

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 762**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2012 E 12805725 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2791129**

54 Título: **Proceso para la preparación de ésteres de ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético**

30 Prioridad:

**15.12.2011 GB 201121557**

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

**28.01.2016**

73 Titular/es:

**ATOPIX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)  
265 Strand  
London WC2R 1BH, GB**

72 Inventor/es:

**TONNEL, JACQUES;  
PINTUS, TONY y  
BURGOS, ALAIN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 557 762 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**

Proceso para la preparación de ésteres de ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético.

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de ésteres de ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético y en particular a un proceso de alto rendimiento que es adecuado para uso en escala industrial.

10 WO 2005/044260 se refiere a compuestos que son antagonistas de CRTH2 y que son útiles por tanto en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la actividad de PGD<sub>2</sub> en el receptor CRTH2. Un compuesto particularmente útil descrito en WO 2005/044260 es el ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético y se han realizado varios estudios acerca de este compuesto, con inclusión de pruebas clínicas en el hombre, que han demostrado que el compuesto es eficaz en el tratamiento de la rinitis alérgica y al asma, especialmente asma eosinofílico y asma atópico.

15 Los ésteres de ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético son compuestos intermedios en la preparación del ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético. Adicionalmente, los ésteres de ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético son útiles como profármacos para ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético y son por tanto útiles en medicina.

20 El ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético fue descrito por primera vez en WO 2005/044260 junto con varios otros compuestos similares. El documento ilustra un proceso para la preparación de ácido {3-[1-(4-clorofenil)-etil]-5-fluoro-2-metil-indol-1-il}-acético y expone que se prepararon otros compuestos de la serie por métodos análogos.

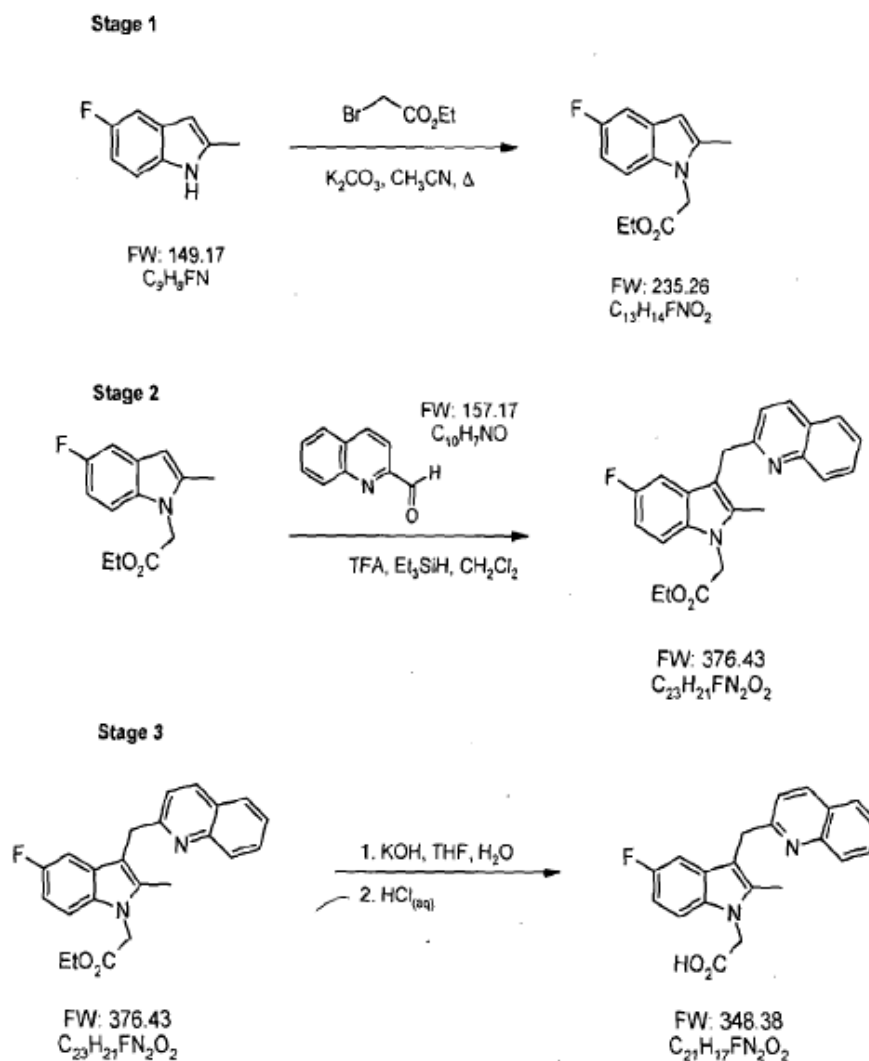
25 Conforme al Ejemplo 1 de WO 2005/044260, el ácido {3-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-5-fluoro-2-metil-indol-1-il}-acético se preparó por los pasos siguientes:

30 i. Se hicieron reaccionar éster etílico del ácido (5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético y 4-acetilclorobenceno en presencia de ácido trifluoroacético y trietil-silano en 1,2-dicloroetano como disolvente para dar el éster etílico del ácido {3-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-5-fluoro-2-metil-indol-1-il}-acético;

35 ii. El éster se hidrolizó utilizando hidróxido de litio en un disolvente mixto de tetrahidrofurano y agua para dar el producto.

40 WO 2006/092579 se refiere a una forma microcristalina de ácido 5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético. Este documento expone que el compuesto se puede preparar conforme al método que se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1 - Proceso para la Preparación de ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético

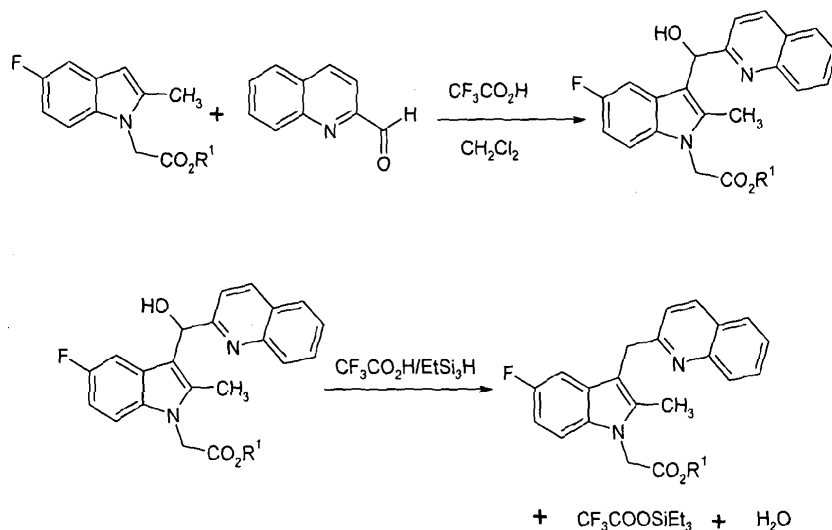


5 Sin embargo, este proceso es un proceso a escala de laboratorio y da rendimientos muy modestos de los compuestos diana. Si se desea vender ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético como producto farmacéutico, es necesario idear un proceso económicamente viable para su producción en escala industrial. Un proceso de este tipo debe proporcionar rendimiento elevado y ser capaz de funcionar a escala de 100 kg o mayor.

10 Como puede verse por el Esquema 1, el proceso de WO 2006/092579 es un proceso de tres Etapas. La Etapa 2 del proceso es particularmente interesante dado que es de bajo rendimiento: el Ejemplo 1 de WO 2006/092579 expone que la Etapa 2, en la que se hacía reaccionar el éster (5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético con quinolina-2-carboxaldehído, daba un producto con 134% del rendimiento teórico dado que el producto estaba contaminado con sub-productos siliados. Los productos tanto del proceso de la Etapa 2 descrito en WO 2006/092579 como el proceso de la Etapa 2 análogo al descrito en WO 2005/044260 contienen varias impurezas que son difíciles de eliminar. Dado que el ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético es escasamente soluble en la mayoría de los disolventes y es por tanto difícil de purificar por cristalización, sería sumamente ventajoso que el éster precursor pudiera producirse en estado puro.

20 La Etapa 2 del proceso del Esquema 1 implica dos reacciones químicas diferentes: en primer lugar, la reacción del éster de indol con quinolina-carboxaldehído en condiciones ácidas para dar un alcohol intermedio (que es realmente una mezcla racémica de dos alcoholes enantiómeros); y en segundo lugar, la reducción del alcohol para dar el producto de Etapa 2 requerido como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2 - Etapa 2 del Proceso del Esquema 1



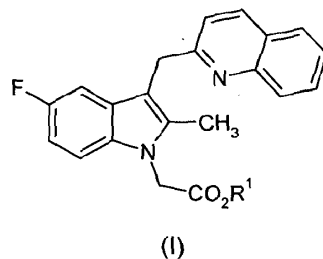
5 En el proceso descrito en WO 2006/092579, estos dos procesos se llevan a cabo en un solo paso en el cual el agente reductor trietil-silano y ácido trifluoroacético se añaden secuencialmente gota a gota a una solución del éster de partida y 2-quinolina-carboxaldehído en diclorometano a 0-5°C y luego 0-10°C; después de lo cual la mezcla de reacción se agita durante 3 horas a reflujo.

10 El procedimiento descrito en WO 2005/044260 es muy similar y de nuevo ambas Etapas de la reacción se llevan a cabo en un solo paso. En este caso, se añaden secuencialmente trietilsilano y ácido trifluoroacético gota a gota a una solución agitada de éster etílico del ácido (5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético y el aldehído o cetona relevante en 1,2-dicloroetano a 0°C. La mezcla se deja calentar luego a la temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. En el Ejemplo 1 de WO 2005/044260, el rendimiento del éster producido era sólo 37%.

15 Sin embargo, los inventores han descubierto que muchos de los problemas asociados con este método para la realización de la Etapa 2 del proceso son debidos a la baja estabilidad del alcohol intermedio en las condiciones descritas en WO 2005/044260 y WO 2006/092579 y la baja reactividad del alcohol intermedio frente al agente reductor.

20 Los presentes inventores han investigado las propiedades del alcohol y han desarrollado un proceso mejorado para la Etapa 2 del Esquema 1.

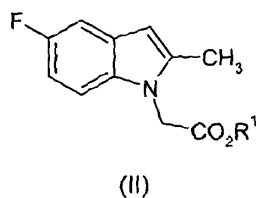
Así pues, en la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



25 en donde R<sup>1</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o bencilo;

comprendiendo el proceso

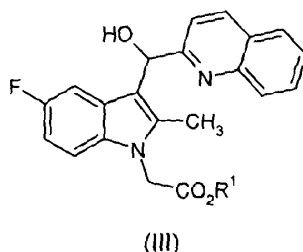
- 30 i. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



en donde R<sup>1</sup> es como se define para la fórmula (I);

con 2-quinolina-carboxaldehído en condiciones ácidas y a una temperatura de ≤ 10°C;

para dar una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (III):



en donde R<sup>1</sup> es como se define para la fórmula (I);

cuando la reacción del paso (i) es sustancialmente completa, tratar la sal de adición de ácido con una base para obtener el alcohol de la fórmula (III), mientras se mantiene la temperatura a ≤ 10°C; y

iii. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un agente reductor para dar un compuesto de fórmula (I).

El proceso de la invención proporciona un rendimiento mucho mayor que el proceso descrito en WO 2005/044260, siendo el rendimiento, por regla general, aproximadamente 70-80% después del paso (III).

Adicionalmente, se obtiene un producto más puro, lo cual es importante dado que el compuesto de fórmula general (I) es un compuesto intermedio farmacéutico. Utilizando el proceso de la invención, es posible obtener consistentemente un producto de fórmula general (I) que contiene un nivel de impurezas totales ≤ 1,0% de área por HPLC, estando presente la cantidad de compuesto de fórmula (III) en un ≤ 0,5% de área (como la suma de los dos enantiómeros), y en algunos casos incluso menor que éste.

Como se ha descrito arriba, el compuesto de fórmula general (I) es un precursor de ácidos carboxílicos que tienen actividad antagonista de CRTH2. El compuesto intermedio de fórmula general (III) es muy difícil de separar por cristalización del producto ácido indol-acético y por tanto es muy importante minimizar la cantidad del compuesto de fórmula general (III) en el producto de fórmula general (I).

En el proceso arriba descrito, en el que los valores para las cantidades de diversos compuestos se expresan en términos de % de área, esto se refiere al porcentaje del área del pico que representa una molécula particular en un cromatograma HPLC. Así, el producto de fórmula general (I) contiene impurezas totales a un nivel de ≤ 1,0% de área por HPLC cuando la suma del área de todos los picos restantes del cromatograma es menor que 1,0% del área total del cromatograma HPLC. El método HPLC por el cual se determinaron los % de área de los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (III) en el proceso de la invención se describe en detalle en los Ejemplos que siguen.

En el proceso arriba descrito, el grupo R<sup>1</sup> es generalmente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, más usualmente metilo o etilo, y especialmente etilo.

La reacción del paso (i) puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo un disolvente halogenado o un acetato tal como acetato de etilo, un disolvente aromático tal como tolueno o acetonitrilo o una combinación de éstos. Disolventes más adecuados incluyen disolventes halogenados tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, siendo particularmente adecuado diclorometano.

Las condiciones ácidas requeridas en el paso (i) pueden ser proporcionadas por cualquier ácido, que puede ser un ácido Brønsted-Lowry o un ácido de Lewis, pero especialmente un ácido fuerte. Se ha encontrado que el ácido trifluoroacético (TFA) es particularmente adecuado. Un ácido fuerte tal como TFA estará presente generalmente en exceso, por ejemplo en un exceso molar de ≥ 1,5 y más usualmente ≥ 2 moles de ácido por mol de compuesto de fórmula (II).

Como se ha expuesto anteriormente, la temperatura de reacción para el paso (i) es ≤ 10°C. Sin embargo, más convenientemente, la temperatura es ≤ 5°C y es usualmente alrededor de 0-5°C.

Es importante asegurarse de que la reacción del paso (i) es sustancialmente completa antes de proceder al paso (ii). Esto es debido a que cualquier compuesto remanente de fórmula (II) presente durante el paso (iii), y el alcohol intermedio de fórmula (III) pueden reaccionar también para dar un compuesto de bis-indolilo que, a su vez, da lugar

a varias otras impurezas que son difíciles de separar del compuesto de fórmula (I). El rendimiento del compuesto de fórmula general (III) puede aumentarse y reducirse así la cantidad de compuesto residual de fórmula general (II) por el uso de un exceso molar de 2-quinolina-carboxaldehído en el paso (i). El número de equivalentes de 2-quinolina-carboxaldehído se encuentra por regla general ligeramente en exceso y, por ejemplo, el número de equivalentes de 2-quinolina-carboxaldehído a compuesto de fórmula (II) puede ser aproximadamente 1,05:1 a 1,5:1, por lo general aproximadamente 1,1:1.

Dado que es importante asegurarse de que la reacción del paso (i) es sustancialmente completa, es decir, que la cantidad de material de partida remanente es mínima, antes de comenzar el proceso de neutralización del paso (ii), la cantidad de material de partida remanente en la mezcla de reacción puede monitorizarse, convenientemente por HPLC. Está plenamente dentro del alcance de una persona con experiencia en la técnica idear un método de HPLC adecuado para monitorizar la reacción. La reacción del paso (i) puede considerarse como sustancialmente completa cuando la cantidad de material de partida de fórmula (II) que queda en la mezcla de reacción es  $\leq 2\%$  de área por HPLC, más convenientemente  $\leq 1,5\%$  de área por HPLC, y particularmente no mayor que 1,0% de área por HPLC. Un método HPLC adecuado para monitorizar la reacción se describe en los ejemplos que siguen.

El producto del paso (i) es la sal de adición de ácido del alcohol intermedio de fórmula (III). Por ejemplo, cuando se utiliza TFA como el ácido en el paso (i), la sal de adición de ácido será la sal trifluoroacetato.

El objeto del paso (ii) es obtener una forma neutra del compuesto de fórmula (III). La razón de esto es que el compuesto de fórmula (III) es inestable en condiciones ácidas y cuando se intentó llevar a cabo la reducción del paso (iii) sin un paso de neutralización, se encontró que el compuesto de fórmula general (III) se degradaba y se obtenían diversos productos secundarios en cantidades importantes. Los productos secundarios incluían un producto de oxidación - un éster-cetona y varios compuestos dímeros.

El alcohol de fórmula (III) es estable en condiciones neutras, sin embargo. Por tanto, aunque la reducción del paso (iii) se lleva a cabo usualmente en condiciones ácidas, el alcohol de fórmula (III) se añade convenientemente a la mezcla de reducción con lentitud, por ejemplo durante varias horas, a fin de asegurarse de que no existe nunca un exceso del alcohol de fórmula (III). De este modo puede evitarse la degradación del alcohol de fórmula (III) en las condiciones ácidas utilizadas para el paso de reducción. El producto principal es el producto deseado de fórmula (I) con sólo cantidades menores del producto de oxidación éster-cetona y cantidades mínimas de impurezas de dímeros. Además, la reacción transcurre mucho más rápidamente.

Se ha encontrado que la reducción de la forma neutra del alcohol de fórmula (III) transcurre de modo más satisfactorio si el alcohol de fórmula (III) es sustancialmente puro. De hecho, cuando una forma bruta del alcohol de fórmula (III) se trata con trietilsilano, se observa poca reacción después de varias horas de agitación a 0°C. Cuando se eleva la temperatura hasta la del ambiente, la reacción produce principalmente el producto de oxidación éster-cetona; aunque están presentes también pequeñas cantidades de impurezas de peso molecular alto. Sin embargo, no se obtiene cantidad alguna de compuesto de fórmula (I). En contraste, una forma purificada del alcohol neutro de fórmula (III) reacciona con un agente reductor tal como trietil-silano en condiciones ácidas como se ha descrito arriba para dar un alto rendimiento del compuesto de fórmula (I) con sólo cantidades traza del producto de oxidación éster-cetona y ninguna otra impureza. Además, la reacción transcurre hasta completarse y produce por tanto un rendimiento muy alto.

Por consiguiente, es importante asegurarse de que el producto del paso (ii) se obtiene en una forma lo más pura posible a fin de asegurarse de que el paso (iii) transcurre hasta completarse y proporciona un producto puro. Por tanto, con objeto de obtener un producto sustancialmente puro de fórmula (III), el paso (ii) puede incluir la eliminación de impurezas del compuesto de fórmula (III).

En el paso (ii), el compuesto de fórmula (III) puede obtenerse a partir de su sal de adición de ácido por neutralización de la mezcla de reacción. En el paso (ii) puede utilizarse cualquier base adecuada para neutralizar el compuesto de fórmula general (III), pero se utiliza típicamente una base acuosa, por ejemplo hidróxido de sodio, potasio o amonio. Se ha encontrado que el hidróxido de potasio acuoso es una elección de base particularmente conveniente dado que el mismo está disponible con facilidad a un coste relativamente bajo.

En esta realización, la eliminación de impurezas puede conseguirse por lavado de la mezcla de reacción con agua o una solución acuosa de, por ejemplo, una sal inorgánica para eliminar cualesquiera impurezas solubles en agua remanentes en la mezcla de reacción. Esto puede hacerse antes y/o después, pero más convenientemente después de la neutralización de la mezcla de reacción.

En una realización alternativa, el alcohol intermedio de fórmula general (III) puede aislarse antes de proceder al paso (iii). El aislamiento del alcohol puede realizarse por eliminación del producto sal de ácido del paso (i) de la mezcla de reacción, por ejemplo por filtración, cuando la reacción del paso (i) es sustancialmente completa. Una persona con experiencia en la técnica estaría advertida de numerosos métodos de monitorización de la reacción a fin de determinar cuándo es sustancialmente completa la misma. Un método de este tipo es HPLC y, como se ha indicado arriba, puede considerarse que la reacción del paso (i) es sustancialmente completa cuando la cantidad de

compuesto de fórmula (II) remanente en la mezcla de reacción del paso (i) es 1,0% de área del cromatograma HPLC. La sal de ácido aislada puede tratarse luego con una base para dar el alcohol libre de fórmula general (III), que puede disolverse luego en un disolvente apropiado para uso en el paso (iii). Puede utilizarse cualquier base adecuada, pero se utiliza típicamente una base acuosa, por ejemplo hidróxido de sodio, potasio o amonio, más usualmente hidróxido de sodio o potasio acuoso. Se ha encontrado que el hidróxido de potasio acuoso es una elección de base particularmente conveniente dado que está fácilmente disponible a un coste relativamente bajo. Disolventes adecuados para el paso (iii) se describen más adelante.

En ambas realizaciones, es preferible mantener una temperatura baja durante los pasos de neutralización y aislamiento y/o lavado a fin de evitar la descomposición del alcohol intermedio de fórmula (III) y/o limitar las reacciones secundarias antes que se complete la neutralización.

En el paso (iii), se ha encontrado que el trietilsilano es un agente reductor particularmente adecuado y, en este caso, la reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de ácido trifluoroacético. Convenientemente, la reducción del paso (iii) se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del disolvente, que es usualmente un disolvente orgánico halogenado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano.

Pueden utilizarse también otros métodos de reducción, por ejemplo hidrogenación, utilizando típicamente un catalizador metálico tal como paladio o platino.

Cuando se utiliza trietilsilano como agente reductor, la ratio molar de trietilsilano a compuesto de fórmula (II) puede ser de 3:1 a 6:1, por ejemplo 3,5:1 a 5:1, convenientemente 4:1 a 5:1, y típicamente alrededor de 4,4:1. Una reducción del trietilsilano se lleva a cabo usualmente en condiciones ácidas que pueden proporcionarse, por ejemplo, por la adición de ácido trifluoroacético, típicamente con un exceso de reactivo comparado con el compuesto de fórmula general (II). Por ejemplo, el número de equivalentes de ácido trifluoroacético a compuesto de fórmula (II) puede ser desde aproximadamente 2:1 a 4:1, por ejemplo 2,9:1 a 3,5:1.

La reacción puede llevarse a cabo a reflujo y en el mismo disolvente que para los pasos anteriores. Como se ha mencionado arriba, es importante que compuesto de fórmula (III) se añada lentamente al agente reductor y por tanto que la adición se realice típicamente durante varias horas, por ejemplo aproximadamente 4-10 horas, convenientemente 5-8 horas y de modo más conveniente aproximadamente 6 horas.

Convenientemente, en el paso (iii), el alcohol de fórmula (III) se añade lentamente a la mezcla de reducción. Esto evita la acumulación del alcohol intermedio en la mezcla de reacción y disminuye la probabilidad de reacciones secundarias indeseables.

El compuesto de fórmula (III) es difícil de separar por cristalización y por tanto es preferible asegurarse de que la reacción de reducción del paso (iii) transcurre hasta hacerse completa de tal modo que sustancialmente no quede nada del alcohol de fórmula general (III) antes de continuar con el tratamiento. Como en el caso de los otros pasos de reacción, el progreso de la reacción puede monitorizarse por cualquier método adecuado, por ejemplo un método cromatográfico tal como HPLC, por ejemplo el método expuesto en los ejemplos que siguen. En el paso (iii), la reacción es sustancialmente completa cuando no queda más de 0,5% de área por HPLC del alcohol antes de continuar el tratamiento. En algunos casos, pueden alcanzarse niveles de alcohol inferiores a éste, por ejemplo  $\leq 0,3$ ,  $\leq 0,25$ ,  $\leq 0,2$ ,  $\leq 0,15$ % o incluso  $\leq 0,1$ % de área por HPLC.

Como se ha indicado arriba, el paso (iii) puede llevarse a cabo utilizando la solución del compuesto de fórmula (III) obtenido después de neutralización y, opcionalmente lavado con agua.

En otra realización, sin embargo, el alcohol de fórmula (III) se aísla y se purifica como se ha descrito arriba antes del paso (iii).

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto aislado y purificado de fórmula (III) como se ha definido arriba. El proceso de la invención puede incluir el paso adicional de:

(iv) aislamiento y purificación del compuesto de fórmula (I).

Se ha encontrado que la mayor parte de las impurezas principales del proceso pueden eliminarse de la mezcla de reacción simplemente por un procedimiento de acabado que implica lavados acuosos seguidos por cristalización.

Para ello, el paso (iv) del proceso puede comprender el paso de lavado de la mezcla de reacción procedente del paso (iii) con agua o un disolvente acuoso a fin de eliminar las impurezas solubles en agua después de completarse la reducción.

El paso (iv) puede comprender también el paso de cristalización del compuesto de fórmula (I) en un disolvente adecuado, típicamente un disolvente tal como etanol o tolueno o mezclas de éstos. El etanol es un disolvente de

cristalización particularmente adecuado. El rendimiento global del proceso que incluye el paso de cristalización es por regla general aproximadamente 65-70%.

Como se ha indicado arriba, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto intermedio en la producción de ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético y por consiguiente, en un aspecto ulterior, el proceso de la invención incluye el paso adicional de:

(v) convertir el compuesto de fórmula (I) en ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético, comprendiendo el proceso hidrolizar el compuesto de fórmula (I).

Puede utilizarse hidrólisis ácida o básica del compuesto de fórmula (I), aunque es particularmente adecuada la hidrólisis básica.

Típicamente, la hidrólisis se conducirá en solución acuosa utilizando una base fuerte tal como hidróxido de litio, sodio, potasio o amonio, más usualmente hidróxido de litio, sodio o potasio. Sin embargo, el hidróxido de potasio es particularmente adecuado. Convenientemente, la base será una solución acuosa de hidróxido de potasio al 50%.

La cantidad de base utilizada es típicamente 1,5 a 4 equivalentes molares del compuesto de fórmula (I). Convenientemente, la ratio molar base:compuesto de fórmula (I) es aproximadamente 2:1.

El paso (v) puede llevarse a cabo a temperatura elevada, por ejemplo 50 a 75°C, más usualmente 55°C a 65°C y típicamente en torno a 60°C.

Una vez completada la hidrólisis, el pH de la mixtura de reacción puede ajustarse a aproximadamente pH 6,5-7,5 a fin de precipitar el producto. Si se ha utilizado hidrólisis básica, la mixtura de reacción puede acidificarse utilizando cualquier ácido adecuado, por ejemplo ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico o un ácido carboxílico alifático similar. Los ácidos clorhídrico y fórmico son particularmente adecuados para este propósito. El producto sólido puede aislarse por cualquier proceso adecuado, por ejemplo filtración.

Además, el proceso puede comprender opcionalmente el paso de lavado de la mixtura de reacción con un disolvente orgánico antes de la acidificación. Disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, disolventes clorados tales como diclorometano y disolventes no clorados tales como 2-metiltetrahydrofurano. Este paso es particularmente útil para eliminación de impurezas orgánicas neutras o básicas que no son solubles en la solución de hidróxido de potasio. El mismo ha resultado útil también para la eliminación del éster sin reaccionar de fórmula general (I).

Se ha encontrado que, siguiendo las mejoras de la Etapa 2 conforme al proceso de la invención, el producto del paso (v) puede obtenerse en una forma que es suficientemente pura para uso como producto farmacéutico, de tal modo que se hace innecesaria una purificación ulterior.

Con objeto de obtener el material de partida de fórmula general (II), el proceso puede incluir pasos adicionales antes del paso (i).

Por tanto, en un aspecto adicional, la invención incluye, antes del paso (i), un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II) que comprende:

Hacer reaccionar 5-fluoro-2-metil-indol con un compuesto de la fórmula (IV):



donde X es un grupo lábil, por ejemplo un grupo halo tal como bromo y R<sup>1</sup> es como se define para la fórmula (I).

La reacción puede tener lugar en presencia de una base débil tal como carbonato de potasio o cesio, más usualmente carbonato de cesio, en un disolvente orgánico polar tal como acetonitrilo.

Convenientemente, la cantidad de disolvente utilizada es de 7 a 30 L de disolvente por kg de 5-fluoro-2-metil-indol, más usualmente de 7 a 20 L, por ejemplo aproximadamente 7 a 15 L y de modo conveniente aproximadamente 10 L de disolvente por kg de 5-fluoro-2-metil-indol.

La reacción puede conducirse a una temperatura de aproximadamente 15 a 30°C, más usualmente 20-25°C durante un tiempo de 10 a 36 horas, típicamente 18 a 30 horas, por ejemplo aproximadamente 24 horas, y el progreso de la reacción puede monitorizarse, por ejemplo, por un método cromatográfico tal como cromatografía de gases (GC).

Cuando la reacción es completa, el compuesto de fórmula (II) puede aislarse y/o purificarse a fin de eliminar impurezas tales como 5-fluoro-2-metil-indol y compuestos de fórmula (IV). Alternativamente, la purificación del paso (iv) puede ser suficiente. La presencia de sales inorgánicas derivadas del material de partida de fórmula general (IV) es indeseable. Las sales inorgánicas pueden separarse por lavado de la mixtura de reacción con agua mientras se



mantiene el producto de fórmula (II) en la fase orgánica. Cuando se utiliza un disolvente tal como acetonitrilo como el disolvente de reacción, puede ser ventajoso reemplazar el mismo en esta Etapa con un disolvente alternativo, menos polar, tal como tolueno.

5 La invención se describirá a continuación con mayor detalle con referencia a los ejemplos. En los ejemplos, se utilizan las abreviaturas siguientes:

TFA           Ácido trifluoroacético  
 TES           Trietil-silano  
 Et             Etilo  
 DCM          Diclorometano

10 En los ejemplos que se exponen más adelante, y en toda la memoria descriptiva, los valores para las cantidades de diversos compuestos se expresan en términos de % de área por HPLC. Esto se refiere al porcentaje del área del pico que representa una molécula particular en una traza de HPLC. Los parámetros de HPLC se resumen a continuación:

Columna:                                YMC básica de 150 mm x 4,6 mm, 5 µm  
 Volumen de inyección:            5 µl  
 Detección:                            UV @ 220nm  
 Fase móvil:                            Formiato de amonio 0,1 M pH 4,0:agua:metanol (1:6:3)  
 Fase móvil B:                         Formiato de amonio 0,1 M pH 4,0:metanol (1:9)

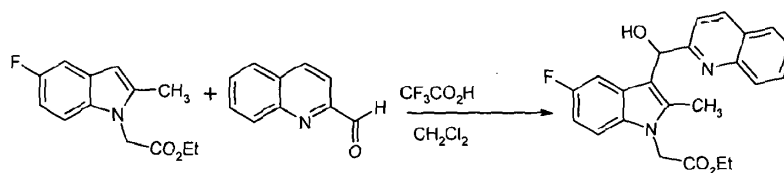
Gradiente:

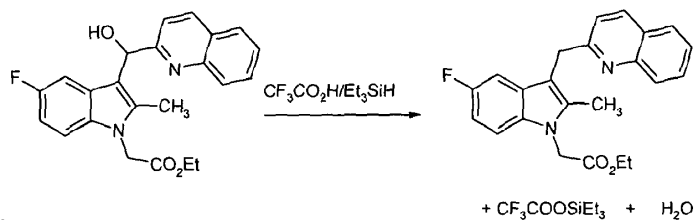
Tiempo (min)	%A	%B
0	93	7
6	67	33
15	40	60
20	40	60
25	0	100
32	0	100
32,1	93	7
37,0	93	7

15 Caudal:                                 1 mL/min  
 Temperatura:                        40°C  
 Tiempo de ejecución:               37 min (incluyendo un paso de re-equilibración de 5 min)  
 Diluyente de la muestra:            Acetonitrilo  
 Cuantificación:                     % de área

Ejemplo 1: Investigación del Proceso de WO 2005/044260 para la Preparación del éster etílico del ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético

20 Como se ilustra en el Esquema 2 anterior, la Etapa 2 del proceso para preparación de ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético implica dos reacciones químicas: en primer lugar el indol-acetato reacciona con quinolina-carboxaldehído en condiciones ácidas para dar el alcohol intermedio de fórmula (III); y luego el alcohol de fórmula (III) se reduce con TFA/TES. Esto se muestra en el Esquema de reacción siguiente, en el que R<sup>1</sup> es etilo y el  
 25 Producto de la Etapa 2 es el éster etílico del ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético.





5 Conforme al proceso descrito en WO 2005/044260, todos los reactivos excepto el TFA se añaden a la vasija de reacción y después de ello se añade lentamente el ácido conduciendo a la condensación del indol-acetato con el quinolina-carboxaldehído. El alcohol obtenido se reduce luego lentamente.

10 Los autores de esta invención han descubierto que los problemas principales con este procedimiento están relacionados con la baja estabilidad del alcohol intermedio a la temperatura ambiente en condiciones ácidas y su baja reactividad frente a la reducción con TES. Cuando la reducción se realiza conforme al proceso de WO 2006/092579 o WO 2005/044260 (condiciones de lote), el alcohol intermedio se mantiene durante un largo periodo de tiempo a la temperatura ambiente en condiciones ácidas, conduciendo a la formación de impurezas de degradación del alcohol.

15 Con objeto de resolver este problema, se estudió la implementación de un proceso alternativo.

#### Preparación del Alcohol Intermedio de Fórmula (III)

20 Este compuesto se preparó fácilmente por adición lenta a aproximadamente 0°C del TFA (2 eq.) a una mezcla de acetato de (5-fluoro-2-metil-indol-N-etilo) (en 2 volúmenes de tolueno) y quinolina-carboxaldehído en cloruro de metileno. A pesar del hecho de que esta reacción está catalizada teóricamente por ácido, el uso de menos de 2 equivalentes de TFA conducía a una reacción incompleta incluso después de un tiempo de reacción prolongado.

25 El alcohol intermedio cristalizaba durante la adición de TFA o al comienzo del tiempo de retención. El tiempo de la cristalización puede variar dependiendo de la calidad del indol-acetato cargado (bruto o puro) y de la cantidad de tolueno en la solución bruta de indol-acetato. La filtración de la suspensión daba el alcohol con 79% de rendimiento. Este material aislado contenía 1 eq de TFA y era probablemente la sal del alcohol.

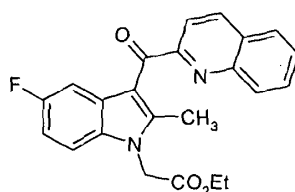
30 El alcohol puro exento de sal puede obtenerse por neutralización del material previamente aislado con hidróxido de potasio diluido, extracción en cloruro de metileno y concentración.

#### Estabilidad del Alcohol Intermedio

35 Se realizaron varios estudios a fin de determinar la estabilidad de este alcohol. Su comportamiento era muy diferente dependiendo de su pureza, la temperatura y la acidez de la mezcla.

#### A. Alcohol puro aislado como una sal de TFA

40 A 0°C en 9 vol. de DCM, el alcohol puro (sal de TFA) no es soluble y la mezcla es una suspensión. La reacción se monitorizó por HPLC, lo que demostró que la degradación es lenta, conduciendo principalmente después de 6 horas de agitación a la formación de un dímero (1,7%), algo de éster-cetona y algo de Producto de la Etapa 2. El éster-cetona tiene la estructura:



45 El aumento de la cantidad de TFA (1 equivalente adicional) conducía a la disolución completa del alcohol, que se degradaba de modo ligeramente más rápido conduciendo, después de 6 horas a otra impureza dímica (2 a 3%) y algo del éster-cetona + Producto de la Etapa 2 (2 a 3% de cada uno).

50 A la temperatura ambiente, el alcohol puro (sal de TFA) se degradaba más rápidamente conduciendo, después de 6 horas, a la segunda impureza dímica (5 a 6%), el éster-cetona y el Producto de la Etapa 2 (8 a 10% de cada uno).

El aumento de la cantidad de TFA conducía a una degradación más rápida con varias impurezas de elución tardía y pequeñas cantidades del éster-cetona y el Producto de la Etapa 2.

5 En conclusión, parece ser que en condiciones ácidas (TFA) el alcohol se degrada conduciendo a varias impurezas en la ventana de 25-28 minutos de tiempo de elución (HPLC). Algo de éster-cetona y Producto de la Etapa 2 puede detectarse también dependiendo de las condiciones. La tasa de degradación aumenta con la temperatura creciente y el aumento de la cantidad de TFA en la mixtura.

#### 10 B. Alcohol Bruto Aislado como Solución neutra en Diclorometano

A 0°C, no se observaba cambio alguno en el perfil de HPLC después de varias horas de agitación.

15 A la temperatura ambiente, después de 16 horas, la impureza principal era éster-cetona (11%), pero no se observaba cantidad alguna de Producto de la Etapa 2. Se observaron cantidades muy pequeñas de impurezas de elución tardía (< 0,5% de cada una), pero resulta interesante que el pico de la quinolina-carboxaldehído remanente había desaparecido. La repetición de esta prueba con algo de TES o en atmósfera de nitrógeno dio el mismo resultado.

20 A temperatura superior (70°C) la degradación era mucho más rápida, conduciendo al éster-cetona (44% después de 20 horas) y el Producto de la Etapa 2 (26%). La presencia tanto de éster-cetona como de Producto de la Etapa 2 sugiere que en algunas condiciones se produce una desproporcionación del alcohol.

#### 25 C. Alcohol Puro en Condiciones Neutras

A la temperatura ambiente, en 10 volúmenes de cloruro de metileno, se observaba 0,1% de aumento del contenido de éster-cetona, después de 16 horas de agitación. En condiciones de reflujo (45°C), la HPLC exhibía un aumento de aproximadamente 1% del contenido de éster-cetona después de 18 horas. En ambos casos, no se detectaba ninguna otra impureza.

30 En conclusión, parece ser que en condiciones ácidas (TFA), el alcohol se degrada conduciendo a varias impurezas en la ventana de 25-28 minutos de tiempo de elución (HPLC). Puede detectarse también algo de éster-cetona y Producto de la Etapa 2 dependiendo de las condiciones. La tasa de degradación aumenta con la temperatura creciente y el aumento de la cantidad de TFA en la mixtura. La solubilidad del alcohol podría jugar también cierto papel en la cinética de degradación. A 0°C con una cantidad baja de TFA, se obtiene una suspensión, mientras que con más TFA y/o temperatura más alta, la mixtura es una solución y el alcohol está más disponible para reaccionar.

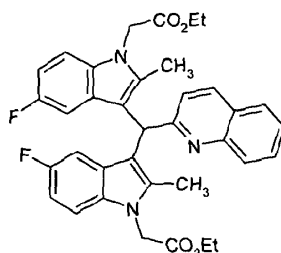
35 Siguiendo estas observaciones, se llegó a la conclusión de que la modificación del proceso descrito en WO 2005/044260 podría ser deseable a fin de evitar un tiempo de agitación excesivamente largo del alcohol en condiciones ácidas a la temperatura ambiente. Por esta razón, se testaron ciertas variaciones del proceso.

40 Ejemplo 2 - Investigación de Procesos Alternativos para la Preparación de Éster Etilico del Ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético

#### 45 A. Carga de una Mixtura de Indol-Acetato y Quinolina-Carboxaldehído en TFA/TES

Esta modificación del proceso está basada en datos de la bibliografía (Tef. Lett., 34, 1529 (1993)). Conforme a esta publicación, los derivados de indol y el aldehído se mezclan y se cargan en una columna fría de TFA-TES. Dado que los inventores saben que a baja temperatura la reducción del alcohol con TES es muy lenta, se intentó realizar la adición en cloruro de metileno a reflujo.

50 El rendimiento y la pureza del producto de reacción de este enfoque eran deficientes. La impureza principal era el compuesto bis-indolilo de estructura:



55 (identificación por LC-MS) resultante de la reacción del alcohol intermedio con el indol-acetato. Existe un precedente en la bibliografía para este comportamiento (v.g. véase A. Mahade\_an et al./Tetrahedron Letters 44 (2003) 4589-4591). Además de la impureza bis-indolilo, había también una cantidad significativa de impurezas de elución tardía y

por consiguiente no se continuó esta modificación. La ejecución de la reacción a 0°C no mejora el perfil sino que conduce a un tiempo de reacción muy largo.

#### B. Adición de la Suspensión de Alcohol a la Mixtura de Reducción

La sal del alcohol (preparada como se describe en el Ejemplo 1) se transfirió a la mixtura de reducción (TFA/TES en DCM). Se realizaron varias pruebas a fin de determinar la temperatura de reducción óptima y el flujo de transferencia para limitar la acumulación de alcohol en la mixtura de reducción. Los experimentos demostraron que la mixtura de reducción debería mantenerse a reflujo de DCM y el tiempo de transferencia no debería ser inferior a 6 horas.

En estas condiciones, la acumulación de alcohol en la mixtura de reducción era baja (menos de 5% de área) de tal modo que se limitaba la formación de las impurezas. El perfil de HPLC exhibía más de 90% de Producto de la Etapa 2. Sin embargo, el inconveniente de este procedimiento era la transferencia lenta y regulada por el flujo de una suspensión. Además, aun cuando se encontró que el alcohol era muy estable en estas condiciones, las impurezas generadas en condiciones ácidas eran más difíciles de separar que las generadas en condiciones neutras.

Por ello se decidió aislar el alcohol libre como solución en DCM.

#### C. Transferencia del Alcohol como una Solución en la Mixtura de Reducción

Después de la preparación del alcohol intermedio, un tratamiento acuoso (neutralización con hidróxido de potasio seguida por lavado acuoso de la fase orgánica) conducía a una solución del alcohol en DCM. Esta solución, que se mantuvo a 0°C, se transfirió luego a la mixtura de reducción (TES/TFA a la temperatura de reflujo de DCM). Como se ha descrito anteriormente, esta transferencia era lenta a fin de evitar la acumulación del alcohol. La solución no se secó, dado que el alcohol no es estable a temperatura elevada incluso en condiciones neutras. La pureza química al final de la reducción era muy similar comparada con la obtenida anteriormente en B.

#### D. Reacción con un Alcohol Aislado

Sorprendentemente, el alcohol puro aislado (III) experimentaba una reducción muy rápida (2 horas) al Producto (I) a la temperatura ambiente. La pureza química de la mixtura de reacción era también muy alta (> 98%).

Los ejemplos que siguen se refieren a un protocolo experimental a escala de laboratorio, pero se realizaron en mayor escala.

#### Ejemplo 3 - Preparación de acetato de 5-fluoro-2-metil-indol-N-etilo (Etapa 1)

##### Protocolo Experimental

En una mixtura de reacción de 1,0 kg de 5-fluoro-2-metil-indol (1,0 eq, 6,70 moles) y 0,99 kg de carbonato de cesio (3,02 moles - 0,45 eq.) con 9 L de acetonitrilo se añade a 20-25°C durante ~ 12 horas una solución de 1,34 kg de bromoacetato de etilo (8,04 moles - 1,2 eq.) en 1 L de acetonitrilo. Se añaden dos cargas adicionales de 0,99 kg de carbonato de cesio cada una después de 4 horas y después de 8 horas de reacción (3,02 moles - 0,45 eq.). Se añade una carga final de 0,33 kg de carbonato de cesio (1,01 moles - 0,15 eq.) y se añaden 0,056 kg de bromoacetato de etilo (0,335 moles - 0,15 eq.) después de 18 horas. La mixtura de reacción se mantiene en agitación a 20-25°C hasta que la reacción es sustancialmente completa. Se añaden 5 L de agua para disolver las sales inorgánicas. Se mantiene la agitación a 20-25°C hasta disolución completa de la sal inorgánica, y después de ello se deja sedimentar la mixtura de reacción. La fase orgánica se concentra a 3 L. Se añade tolueno (5 L) y la mixtura se concentra luego a 3 L. se añade tolueno (5 L) a la mixtura de reacción, la cual se lava luego con agua (3 L) para eliminar las sales residuales y se concentra a 3 L a vacío. Rendimiento esperado: 1,3-1,5 kg (90 ± 5%).

##### Método de Aumento de Escala

El modelo anterior se llevó a cabo con un tamaño de lote de 234 kg de 5-fluoro-2-metil-indol. La cantidad de éster etílico del ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético recuperada fue 337 kg, un rendimiento de 91,3%, que se compara favorablemente con el rendimiento esperado de 90 ± 5%.

#### Ejemplo 4 - Preparación de éster etílico del ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético (Etapa de Proceso 2)

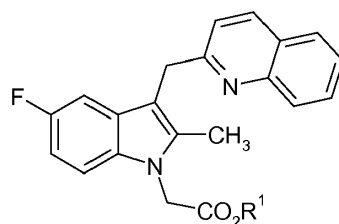
##### Protocolo Experimental

Se añaden 1,00 kg de éster etílico del ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético en 1,83 kg de tolueno a 0,73 kg de quinolina-carboxaldehído (1,10 equivalentes) y 6,0 L de cloruro de metileno. La solución obtenida se enfría a una temperatura inferior a 5°C y se añaden 0,97 kg de TFA (2 equivalentes) durante aproximadamente 2 horas. Una vez que la reacción es sustancialmente completa, la suspensión obtenida se neutraliza a pH = 6-8, manteniendo la

- temperatura por debajo de 5°C, por adición de una solución acuosa de KOH de aproximadamente 10% p/p. Después de sedimentación, la fase orgánica, mantenida a baja temperatura, se separa y se lava con 2,0 L de agua desionizada. La fase orgánica obtenida se añade durante aproximadamente 6 horas a una solución de 2,17 kg de trietilsilano (TES) (4,4 equivalentes) con 1,50 kg de ácido trifluoroacético (TFA) (3,1 equivalentes) en 2,0 L de DCM a reflujo.
- Después de lavado de la vasija con 1,0 L de DCM, la mezcla de reacción se mantiene a reflujo hasta reacción sustancialmente completa. La solución obtenida se enfría a 0-5°C y se añaden 5,0 L de agua desionizada (5,0 vol).
- Después de la sedimentación, la fase acuosa se lava con 1,0 L de DCM y el pH de los extractos orgánicos combinados se ajusta a 6-7 con una solución de KOH (10% p/p) a una temperatura de 0-5°C. Cuando se alcanza el pH deseado, se añade 1,0 L de una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25% p/p) y la mezcla bifásica obtenida se filtra a través de Celita. Después de lavado del equipo con 1,0 L de DCM, se deja sedimentar la mezcla y la fase acuosa se extrae con 2,0 L de DCM a 0-5°C. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 2 x 3,0 L de agua desionizada a 0-25°C.
- La fase orgánica se concentra a la presión atmosférica hasta un volumen residual de 3,5 L, manteniendo la temperatura por debajo de 80°C. Después de dilución con 3,5 L de etanol, la mezcla se concentra a la presión atmosférica hasta un volumen residual de 3,5 L, manteniendo la temperatura por debajo de 80°C. La reacción se diluye de nuevo con 3,5 L de etanol y la mezcla se concentra a la presión atmosférica hasta un volumen residual de 3,5 L, manteniendo la temperatura por debajo de 80°C.
- Después de confirmar que el contenido de tolueno no es mayor que 5% p/p, la mezcla se enfría a 0-5°C y se mantiene luego a esta temperatura durante 1 a 2 h. La mezcla se filtra luego y se lava 3 veces con 2,0 L de etanol (pre-enfriado a 0-5°C). Después de confirmar que el contenido de silano residual no es mayor que 1% p/p, el producto bruto se seca a 45°C a vacío.
- El producto bruto se disuelve en 12 L de etanol a reflujo, se clarifica por filtración a través de Celita a una temperatura no inferior a 65°C y el equipo se lava con 1,0 L de etanol a reflujo (1,0 vol). La solución obtenida se enfría a 60-65°C, se siembra y se mantiene durante 1 hora a esta temperatura. La mezcla se enfría a 0-5°C y se mantiene esta temperatura durante 2 horas. La suspensión obtenida se filtra y se lava con 2 x 1,0 L de etanol enfriado a 0-5°C, después de lo cual el producto se seca a vacío a 45°C.
- El peso del producto seco variaba entre operaciones desde 1,04 a 1,28 kg (65-80% de rendimiento).
- Método de Aumento de Escala
- El proceso arriba descrito se ha aumentado de escala hasta un tamaño de lote de 300 kg de éster etílico del ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético. El peso recuperado de éster etílico del ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético bruto era 359 kg. El rendimiento correspondiente es 74,8%.
- El producto se recristalizó en etanol (12 volúmenes) con filtración en caliente a través de Celita, a una temperatura no inferior a 65°C. El peso del producto recuperado era 334,4 kg - un rendimiento de 93,1% para el paso de recristalización. El rendimiento global para la alquilación reductora era por tanto 70%.
- Ejemplo 5 - Preparación del ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético (Etapa de proceso 3)
- El producto del Ejemplo 2 se hidrolizó para dar ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético utilizando un procedimiento similar al expuesto en WO 2005/044260, que era como sigue.
- A 0,598 kg de hidróxido de potasio acuoso al 50% (2 equivalentes w.r.t. de éster etílico del ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético) se añaden 9 L de agua purificada. Se añade a esta solución 1 kg de éster etílico del ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético (2,656 moles). La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se mantuvo hasta que se completó la reacción de hidrólisis del éster. La mezcla de reacción es homogénea (la solución es turbia) al final de la reacción.
- Después del tratamiento, el producto, ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético se aisló y se encontró que contenía impurezas en una cantidad de ≤ 1,5% de área en un cromatograma HPLC. El rendimiento para la Etapa 3 variaba entre aproximadamente 91 y 99,5%.
- El rendimiento global para las Etapas 1 a 3 del proceso era 56%, sustancialmente mayor que el obtenido utilizando los procesos previos de la Etapa 2.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I):

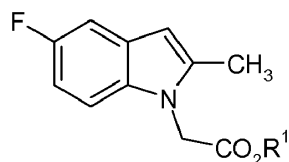


(I)

en el que R<sup>1</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o bencilo;

comprendiendo el proceso

- i. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

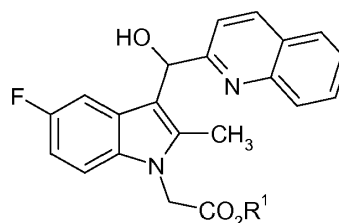


(II)

en el que R<sup>1</sup> es como se define para la fórmula (I);

con 2-quinolina-carboxaldehído en condiciones ácidas y a una temperatura de  $\leq 10^{\circ}\text{C}$ ;

para dar una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (III):



(III)

en el que R<sup>1</sup> es como se define para la fórmula (I);

ii. cuando la reacción del paso (i) es sustancialmente completa, tratar la sal de adición de ácido con una base para obtener el alcohol de la fórmula (III), mientras se mantiene la temperatura a  $\leq 10^{\circ}\text{C}$ ; y

iii. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un agente reductor para dar un compuesto de fórmula (I).

2. Un proceso conforme a la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, por ejemplo etilo.

3. Un proceso conforme a la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que la reacción del paso (i) se lleva a cabo en diclorometano; y/o en el que las condiciones ácidas en el paso (i) se proporcionan por ácido trifluoroacético (TFA).

4. Un proceso conforme a la reivindicación 3, en el que el TFA está presente en una cantidad de  $\geq 2$  moles de ácido por mol de compuesto de fórmula (II).

5. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la reacción del paso (i) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0-5°C.

6. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la ratio molar de 2-quinolina-carboxaldehído a compuesto de fórmula (II) es aproximadamente 1,1:1.

5 7. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el paso (ii) incluye la eliminación de impurezas del compuesto de fórmula (III).

8. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que, en el paso (ii), el compuesto de fórmula (III) se obtiene a partir de su sal de adición de ácido por neutralización de la mezcla de reacción con una base; y que comprende además opcionalmente la eliminación de impurezas por lavado de la mezcla de reacción con agua o un disolvente acuoso antes y/o después de neutralización de la mezcla de reacción; o en el que el paso (ii) comprende eliminar el producto sal de ácido del paso (i) de la mezcla de reacción cuando la reacción del paso (i) es sustancialmente completa; y tratar la sal de ácido aislada con una base para dar el alcohol libre de fórmula general (III).

10

15 9. Un proceso conforme a la reivindicación 8, en el que la base es hidróxido de sodio o potasio acuoso.

10. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en el paso (iii), la reducción se lleva a cabo utilizando trietil-silano.

20 11. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye además el paso adicional de:

(iv) aislamiento y purificación del compuesto de fórmula (I); y que incluye opcionalmente además el paso adicional de:

25

(v) conversión del compuesto de fórmula (I) en ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético, comprendiendo el proceso la hidrólisis del compuesto de fórmula (I).

30 12. Un proceso conforme a la reivindicación 11, en el que la hidrólisis es hidrólisis básica.

13. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además, antes del paso (i), la preparación de un compuesto de fórmula (II) por un proceso que comprende:

hacer reaccionar 5-fluoro-2-metil-indol con un compuesto de la fórmula (IV):

35



en la que X es un grupo lábil, por ejemplo un grupo halo tal como bromo y R<sup>1</sup> es como se define para la fórmula (I).

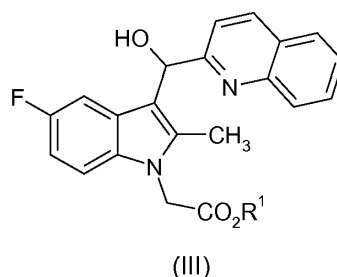
40 14. Un proceso conforme a la reivindicación 13, en el que la reacción tiene lugar en presencia de carbonato de cesio en acetonitrilo; y/o

en el que la cantidad de disolvente es aproximadamente 10 volúmenes de disolvente por gramo de 5-fluoro-2-metil-indol; y/o

45

en el que el proceso comprende además el aislamiento y la purificación del compuesto de fórmula (II) antes del paso (i).

50 15. Un compuesto aislado y purificado de fórmula (III):



en el que R<sup>1</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o bencilo.