en la amida (V) mediante el tratamiento con ácido acuoso en presencia de un codisolvente orgánico, por ejemplo, etanol. Como alternativa, la mezcla se puede someter a condiciones de desesterificación (hidrólisis), en las cuales el grupo imida se convierte en amida, y el producto aislado es el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales. Opcionalmente, la amida (V) se puede recrystalizar en un disolvente tal como etanol para aumentar la pureza antes de la desesterificación.

20 En una realización, se proporciona un proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) de fórmula (IIc), como el representado anteriormente en la presente, con un agente acetilante; donde los valores de  $R^1$  son como los definidos en las reivindicaciones 1-8 y donde Q es cloro.

25 Por consiguiente, en una realización se proporciona un proceso para preparar el compuesto farmacéutico de fórmula (I), o una de sus sales, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIc), como el representado anteriormente en la presente, con un agente acetilante; donde los valores de  $R^1$  son como se han definido anteriormente en la presente y donde Q es cloro; y a continuación la desesterificación para proporcionar el compuesto de fórmula (I), o una de sus sales.

El proceso de desesterificación puede involucrar la reacción con una base o con un ácido o con hidrógeno en presencia de un catalizador.

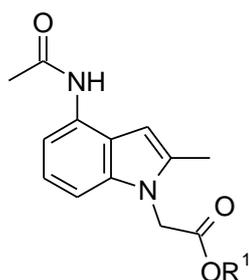
En una realización, el proceso de desesterificación puede involucrar la reacción con una base.

30 Sorprendentemente, se ha descubierto que ciertas condiciones de reacción desfavorecen ventajosamente la formación de la imida. Por ejemplo, la reducción de la cantidad de anhídrido acético hasta 4 eq. molar y el uso de yoduro de sodio a 85 °C para mantener el tiempo de reacción alrededor de 4.5 h.

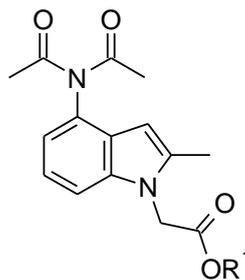
Algunos ejemplos de bases adecuadas son las bases inorgánicas, por ejemplo, los hidróxidos metálicos, por ejemplo, LiOH, NaOH o KOH.

35 Como se ha mencionado previamente en la presente, se ha descubierto que el compuesto de fórmula (IIc) es sorprendentemente útil como un intermedio para preparar el compuesto farmacéutico (I) o sus sales. En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIc), como el representado anteriormente en la presente, con un agente acetilante, donde  $R^1$  es como se ha definido en la presente.

Los productos de esta reacción son la amida (V) y la imida (VII):



(VI)



(VII)

5 Estos productos se pueden emplear como una mezcla en el siguiente paso y las condiciones de hidrólisis empleadas más adelante en la síntesis provocarán la conversión de la imida en la amida deseada para proporcionar el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales.

El proceso de acetilación en el que participa el compuesto de fórmula (IIc) y (IIId) se puede llevar a cabo en un disolvente tal como un disolvente de tipo hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno, xileno o mesitileno, o un disolvente de tipo cetona, por ejemplo, cetona isobutil metílica (MIBK), cetona etil metílica (MEK), disolventes de tipo ácido carboxílico, por ejemplo, ácido acético, o disolventes de tipo éter, por ejemplo, 2-metiltetrahydrofurano.

10 El proceso de acetilación en el que participa el compuesto de fórmula (IIc) y (IIId) funciona mejor a temperaturas elevadas, por ejemplo, de hasta aproximadamente 140 °C.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un proceso mejorado, donde la reacción de un compuesto de fórmula (IIc) o (IIId) con un agente acetilante se lleva a cabo en presencia de una sal de yoduro.

15 Sorprendentemente, se ha descubierto que la presencia de una sal de yoduro en la reacción hace posible la reducción de la temperatura necesaria para que la reacción proceda eficazmente. Algunos ejemplos de sales de yoduro son los yoduros metálicos, por ejemplo, KI, NaI, LiI y sales de tipo yoduro de amonio, por ejemplo (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>4</sub>NI, por ejemplo, yoduro de tetra-*N*-butilamonio. La temperatura de reacción necesaria para estos procesos se puede reducir hasta 80-100 °C, desde las temperaturas usuales mucho más elevadas, mediante la inclusión de una sal de yoduro en la mezcla de reacción. Una cantidad subestequiométrica de la sal de yoduro es suficiente para proporcionar el efecto beneficioso.

20 Se han inventado otras condiciones que hacen posible obtener una reacción eficaz a una temperatura ventajosamente reducida sin la presencia de una sal de yoduro. Sorprendentemente, el uso de un ácido carboxílico como codisolvente en la reacción da como resultado una reacción eficaz a una temperatura ventajosamente reducida.

25 Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención proporciona un proceso mejorado, donde la reacción de un compuesto de fórmula (IIc) o (IIId) con un agente acetilante se lleva a cabo en presencia de un codisolvente de tipo ácido carboxílico.

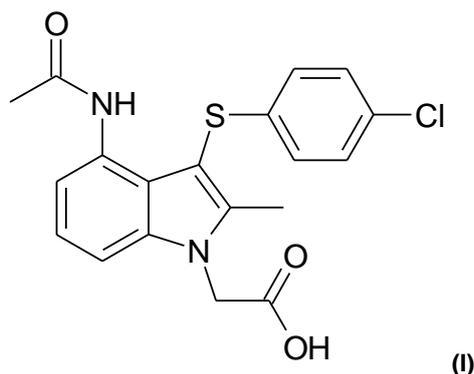
Algunos codisolventes de tipo ácido carboxílico pueden ser ácidos carboxílicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, el ácido acético.

30 Por ejemplo, el uso de una mezcla 50:50 de xileno o mesitileno y ácido acético hace posible que la reacción proceda en ausencia de un catalizador de yoduro a una temperatura de 105 – 110 °C, mientras que en la misma mezcla de disolventes en presencia de un 5% mol de yoduro de sodio o yoduro de tetrabutilamonio, la reacción procede a una temperatura más baja de 95 – 100 °C.

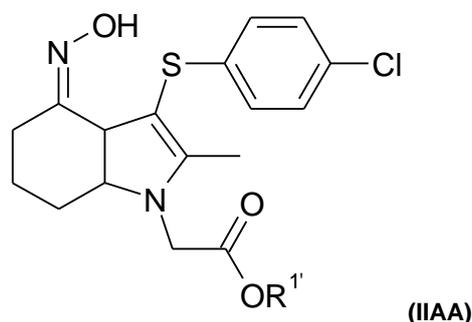
35 Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un proceso mejorado, donde el proceso de acetilación en el que participa el compuesto (IIc) o (IIId) se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis. Un ejemplo de un ácido de Lewis es FeCl<sub>3</sub>. Sorprendentemente, se ha descubierto que la presencia de un ácido de Lewis hace posible que la reacción de acetilación proceda eficazmente a una temperatura mucho más baja de lo que sería necesario en otras condiciones. La presencia de FeCl<sub>3</sub> hace posible que la reacción proceda a una temperatura de incluso 70 °C.

40 Los agentes acetilantes son de uso común para los expertos en la materia. Los agentes acetilantes que se pueden emplear para el proceso de acetilación en el que participa el compuesto de fórmula (IIc) y (IIId) incluyen anhídrido acético, haluros de acetilo tales como el cloruro de acetilo, y tioésteres tales como el tioacetato de fenilo. Se ha descubierto que el tioacetato de fenilo proporciona una conversión mejor que el anhídrido acético solo en condiciones comparables. Como alternativa, el proceso puede emplear otros agentes acilantes, por ejemplo, anhídrido benzoico o anhídrido piválico. A continuación, los grupos amida de los productos de dichas reacciones deberán ser hidrolizados y a continuación las aminas resultantes deberán ser acetiladas empleando un agente de acetilación.

En otra realización adicional, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):



que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIAA):



5 donde  $R^1$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , con un agente acilante, seguida de desesterificación.

En una realización,  $R^1$  es hidrógeno o etilo.

En una realización, el agente acilante es  $Ac_2O$ .

En una realización, el proceso se lleva a cabo en presencia de xileno y yoduro de sodio.

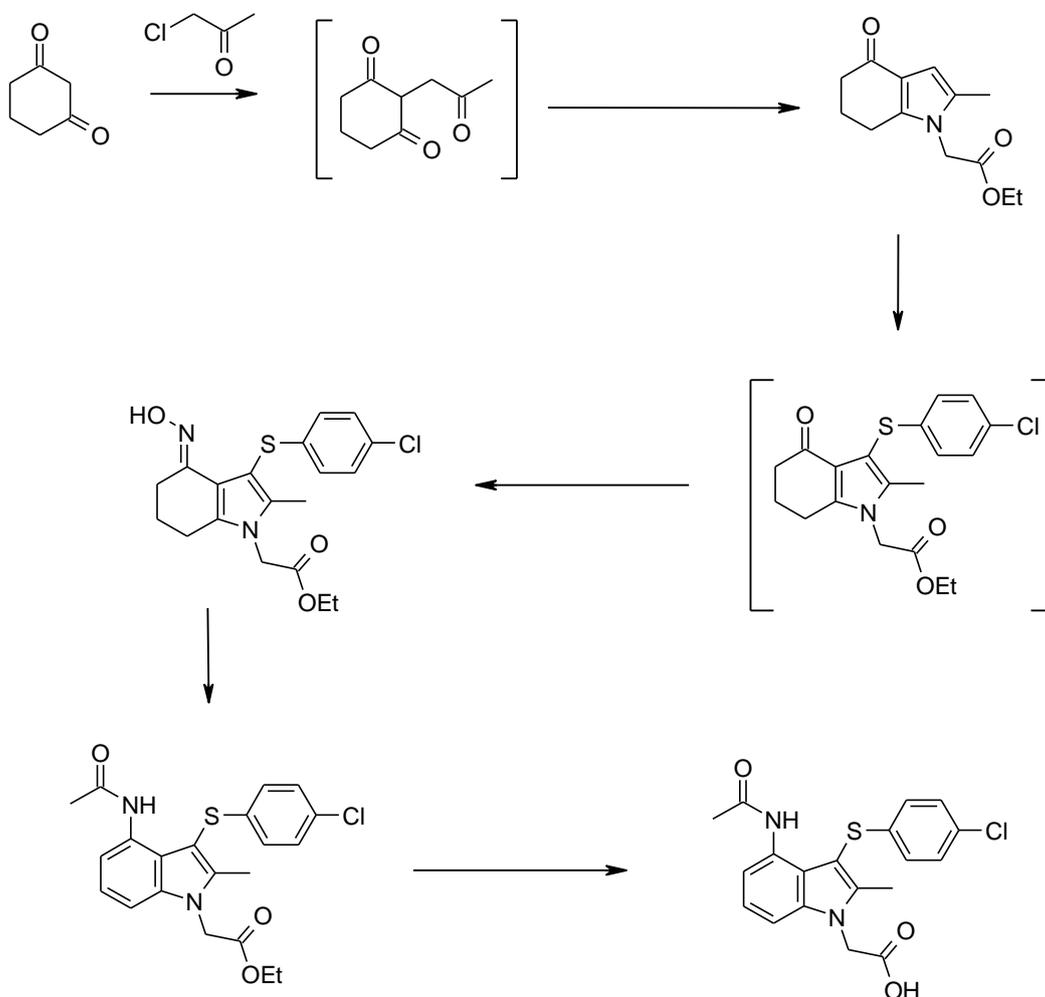
10 Los diferentes aspectos de la invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos. A continuación, se ilustran tres rutas en los **Esquemas (III), (IV), (V) y (VI)**.

Abreviaturas y procedimientos generales:

15 Las técnicas analíticas empleadas incluyen cromatografía de gases (GC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía líquida – espectrometría de masas (LC-MS) y cromatografía líquida de ultra alta resolución – espectrometría de masas (UHPLC-MS). Los datos de espectrometría de masas ( $m/z$ ) se proporcionan junto con la asignación del pico o los picos observados. Los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron a 300 MHz, 400 MHz o 500 MHz en sulfóxido de dimetilo  $d_6$ , a menos que se especifique lo contrario. Se emplean abreviaturas estándar (s = singlete, d = doblete, m = multiplete, dd = doble doblete, t = triplete, c = cuadruplete, a = ancho). Los disolventes empleados incluyen etanol (EtOH), metanol (MeOH), tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo (EtOAc), cetona isobutil metílica (MIBK), éter *tert*-butil metílico (MTBE) y ácido acético (AcOH). En general, las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno. A menos que se indique lo contrario, los procedimientos se llevaron a cabo a temperatura ambiental (temperatura ambiente, t.a.) con agitación, durante un número determinado de horas (h) o minutos (min). Eq. mol. representa los equivalentes molares del reactivo con relación al reactivo limitante especificado. Vol. rel. (volumen relativo) representa la cantidad de disolvente con relación a una unidad de masa del reactivo limitante especificado, p. ej., L/kg. P. rel. (peso relativo) representa la cantidad de un material en peso con relación a una unidad de peso del reactivo limitante especificado, p. ej., kg/kg. Los análisis de HPLC, GC y RMN se realizaron por comparación con estándares de referencia completamente caracterizados, empleando procedimientos estándar de uso común en la materia. TCCA = ácido tricloroisocianúrico. El análisis de GC se puede llevar a cabo con una columna DB-1 (30 m x 0.25 mm di, 0.25  $\mu$ m), empleando nitrógeno como gas portador, empleando un gradiente de temperatura adecuado y detección por ionización de llama. El análisis de HPLC se puede llevar a cabo con una columna Waters Symmetry C18 (150 mm x 3.0 mm, 3.5  $\mu$ m) o una columna Zorbax SB-C8 (150 mm x 3.0 mm, 3.5  $\mu$ m) o una columna Hichrom Ace Phenyl (50 mm x 3.0 mm, 3  $\mu$ m), eluyendo con un gradiente de acetonitrilo acuoso adecuado tamponado con TFA y detección UV (230 o 250 nm). La UHPLC se llevó a cabo con una columna BEH C18 (100 mm x 2.1 mm, 1.7  $\mu$ m) o BEH Phenyl (100 mm x 2.1 mm, 1.7  $\mu$ m), eluyendo con un gradiente de acetonitrilo acuoso adecuado tamponado con TFA o acetato de amonio, respectivamente, con detección UV (250 nm). La UHPLC-

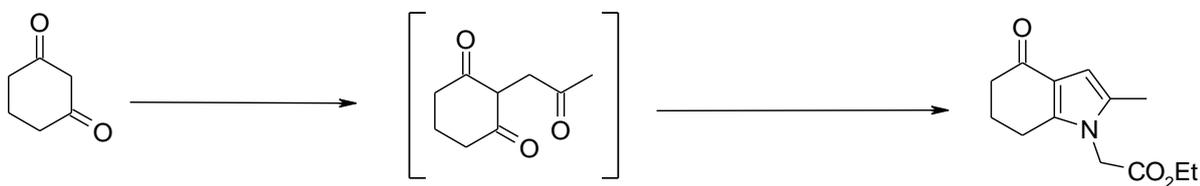
MS se puede llevar a cabo empleando ionización por electronebulización +ve o -ve con un voltaje del capilar de 3.5 kV y un voltaje de cono que se incrementa desde 10 hasta 60 V. La LC-MS se puede llevar a cabo con una columna Hichrom Ace Phenyl (50 mm x 3.0 mm, 3  $\mu$ m), eluyendo con un gradiente de acetonitrilo acuoso adecuado tamponado con TFA y detección UV (230 nm) empleando una combinación de APCI / ionización por electronebulización +ve.

## 5 Ruta 1



Esquema (III)

(2-Metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo



- 10 Se añadió una solución de KOH (2.54 kg, 2.26 kg corregidos según el análisis, 40.2 mol) en agua (4.0 L) durante 30 min a una solución de ciclohexan-1,3-diona (4.53 kg, 4.51 kg corregidos según el análisis, 40.2 mol) en EtOH (16.2 L), a la vez que se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. Después de agitar durante 15 min a t.a., se añadió lentamente a la mezcla cloroacetona recién destilada (4.39 kg, 3.83 kg corregidos según el análisis, 41.4 mol), a la vez que se mantenía una temperatura de 25-28 °C. La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 19 h. A continuación, los productos secundarios inorgánicos se eliminaron por filtración y se lavaron sobre el filtro con EtOH (4.5 L). Se combinaron los filtrados para obtener 2-(2-oxopropil)ciclohexan-1,3-diona como una solución en EtOH. Análisis por GC: 26.5% p/p; pureza por GC: 82.3% de área). Esta solución se transfirió a un reactor y se añadió la sal clorhídrica del éster etílico de la glicina (6.41 kg, 6.17 kg corregidos según el análisis, 44.2 mol) a t.a. con agitación y a continuación se

añadió acetato de sodio trihidratado (6.04 kg, 6.02 kg corregidos según el análisis, 44.3 mol). La mezcla se diluyó con etanol (28.9 L) y a continuación se calentó a reflujo durante 2 h. Se eliminó EtOH al vacío (de -0.850 a -0.900 bar) a 30 °C hasta que se recogieron 40 L de destilado. Después de enfriar el residuo hasta 0 °C, se añadió agua (15 L), a la vez que se mantenía una temperatura de 0-5 °C. Después de agitar durante 1 h más a esta temperatura, el sólido que precipitó se separó por filtración y a continuación se secó al vacío a 35 °C con una purga de nitrógeno para obtener el compuesto del título como un sólido; 6.7 kg; análisis por <sup>1</sup>H RMN: 86.6% p/p; peso corregido según el análisis: 5.80 kg (61% en 2 pasos); pureza por GC: 96.0% de área; *m/z*: 235 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 1.27-1.32 (3H, t), 2.10-2.17 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.42-2.46 (2H, t), 2.65-2.69 (2H, t), 4.21-4.28 (2H, m), 4.51 (2H, s) y 6.27 (1H, s).

Procedimientos alternativos para la síntesis de (2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo

#### 10 Procedimiento alternativo 1

Se añadió una solución de hidróxido de potasio (23.58 g, 20.0 g corregidos según el análisis, 357 mmol) en agua (36 mL) a t.a. a una solución de 1,3-ciclohexanodiona (39.97g, 356 mmol) en etanol (144 mL) con agitación (adición exotérmica). Después de agitar durante 15 min a 20 °C, se añadió cloroacetona redestilada (37.62 g, 33.9 g corregidos según el análisis, 366 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a 20 °C. Los productos secundarios inorgánicos se eliminaron por filtración, se lavó el sólido retenido sobre el filtro con etanol (40 mL) y se combinaron los filtrados para obtener 2-(2-oxopropil)ciclohexan-1,3-diona como una solución en etanol acuoso. A esta solución se le añadieron el clorhidrato del éster etílico de la glicina (54.73 g, 392 mmol) y acetato de sodio anhidro (32.19g, 392 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (temperatura interna de 75 °C) durante 1 h, a continuación se enfrió hasta 20 °C y se agitó durante 19 h. La mezcla se calentó a reflujo (temperatura interna de 75 °C) y se añadió agua (116 mL), a continuación se enfrió hasta 20 °C durante 30 min. Se añadió una pequeña cantidad del éster etílico del ácido (2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il)acético como núcleo de cristalización (10 mg) y, después de unos minutos, se observó la cristalización del producto. La suspensión se agitó durante 30 min, a continuación se enfrió hasta 5 °C y se agitó durante 18 h. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua (2 x 80 mL) y a continuación con éter *tert*-butil metílico (2 x 80 mL) y a continuación se secó al vacío a 40 °C durante 20 h para proporcionar (2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo como un sólido cristalino de color amarillo pálido, 41.77 g (49.8% de rendimiento). P.F. de 105.1 a 105.4 °C. Análisis por <sup>1</sup>H-RMN: 99.3% p/p. Pureza por GC: 100% de área.

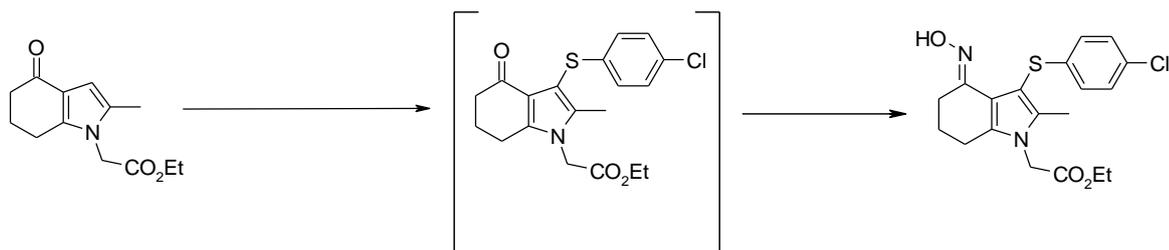
#### Procedimiento alternativo 2

En el recipiente de reacción 1, se disolvió hidróxido de potasio (11.78 g, 10.0 g corregidos según el análisis, 178 mmol) en agua (72 mL) con agitación (proceso muy exotérmico), a continuación la solución se volvió a enfriar hasta 20 °C. Se añadió 1,3-ciclohexanodiona (20.0 g, 178 mmol) (adición exotérmica) y la solución resultante de color rojo oscuro se agitó a 20 °C durante 5 min. Se añadió cloroacetona redestilada (18.9 g, 17.0 g corregidos según el análisis, 184 mmol) en una porción, arrastrándola con etanol (18 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 20 °C. La solución resultante de 2-(2-oxopropil)ciclohexan-1,3-diona, volumen de 124 mL, se dividió en 4 porciones iguales. En el recipiente de reacción 2, se introdujeron el clorhidrato del éster etílico de la glicina (6.85 g, 49.0 mmol), acetato de sodio anhidro (4.02 g, 49.0 mmol), agua (26.5 mL) y etanol (5.0 mL) y se empezó a agitar. A continuación, se añadió una porción de la solución de 2-(2-oxopropil)ciclohexan-1,3-diona preparada anteriormente (31 mL) al contenido del recipiente de reacción 2 con agitación y la mezcla resultante se calentó hasta 75 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 2 h y a continuación se enfrió hasta 20 °C durante 55 min. Después de agitar durante toda la noche a 20 °C, el sólido se separó por filtración, se lavó con agua (10m L), éter *tert*-butil metílico (2 x 10 mL) y a continuación se secó al vacío a 40 °C durante 20 h para obtener el éster etílico del ácido (2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il)acético como un sólido de color beige, 5.88 g (56.0% de rendimiento). P.F.: de 101.2 a 103.5 °C. Análisis por <sup>1</sup>H-RMN: 95.3% p/p. Pureza por GC: 99.25% de área.

#### Procedimiento alternativo 3

Se añadió una solución de hidróxido de potasio (1.0 eq. mol.) en agua (0.9 vol. rel.) a una suspensión de 1,3-ciclohexanodiona (1.0 eq. mol., reactivo limitante) en agua (1.1 vol. rel.) con agitación durante aproximadamente 1 h, a la vez que se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. Después de 15 min adicionales, se añadió cloroacetona (1.03 eq. mol.) durante aproximadamente 4 horas, a continuación la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 20 °C. Se añadieron el clorhidrato del éster etílico de la glicina (1.1 eq. mol.) y acetato de etilo (2 vol. rel.) y a continuación se añadieron acetato de sodio (1.1 eq. mol.) y agua (2 vol. rel.). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h y a continuación se enfrió hasta 50 °C, en este punto la fase acuosa se separó y se descartó. Se añadió MTBE (4 vol. rel.) a la fase orgánica, la solución se volvió a calentar hasta 50 °C y a continuación se enfrió hasta 35 °C durante 20 min. Se añadió un núcleo de cristalización de (2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo (0.0001 eq. mol.), la mezcla se enfrió hasta 5 °C durante 60 min y se dejó reposar durante toda la noche. El producto sólido se separó por filtración, se lavó con agua (2 vol. rel.) y a continuación con MTBE (2 x 2 vol. rel.) y después se secó a 40 °C al vacío para obtener el compuesto del título con un 62% de rendimiento; pureza: 98% p/p.

[3-(4-Clorofenilsulfanil)-4-(hidroxiimino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo



Se añadió TCCA (1.16 kg, 5.01 mol) a una solución de disulfuro de bis(4-clorofenilo) (4.83 kg, 4.80 mol) corregidos según el análisis, 16.7 mol) en EtOAc (56 L). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 45 min. A continuación, se añadió (2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo (6.48 kg, 5.61 mol) corregidos según el análisis, 23.9 mol) en tres porciones (proceso moderadamente exotérmico). Después de agitar durante 30 min, se tomó una muestra para analizarla por HPLC, a continuación se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> (1.12 kg, 13.3 mol) en agua (22.5 L). La mezcla se calentó hasta t.a. durante 30 min y, después de agitar durante 15 min más, se separó un producto secundario sólido por filtración y se lavó con EtOAc (6.5 L). Se combinaron los filtrados y se dejó que se separaran las fases. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (11.2 L). Las fases orgánicas se combinaron y se analizaron, mostraron un análisis por HPLC de un 9.2% p/p y una pureza por HPLC de un 77.7% de área. A continuación, la solución orgánica se concentró al vacío hasta que quedó un volumen remanente de ~ 10-12 L (volumen destilado ~ 60 L). Se añadió EtOH (38.9 L) al residuo y se continuó la destilación hasta recoger ~ 35 L de destilado, para dejar el intermedio [3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo como una solución en EtOH. Se añadió más EtOH (6.5 L) a esta solución y a continuación se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (2.15 kg, 30.9 mol) y acetato de sodio anhidro (2.60 kg, 2.55 kg corregidos según el análisis, 31.1 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a t.a. durante 1 h, el producto sólido se separó por filtración. El reactor se lavó con un 50% v/v de etanol:agua (13 L), que se transfirió al filtro. Después de secarlo brevemente sobre el filtro, el producto húmedo se transfirió a un reactor y se añadió agua (42 L). La mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 30 min, a continuación se volvió a enfriar hasta t.a. El producto sólido se separó por filtración, a continuación se volvió a introducir en el reactor húmedo y se suspendió en etanol (19.4 L) a t.a. durante 30 min. El sólido se separó por filtración, se lavó con etanol (9.7 L) y a continuación con etanol fresco (6.5 L) y después se secó al vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título como un sólido; 7.00 kg; análisis por <sup>1</sup>H RMN: 87.5% p/p; 6.1 kg corregidos según el análisis (65% en 2 pasos); pureza por HPLC: 88.4% de área; *m/z*: 393 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN: 1.20-1.25 (3H, t), 1.79-1.86 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.50-2.51 (2H, t), 2.54-2.59 (2H, t), 4.15-4.22 (2H, m), 4.83 (2H, s), 6.92-6.95 (2H, d), 7.21-7.24 (2H, d) y 10.22 (1H, s). Datos para una muestra aislada del intermedio [3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo: <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 1.33-1.37 (3H, t), 2.14-2.23 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.45-2.49 (2H, t), 2.74-2.78 (2H, t), 4.27-4.35 (2H, m), 4.64 (2H, s), 7.03-7.08 (2H, d) y 7.13-7.17 (2H, d).

Procedimiento alternativo para la síntesis del intermedio [3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo

Se disolvió disulfuro de bis(4-clorofenilo) (7.39 g, 25.7 mmol) en EtOAc (86.5 mL) en el recipiente de reacción 1, a la vez que se enfriaba la mezcla hasta 5 °C con agitación, para obtener una solución de color amarillo pálido. A continuación, se añadió cloruro de sulfurilo (2.1 mL, 25.7 mmol) en una sola porción (proceso ligeramente exotérmico), para obtener una solución de color naranja después de 15 min. En un segundo recipiente de reacción, se suspendió 2-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo (8.65 g, 36.8 mmol) en EtOAc (34.6 mL) con agitación, a la vez que se enfriaba la mezcla hasta 5 °C. La solución enfriada previamente del recipiente de reacción 1 preparada anteriormente se añadió al segundo recipiente en 4 porciones iguales durante 10 min, a la vez que se mantenía la temperatura dentro del intervalo de 5-10 °C, para obtener una solución de color café oscuro que contenía una pequeña cantidad de material insoluble. A continuación, se permitió que la mezcla se calentara hasta t.a. durante 90 min con agitación. Se añadió una solución de hidrogenocarbonato de sodio (1.73 g, 20.6 mmol) en agua (34.6 mL) y la mezcla bifásica resultante se agitó durante 15 min. Se dejó que se separaran las fases y se descartó la fase acuosa. La fase orgánica superior se secó con sulfato de magnesio, el cual se eliminó posteriormente por filtración para obtener una solución de 2-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo en acetato de etilo, peso: 132.6 g. Análisis por HPLC: 8.4 % p/p, por consiguiente, 11.1 g de 2-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo presentes (80%) de rendimiento.

Procedimientos alternativos para la síntesis de [3-(4-clorofenilsulfanil)-4-(hidroxilamino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo

Procedimiento alternativo 1

En el recipiente 1, se suspendió disulfuro de bis(4-clorobenceno) (0.53 eq. mol.) en acetato de etilo (3.5 vol. rel.) con agitación y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de sulfurilo (0.53 eq. mol.) en una porción, los residuos se arrastraron con acetato de etilo (0.5 vol. rel.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante aproximadamente 1 h. En el recipiente 2, se introdujeron (2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo (1.0 eq. mol., reactivo limitante) y acetato de etilo (5 vol. rel.) y la mezcla se agitó a 20 °C. El contenido del recipiente 1 se añadió a la mezcla del recipiente 2 durante aproximadamente 30 min, arrastrando los residuos con acetato de etilo (0.5 vol. rel.). Se añadió

carbonato de sodio acuoso (1M, 1.45 eq. mol.) lentamente (evolución de gases), la mezcla se agitó, a continuación se dejó que se separaran las fases y se descartó la fase acuosa inferior. Se añadió una solución de cloruro de sodio (1.45 eq. mol.) en agua (5 vol. rel.) a la fase orgánica, la mezcla se agitó, a continuación se dejó que se separaran las fases y se descartó la fase acuosa inferior. La fase orgánica se concentró mediante destilación a presión atmosférica hasta aproximadamente 4 vol. rel. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1.0 eq. mol.) al concentrado a 20 °C, a continuación se añadieron tributilamina (1.0 eq. mol.) y etanol (2 vol. rel.) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta 20 °C, el sólido se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo (2 x 2 vol. rel.) y a continuación se secó al vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título con un 87.3% de rendimiento; pureza: 99 % p/p.

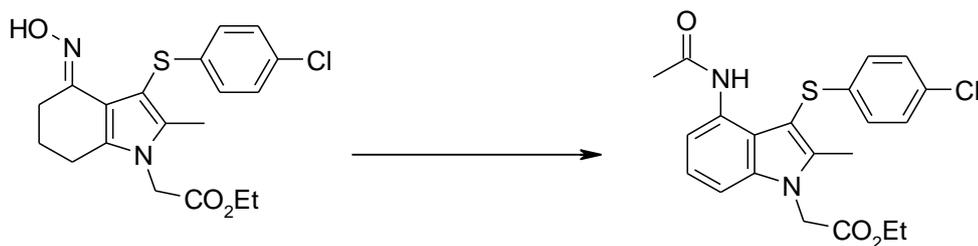
#### 10 Procedimiento alternativo 2

En el recipiente 1, se suspendió disulfuro de bis(4-clorobenceno) (0.53 eq. mol.) en acetato de etilo (4 vol. rel.) con agitación y la mezcla se enfrió hasta 5 °C. Se añadió cloruro de sulfurilo (0.53 eq. mol.) en una porción y la mezcla se agitó a 5 °C durante aproximadamente 1 h. En el recipiente 2, se introdujeron (2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo (1.0 eq., reactivo limitante) y acetato de etilo (5 vol. rel.) y la mezcla se agitó a 20 °C. El contenido del recipiente 1 se añadió a la mezcla del recipiente 2 durante aproximadamente 30 min, arrastrando los residuos con acetato de etilo (0.5 vol. rel.) Se añadió trietilamina (1.0 eq. mol.) y la mezcla se agitó durante toda la noche. El producto secundario sólido se eliminó por filtración, el producto retenido sobre el filtro se lavó con acetato de etilo (1 vol. rel.) y los filtrados combinados se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (4 vol. rel.) y etanol (2 vol. rel.), a continuación se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (1.0 eq. mol.) y tributilamina (1.0 eq. mol.). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y a continuación se enfrió hasta 20 °C. El producto se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo (2 x 2 vol. rel.) y a continuación se secó al vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título con un 83% de rendimiento; pureza por HPLC: 95.95% de área.

#### Procedimiento alternativo 3

En el recipiente 1, se suspendió disulfuro de bis(4-clorobenceno) (0.53 eq. mol.) en acetato de etilo (4 vol. rel.) y se enfrió hasta 5 °C. La mezcla se trató con cloro a 5 °C durante 15 minutos, a continuación se purgó con nitrógeno y se desgasificó al vacío. En el recipiente 2, se introdujeron (2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo (1.0 eq., reactivo limitante) y acetato de etilo (4.5 vol. rel.) y la mezcla se agitó a 20 °C. El contenido del recipiente 1 se añadió a la mezcla del recipiente 2 durante aproximadamente 30 min, arrastrando los residuos con acetato de etilo (0.5 vol. rel.). Se añadió trietilamina (1.5 eq. mol.) y la mezcla se agitó durante toda la noche. El producto secundario sólido se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo (1 vol. rel.). Se introdujo clorhidrato de hidroxilamina (1.0 eq. mol.) en otro recipiente y a continuación se introdujeron los filtrados combinados. Se añadieron tributilamina (1.0 eq. mol.) y etanol (2 L/kg) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 4 h. Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0.5 eq. mol.) y tributilamina (0.5 eq. mol.) adicionales y la mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta 20 °C, el producto sólido se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo (2 x 2 vol. rel.) y a continuación se secó al vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título con un 80.1% de rendimiento; pureza por HPLC: 96.5% de área.

[4-Acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1H-indol-1-il]acetato de etilo



#### Método 1

Una suspensión agitada de [3-(4-clorofenilsulfanil)-4-(hidroxiimino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo (1.15 kg, 1.00 kg corregido según el análisis, 2.56 mol) y NaI en polvo (191.5 g, 1.28 mol) en xileno (7.0 L) se calentó hasta 85 °C. A continuación, se añadió anhídrido acético (1.06 kg, 1.05 kg corregidos según el análisis, 10.2 mol) durante 1 h a 83-85 °C. Se espera que la oxima acetilada sea un intermedio formado en esta reacción. Después de mantener esta temperatura durante 4.5 h, la mezcla se enfrió hasta 45-50 °C y se eliminó el disolvente al vacío (de -830 a -850 mbar). Se añadió xileno (7.0 L) al residuo y después agua (2.0 L), y la mezcla se calentó hasta 60 °C para obtener 2 fases transparentes. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se concentró al vacío a 45-50 °C hasta que se recogieron ~10 L de destilado y se observó cristalización en el residuo. Se añadió EtOH (2.0 L) al residuo, el cual se concentró a continuación al vacío a 45-50 °C. Se añadió más EtOH (2.0 L) al residuo, el cual se enfrió a continuación hasta 10 °C durante 30 min y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. El producto sólido se separó por filtración, se lavó con EtOH (1.0 L) y a continuación se secó al vacío a 40 °C durante 12 h para obtener [4-acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1H-indol-1-il]acetato de etilo crudo como un sólido; 0.70 kg; análisis por <sup>1</sup>H RMN: 96.8% p/p; 0.68 kg corregidos según el análisis (64%); pureza por HPLC: 97.9% de área. Se combinó el [4-acetilamino-3-(4-

clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo crudo (0.50 kg) con los productos húmedos de dos preparaciones similares realizadas a una escala de 2.00 kg (dato corregido) (peso total de 4.88 kg) en EtOH (42.8 L) y la mezcla se calentó hasta 75 °C. Después de mantener esta temperatura durante 15 min, la solución resultante se enfrió a continuación hasta 15 °C durante 2.5 h, lo que provocó la cristalización. El producto sólido se separó por filtración, se lavó sobre el filtro con EtOH (4.76 L) y a continuación se secó al vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título como un sólido; 3.25 kg; análisis por <sup>1</sup>H RMN: 96.8% p/p; rendimiento corregido según el análisis: 3.15 kg (63%); pureza por HPLC: 98.6% de área; *m/z*: 417 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN: 1.12-1.24 (3H, t), 1.87 (3H, s), 2.40 (3H, s), 4.15-4.22 (2H, c), 5.23 (2H, s), 6.97-7.00 (2H, d), 7.09-7.12 (1H, m), 7.28-7.38 (3H, m), 7.48-7.51 (1H, d), 9.50 (1H, s a).

#### Método 2

Una suspensión agitada de [3-(4-clorofenilsulfanil)-4-(hidroxiimino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo (571 mg, 500 mg corregidos según el análisis, 1.11 mmol) en xileno (2.5 mL) y ácido acético (2.5 mL) se calentó hasta 107 °C. A continuación, se añadió anhídrido acético (481 µL, 4.45 mmol). Después de calentar hasta 95-100 °C durante 2 h, el análisis por HPLC indicó la presencia de un 79% de área de [4-acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo en la mezcla de reacción (que se identificó mediante la comparación del tiempo de retención con un material de referencia).

#### Método 3

En el recipiente 1, una mezcla de yoduro de sodio (171.6 mg, 1.14 mmol) en xileno (12.5 mL), ácido acético (12.5 mL) y anhídrido acético (4.2 mL, 44.54 mmol) se calentó hasta 97 °C. En el recipiente 2, se añadió anhídrido acético (4.2 mL, 44.5 mmol) a una suspensión agitada de [3-(4-clorofenilsulfanil)-4-(hidroxiimino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo (10 g, 22.3 mmol corregidos según el análisis) en xileno (12.5 mL) y ácido acético (12.5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla del recipiente 2 se añadió a la mezcla del recipiente 1 durante 2-3 horas, a la vez que se mantenía la temperatura a 97 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas más después de finalizar la adición. La reacción se enfrió hasta 60 °C y se dividió en 2 porciones del mismo tamaño. Una de estas porciones se enfrió hasta t.a. y se le añadió propan-1-ol (25 mL) y a continuación agua (25 mL), durante 15 min, lo que provocó una precipitación. Después de agitar durante 1 h, el producto sólido se separó por filtración, se lavó con propan-1-ol (2 x 10 mL) y se secó al vacío a 40 °C para obtener [4-acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo crudo como un sólido; 4.32g (91%, basado en el tratamiento de la mitad de la mezcla de reacción). Pureza por HPLC: 97.15% de área.

#### Método 4

Una mezcla de yoduro de sodio (0.05 eq. mol.) en xileno (1.0 vol. rel.), ácido acético (1.0 vol. rel.) y anhídrido acético (1.2 eq. mol.) se calentó hasta 97-103 °C en el recipiente 1 con agitación. En el recipiente 2, se añadió anhídrido acético (1.3 eq. mol.) a una suspensión agitada de [3-(4-clorofenilsulfanil)-4-(hidroxiimino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo (1 eq. mol., reactivo limitante) en xileno (1.0 vol. rel.) y ácido acético (1.0 vol. rel.) a 19 - 25 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 2 h, esta mezcla se añadió a la solución del recipiente de reacción 1 durante 2.5 h, a la vez que se mantenía la temperatura entre 98 y 102 °C. El recipiente 2 se lavó con una mezcla de xileno (0.25 vol. rel.) y ácido acético (0.25 vol. rel.), la cual se añadió al recipiente 1. La reacción se mantuvo a 98 - 102 °C durante 1.5 h más y a continuación se enfrió hasta 60 °C. Se añadió xileno (0.9 vol. rel.) y a continuación una solución caliente (60 °C) de cloruro de sodio (0.19 p. rel.) en agua (1.5 vol. rel.) y la temperatura se ajustó a 60 °C. La fase acuosa se separó y se descartó. Se añadió una solución caliente (60 °C) de tiosulfato de sodio (0.1 eq. mol.) en agua (0.5 vol. rel.) y, después de mezclar, se separó la fase acuosa y se descartó. Se hizo precipitar el producto mediante la adición de heptanos (3 vol. rel.) a la fase orgánica, a la vez que se mantenía la temperatura entre 57 y 63 °C. La suspensión resultante se enfrió hasta 20 °C durante 1 h, a continuación el producto sólido se separó por centrifugación, se lavó con etanol (3.0 vol. rel.) y se secó para obtener [4-acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo crudo como un sólido con un 77% de rendimiento; pureza por UHPLC: 97.4% de área.

Se disolvió [4-acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo crudo (reactivo limitante) en una mezcla de acetonitrilo (9.1 vol. rel.) y agua (4.5 vol. rel.) calentando hasta 80 °C con agitación. La suspensión se enfrió hasta 15 °C, a continuación el producto sólido resultante se separó por centrifugación, se lavó con etanol (1.7 vol. rel.) y a continuación se secó para obtener [4-acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo como un sólido con un 92% de rendimiento; pureza por UHPLC: 99.4% de área.

#### Método 5

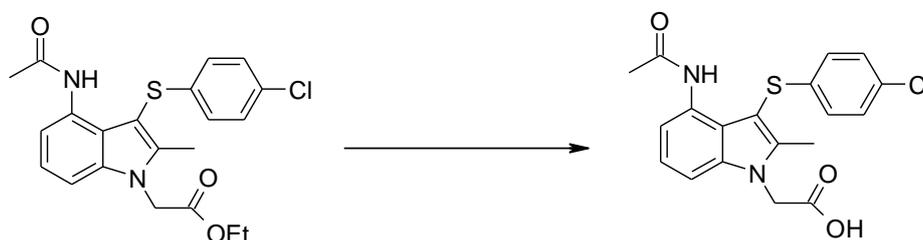
Una mezcla de yoduro de sodio (0.0625 eq. mol.) en xileno (1.99 vol. rel.), ácido acético (0.27 vol. rel.) y anhídrido acético (1.27 eq. mol.) se calentó hasta 102.5 °C en el recipiente 1 con agitación. En el recipiente 2, se añadió anhídrido acético (1.27 eq. mol.) a una suspensión agitada de [3-(4-clorofenilsulfanil)-4-(hidroxiimino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo (1 eq. mol., reactivo limitante) en xileno (2.24 vol. rel.) y ácido acético (0.27 vol. rel.) a 22 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 30 min, esta mezcla se añadió al contenido del recipiente de reacción 1 durante 50 min, a la vez que se mantenía la temperatura a 102.5 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 2.5 h más. La reacción se enfrió hasta 60 °C y se añadieron tiosulfato de sodio (0.05 eq. mol.) y agua (0.5 vol. rel.). Después de mezclar y dejar que se separaran las fases, se descartó la fase acuosa inferior, a continuación la fase

orgánica se destiló al vacío, se eliminaron 1.8 vol. rel. de destilado. La temperatura se ajustó a 95 °C y se hizo precipitar el producto mediante la adición de heptanos (3 vol. rel.). La suspensión se enfrió hasta 20 °C durante 1 h, a continuación el producto sólido se separó por filtración, se lavó con etanol (2 vol. rel.) y se secó al vacío a 40 °C para obtener [4-acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo crudo como un sólido; 81% de rendimiento; pureza por UHPLC: 98.3% de área.

Preparación y aislamiento de una muestra del intermedio [3-[(4-clorofenil)sulfanil]-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-iliden]aminoacetato

Se añadió anhídrido acético (4.33 mL, 45.8 mmol) a una suspensión de [3-(4-clorofenilsulfanil)-4-(hidroxiimino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo (15 g, 38.2 mmol) en xileno (33.75 mL) y ácido acético (3.75 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante aproximadamente 20 min. Se aisló una muestra del compuesto del título por filtración y se secó a 40 °C.  $m/z$  435/437 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN: 7.27 – 7.23 (2H, m), 7.00 – 6.96 (2H, m), 4.92 (2H, s), 4.19 (2H, c, J = 7.1 Hz), 2.68 – 2.59 (4H, m), 2.19 (3H, s), 1.90 (3H, s), 1.89 – 1.81 (2H, m), 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz).

Ácido [4-acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acético



A una suspensión agitada de [4-acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo (3.16 kg, 3.05 kg corregidos según el análisis, 7.3 mol) en 1-propanol (15.3 L), se añadió NaOH acuoso (1 M, 15.3 L). A continuación, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h, se enfrió hasta 40 °C, a continuación se añadió MIBK (30.5 L) y la mezcla se volvió a calentar hasta 80 °C. Aproximadamente un 20% de la mezcla bifásica resultante se retiró del recipiente de reacción para procesarlo por separado. Al resto, se le añadió ácido clorhídrico acuoso (1 M, 13.4 L) durante un periodo de 45 min, a continuación la suspensión resultante se enfrió hasta 15 °C durante 1 h y se continuó agitando a esta temperatura durante 30 min más. El producto sólido se separó por filtración, se lavó con agua (2 × 9.8 L) y después con EtOAc (7.3 L), a continuación se secó sobre el filtro durante 10 min y después al vacío a 45 °C para obtener el compuesto del título como un sólido; 2.15 kg; análisis por <sup>1</sup>H RMN: 99.4% p/p; 2.14 kg corregidos según el análisis (94%); pureza: 99.5% de área por HPLC;  $m/z$ : 389 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN: 1.86 (3H, s), 2.34 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.97-7.00 (2H, d), 7.08-7.11 (1H, m), 7.27-7.30 (3H, m), 7.47-7.50 (1H, d), 9.50 (1H, s a).

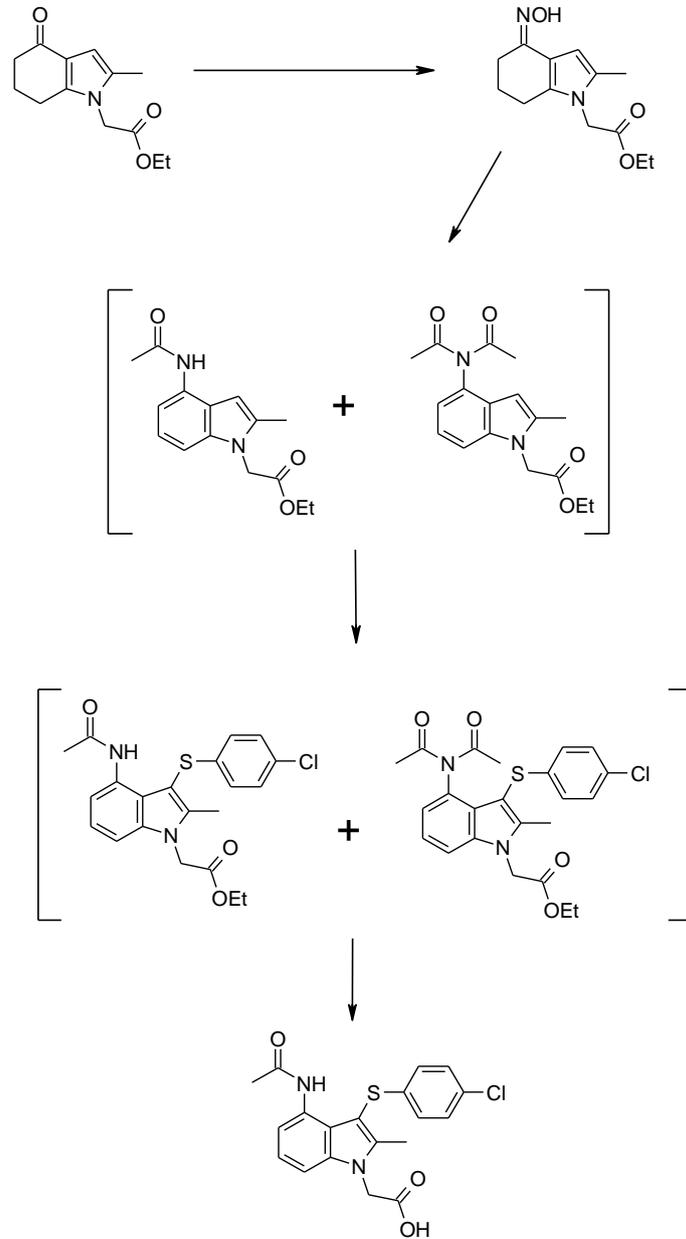
Procedimiento alternativo 1

Una mezcla de [4-acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo (30.0 kg, 72.0 moles), 1-propanol (120.6 kg) y NaOH acuoso (1 M, 150.1 kg) se calentó hasta 68-72 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 16 min. La solución resultante se enfrió hasta 18-22 °C, a continuación se filtró para eliminar la materia particulada y el filtro se lavó con agua (15.0 kg). Se añadió MIBK (240.3 kg) a los filtrados combinados y la mezcla bifásica se calentó hasta 83-87 °C. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 M, 60.0 kg) a la solución caliente durante un periodo de aproximadamente 15 min, a la vez que se mantenía la temperatura de reacción entre 83 y 87 °C, y a continuación se añadieron dos porciones más de lo mismo (52.6 kg durante aproximadamente 20 min y 52.6 kg durante aproximadamente 20 min). La suspensión resultante se enfrió hasta entre 13 y 17 °C durante 2 h y se continuó agitando a esta temperatura durante 15 min más. El producto sólido se separó por filtración, se lavó con agua (2 × 60 kg) y después con EtOAc (81.1 kg), a continuación se secó sobre el filtro empleando nitrógeno a 40 °C para obtener el compuesto del título como un sólido blanco; 25.2 kg (90%).

Procedimiento alternativo 2

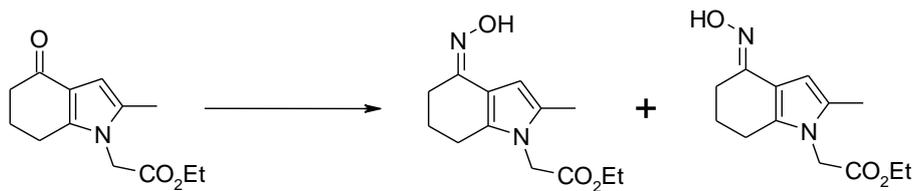
Una mezcla de [4-acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo (99.9 kg, 240 mol), etanol (393 kg), agua (450 kg) y NaOH acuoso (10 M, 72.3 kg) se calentó hasta 59-65 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. La solución resultante se enfrió hasta 17-23 °C, a continuación se filtró para eliminar la materia particulada y el filtro se lavó con agua (50.9 kg). Se añadió MIBK (403 kg) a los filtrados combinados y la mezcla se calentó hasta 55-65 °C. Se añadió una mezcla de ácido clorhídrico acuoso (10 M, 65.0 kg) y agua (496 kg) a la solución caliente durante un periodo de aproximadamente 45 min, a la vez que se mantenía la temperatura de reacción dentro del intervalo especificado. La suspensión resultante se enfrió hasta entre 12 y 18 °C durante aproximadamente 60 min y se mantuvo a esta temperatura durante toda la noche. El producto sólido se separó por centrifugación, se lavó con agua (396 kg) y después con etanol (249 kg), a continuación se secó al vacío con una temperatura máxima de la camisa de 60 °C para obtener el compuesto del título como un sólido blanco; 79.1 kg (94%); pureza: 99.5% de área por HPLC.

Ruta 2



**Esquema (IV)**

[4-(Hidroxiimino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo



5

Una mezcla agitada de (2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo (59.55 g, 54.06 g corregidos según la pureza, 0.23 mol), clorhidrato de hidroxilamina (24.44 g, 23.95 g corregidos según la pureza, 0.345 mol) y acetato de sodio trihidratado (47.14 g, 46.90 g corregidos según la pureza, 0.345 mol) en agua (108 mL) y EtOH (540 mL) se calentó a reflujo durante 2.5 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 10 °C, el producto sólido se separó por filtración y a continuación se secó *al vacío* a 40 °C para obtener el compuesto del título como una mezcla de isómeros *E*

10

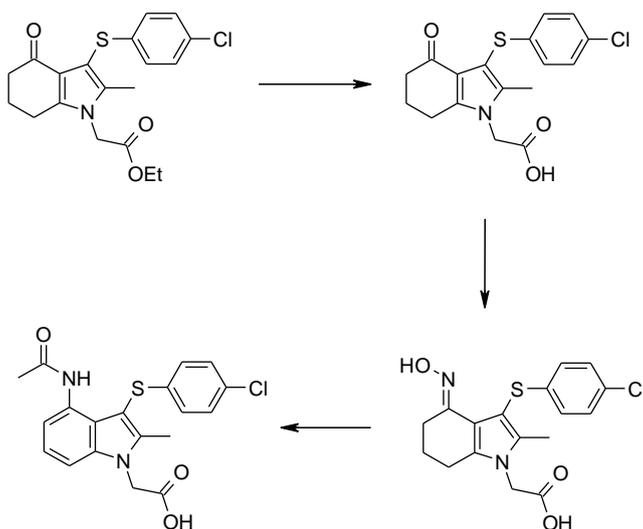
y Z; 55.4 g; análisis por HPLC: 99.0% p/p; rendimiento corregido según el análisis: 54.8 g (95.3%); pureza por HPLC: 98.9% de área como la suma de los 2 picos de producto; LC-MS  $m/z$ : 250 para cada uno de los picos de producto.

Ácido [4-acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acético

5 Una mezcla agitada de [4-(hidroxiimino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo (2.068 g, 2.00 g corregidos según la pureza, 8.0 mmol), anhídrido acético (12.37 g, 12.24 g corregidos según la pureza, 0.120 mol) y yoduro de tetrabutilamonio (2.997 g, 2.953 g corregidos según la pureza, 8.0 mmol) en xileno (16 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. Se espera que la oxima acetilada sea un intermedio formado en esta reacción. Después de enfriar hasta t.a., el anhídrido acético y el xileno se eliminaron al vacío a 50 °C. Se añadió agua (10 mL) al residuo pegajoso y la mezcla se evaporó a sequedad al vacío a 50 °C. Después de enfriar hasta t.a., se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) al residuo y se continuó agitando durante 10 min. El material sólido insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió xileno (20 mL) al residuo y se continuó agitando durante 10 min, antes de eliminar más material sólido por filtración. El filtrado se concentró al vacío a 50 °C y se añadió EtOAc (20 mL) al residuo para obtener la mezcla de producto como una solución en EtOAc; pureza por HPLC: 9.67% de área de (4-acetilamino-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo y 74.79% de área de (4-diacetilamino-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo; LC-MS presentó  $m/z$ : 275 y 317, ambos coherentes para MH<sup>+</sup>.

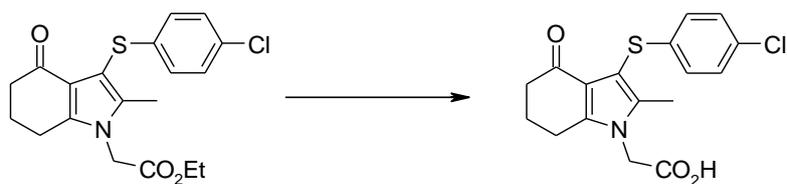
A una solución de TCCA (0.326 g, 0.316 g corregidos según la pureza, 1.36 mmol) en EtOAc (10 mL), se añadió disulfuro de bis(4-clorofenilo) (1.18 g, 1.14 g corregidos según la pureza, 4.0 mmol). La solución de (4-acetilamino-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo y (4-diacetilamino-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo preparada anteriormente se añadió a la mezcla, gota a gota, durante 10 min. Después de agitar durante 1 h, el material sólido insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío a 40 °C y se añadió EtOAc (10 mL) al residuo para obtener la mezcla de producto como una solución en EtOH; pureza por HPLC: 87.47% de área como una mezcla de [4-acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo y [3-(4-clorofenilsulfanil)-4-diacetilamino-2-metil-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo;  $m/z$ : 417 y 459, ambos coherentes para MH<sup>+</sup>. Se añadió una solución de NaOH (0.326 g, 0.319 g corregidos según la pureza, 8.0 mmol) en agua (10 mL) a la mezcla de [4-acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo y [3-(4-clorofenilsulfanil)-4-diacetilamino-2-metil-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo en EtOH preparada anteriormente. Después de 2 h, se eliminó el EtOH al vacío a 35 °C. La fase acuosa residual se lavó con EtOAc (10 mL), se diluyó con agua (10 mL) y a continuación se acidificó hasta pH 4 con ácido clorhídrico acuoso. El producto resultante se separó por filtración y a continuación se suspendió en EtOH (10 mL) a 50 °C durante 15 min. Después de volverlo a enfriar hasta t.a., el sólido se separó por filtración, se lavó con EtOH (4.0 mL) y a continuación se secó al vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título como un sólido; 1.1 g (35.4% en 3 pasos); pureza por HPLC: 98.24% de área.

Ruta 3



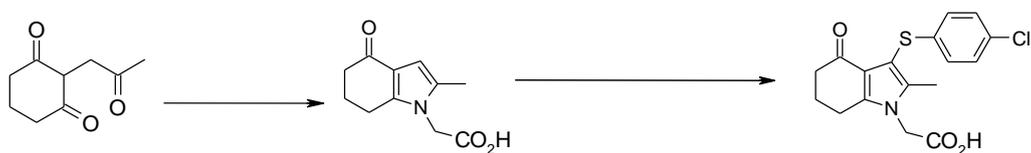
Esquema (V)

35 Ácido [3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-1-il]acético

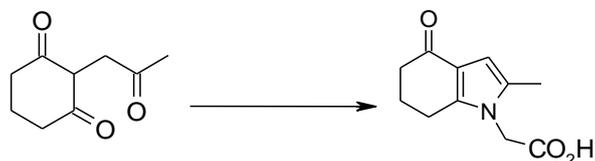


Se añadió una solución de LiOH (1.79 g, 1.77 g corregidos según el análisis, 42.2 mmol) a una solución agitada de [3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo (7.5 g, 5.33 g corregidos según el análisis 14.1 mmol) en una mezcla de THF (27 mL) y MeOH (27 mL). La mezcla se agitó durante 1 h. Se eliminaron los disolventes al vacío (45 mbar) a 45 °C hasta que el volumen de la mezcla fue de ~ 20 mL. Se añadieron agua (27 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se dejó que se separaran las fases, se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (5 mL) a la fase acuosa y el producto sólido resultante se separó por filtración y se lavó con agua (5 mL). Este producto húmedo crudo se suspendió en una mezcla de EtOAc (20 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y heptano (20 mL) a t.a. El producto se secó brevemente sobre el filtro para obtener el compuesto del título; 4.64 g; análisis por <sup>1</sup>H RMN: 89.3% p/p; rendimiento corregido según el análisis: 4.14 g (84%); pureza por LC: 99.1% de área; m/z: 350 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN: 1.99-2.05 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.26-2.31 (2H, t), 2.73-2.77 (2H, t), 4.83 (2H, s), 6.95-6.99 (2H, d), 7.23-7.27 (2H, d).

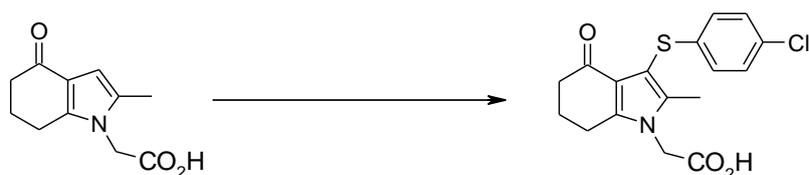
## Ruta 3A

Síntesis alternativa del ácido [3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-1-il]acético

15 Ácido 2-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-1-il)acético



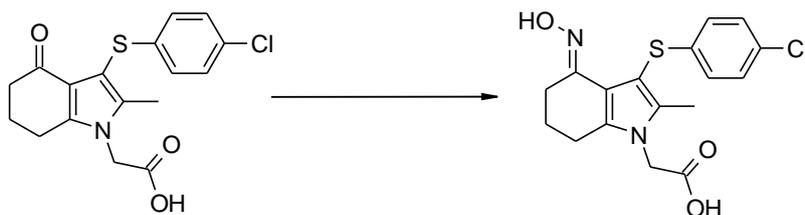
Una mezcla agitada de 2-(2-oxopropil)ciclohexan-1,3-diona (preparada mediante la evaporación al vacío de una solución etanólica a sequedad) (20.0 g, 119 mmol) y glicina (17.9 g, 238 mmol) en ácido acético (100 mL) se calentó a reflujo durante 1.5 h y a continuación se dejó enfriar hasta t.a. A continuación, se añadió agua (100 mL) y la mezcla se evaporó al vacío hasta obtener un aceite espeso. Se añadieron acetona (200 mL) y agua (40 mL) al residuo y la mezcla se agitó durante 30 min a t.a., a continuación el sólido se separó por filtración y se guardaron los filtrados. El sólido se suspendió con más acetona (100 mL) y agua (20 mL) a t.a. y a continuación se separó por filtración. Los filtrados combinados se concentraron al vacío, a continuación se disolvieron en hidróxido de sodio acuoso (1 M, 200 mL), añadiendo una pequeña cantidad de hidróxido de sodio 10 M para ajustar el pH a 14. Después de lavar con acetato de etilo (2 x 100 mL), la mezcla se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (5 M, 60 mL), a continuación se añadió cloruro de sodio (50 g). Después de agitar durante 4 h, el producto sólido se separó por filtración, se lavó con acetona (2 x 25 mL) y a continuación se secó al vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título como un sólido de color café anaranjado; 7.45 g (30%); pureza: 99.1% de área por HPLC; m/z: 208 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-RMN: 13.2 (1H, s a), 6.02 (1H, s), 4.67 (2H, s), 2.65 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.29 – 2.24 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.02 – 1.95 (2H, m).

Ácido [3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-1-il]acético

Se añadió cloruro de sulfurilo (0.2 mL, 2.5 mmol) lentamente con agitación a una solución de disulfuro de bis(4-clorobenceno) (0.72 g, 2.5 mmol) en acetato de etilo (7.5 mL) en el matraz de reacción 1 a t.a. Tras completar la adición, la mezcla se agitó durante 60 min más. A continuación, el contenido del matraz de reacción 1 se añadió durante un periodo de 5 min a una suspensión agitada del ácido 2-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-1-il)acético (0.9 g, 4.3

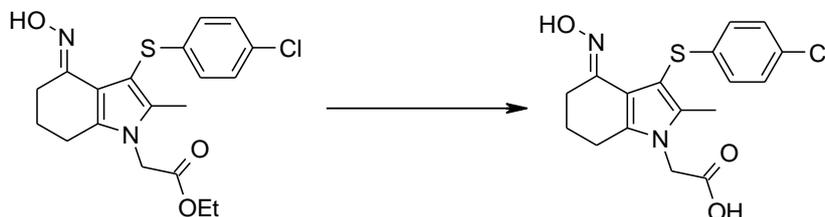
mmol) en acetato de etilo (7.5 mL) en el matraz de reacción 2 a t.a. El matraz de reacción 1 se lavó con acetato de etilo (2 mL), el cual se transfirió al matraz de reacción 2. Se continuó agitando durante 1 h y a continuación la reacción se detuvo mediante la adición de agua (15 mL). Después de dejarla en reposo durante toda la noche, se añadió hidróxido de sodio acuoso (1 M, 25 mL) a la mezcla bifásica con agitación y a continuación se añadió una pequeña cantidad de hidróxido de sodio 10 M para ajustar el pH a 14. Las fases se separaron, la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (25 mL) y a continuación se acidificó empleando ácido clorhídrico acuoso (5 M, 7 mL). Después de agitar a t.a., el aceite que se había separado inicialmente solidificó y se aisló por filtración, a continuación se lavó con agua (2 x 10 mL) y se secó al vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título como un sólido de color café pálido; 1.0 g (66%); pureza: 79.5% de área por HPLC; *m/z*: 350/352 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-RMN: 13.3 (1H, s a), 7.25 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.3 Hz), 4.84 (2H, s), 2.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.28 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.16 (3H, s), 2.03 – 1.97 (2H, m).

Ácido [3-(4-clorofenilsulfanil)-4-(hidroxiimino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]acético



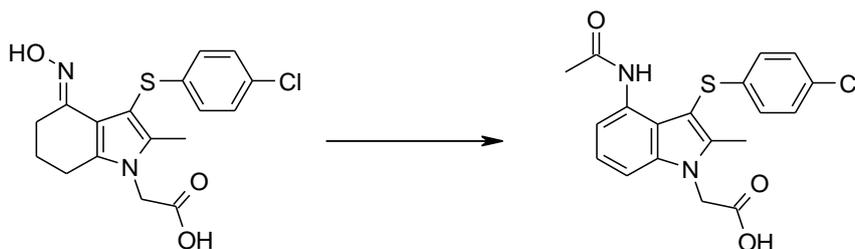
Una mezcla del ácido [3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]acético (4.0 g, 3.57 g corregidos según el análisis, 10.2 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1.05 g, 1.04 g corregidos según el análisis, 15.0 mmol) y acetato de sodio anhidro (1.24 g, 1.23 g corregidos según el análisis, 15.0 mmol) en EtOH (40 mL) se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar a 0 °C, el producto sólido se separó por filtración y a continuación se suspendió en una mezcla de EtOH (14 mL) y agua (14 mL) durante 15 min a t.a. El sólido se separó por filtración, se lavó con acetona (14 mL) y después se secó sobre el filtro para obtener el compuesto del título; 3.42 g; análisis por RMN: 95.3% p/p; rendimiento corregido según el análisis: 3.26 g (87%); *m/z*: 365 (MH<sup>+</sup>); 1.79-1.83 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.54-2.59 (4H, t), 4.73 (2H, s), 6.91-6.98 (2H, d), 7.20-7.25 (2H, d), 10.23 (1H, s a).

Síntesis alternativa del ácido [3-(4-clorofenilsulfanil)-4-(hidroxiimino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]acético



Se añadieron hidróxido de sodio acuoso (1 M, 10 mL, 10 mmol) y agua (20 mL) a una suspensión agitada de [3-(4-clorofenilsulfanil)-4-(hidroxiimino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo (4.0 g, 10.2 mmol) y etanol (40 mL) y la mezcla se calentó hasta 40 °C. Después de 1.5 h a esta temperatura, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta t.a. y se mantuvo a esta temperatura durante toda la noche. Se volvió a calentar la suspensión hasta 33 °C y se añadió ácido acético (1.7 mL, 29.7 mmol) a la solución resultante. Se dejó enfriar la mezcla hasta t.a., el producto sólido se separó por filtración, se lavó con agua (2 x 20 mL) y a continuación se secó al vacío a 30 °C para obtener el compuesto del título como un sólido; 2.94 g (79%); pureza por HPLC: 98.9% de área.

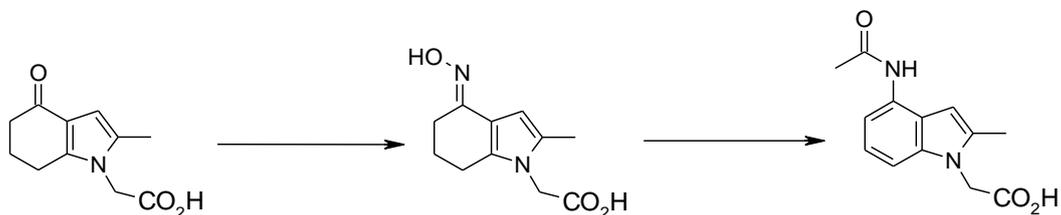
Ácido [4-acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1H-indol-1-il]acético



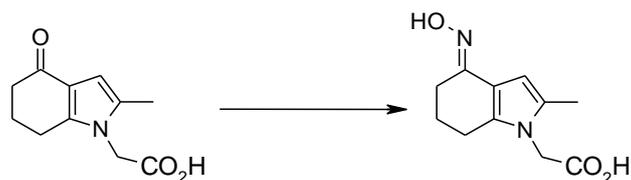
Una mezcla del ácido [3-(4-clorofenilsulfanil)-4-(hidroxiimino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]acético (1.0 g, 0.9 g corregidos según el análisis, 2.6 mmol), NaI (0.20 g, 1.3 mmol) y anhídrido acético (1.0 mL, 10.6 mmol) en xileno (6.7 mL) se calentó a 85 °C durante 5 h. Se espera que la oxima acetilada sea un intermedio formado en esta reacción. Después de enfriar hasta t.a., se analizó una muestra por UPLC-MS y presentó un 39% de área del ácido [4-

acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acético, en un tiempo de retención coherente con una muestra auténtica.

Síntesis del ácido 2-(4-acetamido-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético



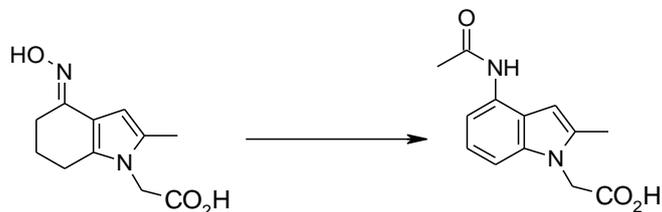
5 Ácido 2-[4-(hidroxiimino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-1-il]acético



Una mezcla del ácido 2-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-1-il)acético (4.0 g, 19 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (2.0 g, 29 mmol) y acetato de sodio anhidro (2.4 g, 29 mmol) en etanol (40 mL) se calentó a reflujo durante 6 h con agitación. Después de enfriar hasta t.a. y mantener esta temperatura durante toda la noche, la mezcla se enfrió adicionalmente hasta 4 °C. El producto sólido se separó por filtración, se lavó con agua (15 mL) y después con etanol (15 mL), a continuación se secó al vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título como un sólido de color café pálido; 3.68 g (86%); pureza: 96.7% de área por HPLC; *m/z*: 223 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-RMN: 9.82 (1H, s a), 6.48 (1H, d, J = 0.90 Hz), 4.58 (2H, s), 2.56 – 2.51 (2H, m), 2.29 – 2.24 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.86 – 1.79 (2H, m).

10

Ácido 2-(4-acetamido-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético



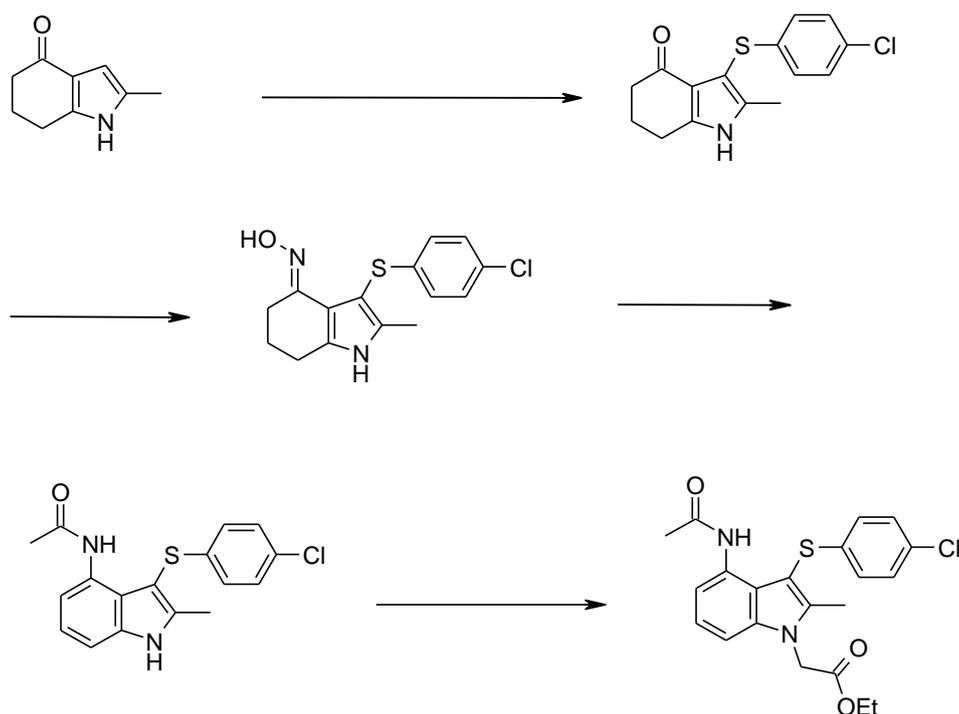
15

Se añadió anhídrido acético (1.0 mL, 10.6 mmol) a una suspensión agitada del ácido 2-[4-(hidroxiimino)-2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-1-il]acético (2.0 g, 9.0 mmol) en una mezcla de ácido acético (10 mL) y xileno (10 mL) a t.a. en el matraz de reacción 1 (adición moderadamente exotérmica) y a continuación la mezcla se mantuvo con agitación durante 75 min. Mientras tanto, en el matraz de reacción 2 se introdujeron ácido acético (5 mL), xileno (5 mL), anhídrido acético (2.6 mL, 27.5 mmol) y yoduro de sodio (270 mg, 1.80 mmol) y la mezcla se calentó hasta 90-100 °C con agitación. El contenido del matraz de reacción 1 se transfirió al matraz de reacción 2 en alícuotas durante un periodo de 1.5 h, a la vez que se mantenía la temperatura de reacción a 90-100 °C. El matraz de reacción 1 se lavó con una mezcla de xileno (2 mL) y ácido acético (2 mL), la cual se transfirió al matraz de reacción 2. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo a 100 °C durante 2.5 h más y a continuación se dejó enfriar hasta t.a. La fase líquida se separó por decantación del residuo espeso del matraz de reacción y el residuo se lavó con ácido acético (5 mL) y después con xileno (5 mL). El líquido decantado y los lavados se combinaron y se evaporaron a sequedad al vacío para obtener un residuo de color café oscuro. El análisis por HPLC y LC-MS presentó un 29.2% de área de un pico con *m/z* 247 (MH<sup>+</sup>).

20

25

Ruta 4



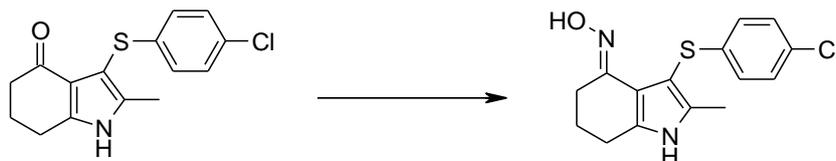
Esquema (VI)

3-(4-Clorofenilsulfanil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-ona



- 5 Se añadió cloruro de sulfuro (1.7 mL, 21 mmol) lentamente con agitación a una solución de disulfuro de bis(4-clorobenceno) (6.0 g, 21 mmol) en acetato de etilo (45 mL) en el matraz de reacción 1, el cual se enfrió con un baño de agua-hielo. Tras completar la adición, la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. A continuación, el contenido del matraz de reacción 1 se añadió durante un periodo de 1 h a una suspensión agitada de 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-ona (5.0 g, 33.5 mmol) en acetato de etilo (22.5 mL) en el matraz de reacción 2, que estaba enfriado con un baño de agua-hielo, añadiendo acetato de etilo adicional durante el transcurso de la adición para mantener la mezcla de reacción heterogénea móvil. El matraz de reacción 1 se lavó con acetato de etilo (10 mL), el cual se transfirió al matraz de reacción 2. Se continuó agitando durante toda la noche, a la vez que se dejó que la mezcla heterogénea espesa se calentara hasta t.a. El producto sólido se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo (2 x 15 mL) y a continuación se secó al vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido; 8.62 g (88%); pureza: 94.3% de área por HPLC;  $m/z$  292/294 ( $MH^+$ );  $^1H$ -RMN: 11.77 (1H, s), 7.24 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 2.80 – 2.74 (2H, m), 2.29 – 2.21 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.05 – 1.95 (2H, m).

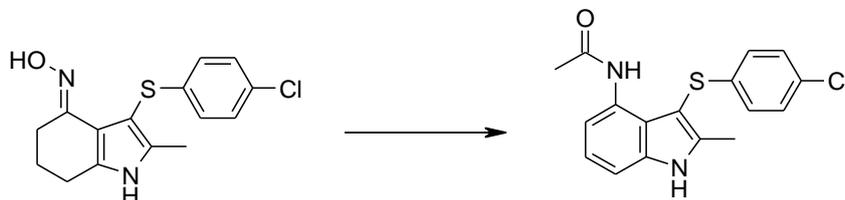
N-[-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-iliden]hidroxilamina



- 20 Se añadió tributilamina (6.6 mL, 28 mmol) a una suspensión agitada de 3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-ona (8.0 g, 27 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1.9 g, 27 mmol) en etanol (40 mL). La mezcla se calentó hasta 65 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 h, a continuación se dejó enfriar hasta t.a. y se dejó a esta temperatura durante toda la noche. Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0.15 g, 2.2 mmol) y tributilamina (1.0 mL, 4.2 mmol) adicionales y la mezcla se volvió a calentar hasta 65 °C durante 2 h más. Después de enfriar hasta t.a., el producto sólido se separó por filtración, se lavó con etanol (2 x 10 mL) y a continuación se secó en un horno de vacío a

40 °C para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino; 5.71 g (68%); pureza: 96.3% de área por HPLC;  $m/z$  307/309 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-RMN: 11.26 (1H, s), 10.20 (1H, s), 7.23 (2H, m), 6.92 (2H, m), 2.62 – 2.58 (2H, m), 2.56 – 2.52 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.83 – 1.76 (2H, m).

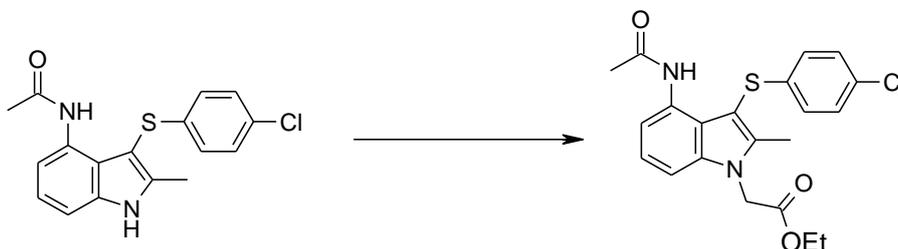
*N*-[3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-4-il]acetamida



5

Se añadió anhídrido acético (1.1 mL, 11.6 mmol) a una suspensión agitada de *N*-[3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-ilidene]hidroxilamina (3.0 g, 9.8 mmol) en una mezcla de ácido acético (15 mL) y xileno (15 mL) a t.a. en el matraz de reacción 1 (adición moderadamente exotérmica) y a continuación la mezcla se mantuvo con agitación durante 45 min. Mientras tanto, en el matraz de reacción 2 se introdujeron ácido acético (7.5 mL), xileno (7.5 mL), anhídrido acético (1.1 mL, 11.6 mmol) y yoduro de sodio (70 mg, 0.47 mmol) y la mezcla se calentó hasta 110 °C con agitación. El contenido del matraz de reacción 1 se transfirió al matraz de reacción 2 en alícuotas durante un periodo de 2 h, a la vez que se mantenía la temperatura de reacción a 110 °C. El matraz de reacción 1 se lavó con una mezcla de xileno (2 mL) y ácido acético (2 mL), la cual se transfirió al matraz de reacción 2. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo a 110 °C durante 3 h más, a continuación se dejó enfriar hasta t.a. y se mantuvo a esta temperatura durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío para obtener un residuo sólido de color café oscuro. Este se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano / acetato de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino; 2.74 g (85%); pureza: 95.6% de área por HPLC;  $m/z$  331/333 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-RMN: 11.84 (1H, s), 9.45 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.2 Hz), 2.40 (3H, s), 1.84 (3H, s).

20 [4-Acetilamino-3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-1-il]acetato de etilo



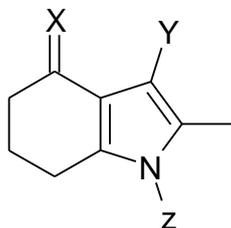
Una mezcla de *N*-[3-(4-clorofenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-4-il]acetamida (1.0 g, 3.0 mmol), carbonato de potasio anhidro (0.63 g, 4.6 mmol), acetona (10 mL) y bromoacetato de etilo (0.50 mL, 4.5 mmol) se calentó a reflujo durante 1.5 h, a continuación se enfrió hasta t.a. y se dejó agitando a esta temperatura durante toda la noche. Después de calentar a reflujo durante 1 h más, la mezcla se enfrió hasta t.a. Se añadió agua (2 x 10 mL), el producto sólido se separó por filtración, se lavó con agua (10 mL) y a continuación se secó en un horno de vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino; 1.16 g (92%); pureza: 95.4% de área por HPLC;  $m/z$  417/419 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-RMN: 9.52 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.24 (2H, s), 4.18 (2H, c, J = 7.1 Hz), 2.39 (3H, s), 1.86 (3H, s), 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz).

30 Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

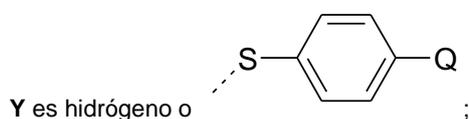
Un compuesto de fórmula (X):



5

donde:

X es =O, =N-OH o =N-OC(O)Me;



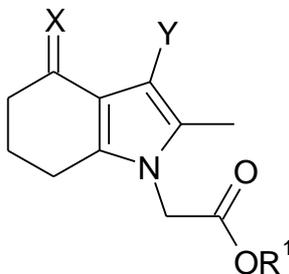
Q es hidrógeno o cloro; y

10 Z es hidrógeno o  $-CH_2COOR^1$ , donde  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido;

siempre que cuando Y sea hidrógeno, Z no sea hidrógeno;

o una de sus sales.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (II):



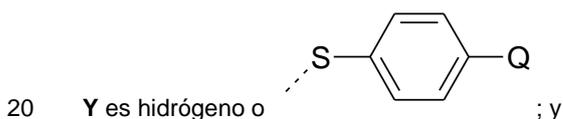
15

(II)

donde:

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido;

X es =O, =N-OH o =N-OC(O)Me;



Q es hidrógeno o cloro;

o una de sus sales.

3. El compuesto de fórmula (II), o una de sus sales, según se reivindica en la reivindicación 2, donde:

25  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de fórmula (II), o una de sus sales, según se reivindica en la reivindicación 2, donde:

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo y bencilo; donde el fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcanilo  $C_{1-6}$ , *N*-(alquilo  $C_{1-6}$ )amino, *N,N*-(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>amino, *N*-(alcanoilo  $C_{1-6}$ )amino, *N*-(alcanoilo  $C_{1-6}$ )-*N*-(alquilo  $C_{1-6}$ )amino, carbamoilo, sulfamoilo, *N*-(alquilo  $C_{1-6}$ )carbamoilo, *N,N*-(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>carbamoilo, *N*-(alquilo  $C_{1-6}$ )sulfamoilo, *N,N*-(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>sulfamoilo o (alquilo  $C_{1-6}$ )-S(O)<sub>a</sub> donde a es 0-2.

5. El compuesto de fórmula (II), o una de sus sales, según se reivindica en la reivindicación 2, donde:

$R^1$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo y bencilo.

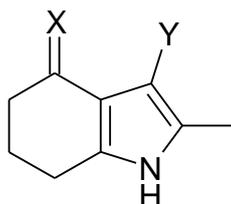
6. El compuesto de fórmula (II), o una de sus sales, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, donde **Y** es hidrógeno.

7. El compuesto de fórmula (II), o una de sus sales, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, donde **Y** es 4-clorofenilsulfanilo.

8. El compuesto de fórmula (II), o una de sus sales, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, donde **X** es =O.

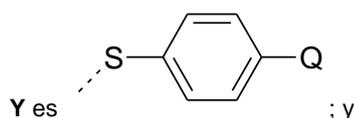
9. El compuesto de fórmula (II), o una de sus sales, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, donde **X** es =N-OH.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (XI):



donde:

**X** es =O, =N-OH o =N-OC(O)Me;



**Q** es hidrógeno o cloro;

o una de sus sales.

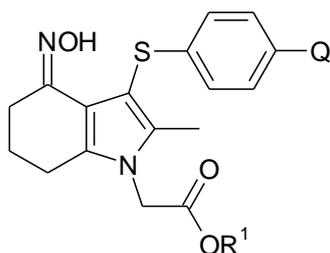
11. El compuesto de fórmula (XI), o una de sus sales, según se reivindica en la reivindicación 10, donde **Y** es 4-clorofenilsulfanilo.

12. El compuesto de fórmula (XI), o una de sus sales, según se reivindica en la reivindicación 10, donde **X** es =O o =N-OH.

13. El uso del compuesto de fórmula (II), o una de sus sales, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, como un intermedio farmacéutico.

14. El uso del compuesto de fórmula (II), o una de sus sales, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, como un intermedio para la producción del compuesto de fórmula (I).

15. Un proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) de fórmula (IIc):

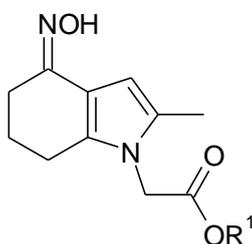


(IIC)

con un agente acetilante;

donde los valores de  $R^1$  son como los definidos en las reivindicaciones 2 a 9 y donde  $Q$  es cloro.

- 5 16. Un proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) de fórmula (IId):

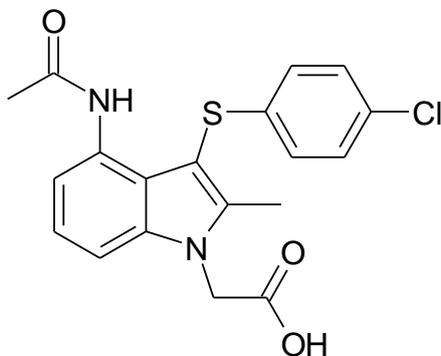


(IId)

con un agente acetilante;

donde  $R^1$  es como se ha definido en las reivindicaciones 2 a 9.

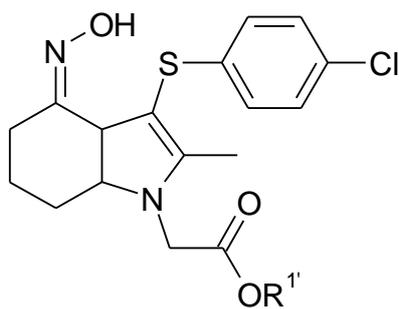
- 10 17. El proceso según se reivindica en la reivindicación 15 o la reivindicación 16, donde el agente acetilante es anhídrido acético.
18. El proceso según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de yoduro.
- 15 19. El proceso según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis.
20. El proceso según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un codisolvente de tipo ácido carboxílico.
21. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):



(I)

20

que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIAA):



(IIAA)

donde  $R^{1'}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , con un agente acilante, seguida de desesterificación.

22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, donde  $R^{1'}$  es hidrógeno o etilo.

5 23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, donde el agente acilante es anhídrido acético.

24. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, que se lleva a cabo en presencia de xileno y yoduro de sodio.