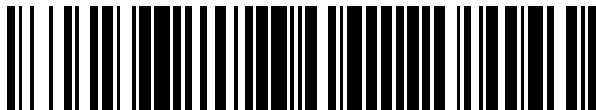


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 660 467**

(51) Int. Cl.:
C07D 209/18 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2014 PCT/GB2014/053686**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15092372**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2014 E 14814989 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 3083557**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de ésteres de ácido (indol-1-il)-acético sustituidos en posición 3**

(30) Prioridad:

17.12.2013 GB 201322273

(73) Titular/es:

ATOPIX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
Milton Park Innovation Center 99 Milton Park
Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY, GB

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.03.2018

(72) Inventor/es:

TONNEL, JAQUES;
BLANCHET, SYLVIE y
DEWAELE, GUILLAUME LÉONARD PIERRE

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 660 467 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de ésteres de ácido (indol-1-il)-acético sustituidos en posición 3

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ésteres de ácido (5-halo-2-metil-indol-1-il)-acético sustituidos en la posición 3 con un grupo -CH₂-arilo y, en particular, a un procedimiento de alto rendimiento que resulta adecuado para la utilización a escala industrial.

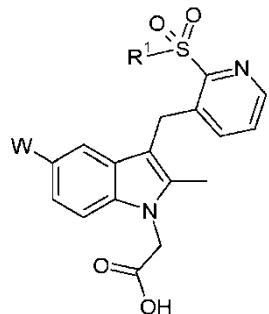
10 El documento nº WO2005/044260 se refiere a compuestos que son antagonistas de CRTH2 y que, por lo tanto, resultan útiles en el tratamiento de enfermedades y condiciones mediadas por la actividad de PGD2 en el receptor de CRTH2. Se describen compuestos similares en los documentos nº WO2006/095183, nº WO2008/012511 y nº WO2009/090414. La totalidad de los compuestos exemplificados en dichos documentos son derivados de ácido 5-halo-2-metil-indol-1-acético con un sustituyente -CH₂-arilo en la posición 3. Se han llevado a cabo varios estudios de estos compuestos, incluyendo ensayos clínicos con seres humanos, que han demostrado que resultan eficaces en el tratamiento de la rinitis alérgica y del asma, especialmente el asma eosinofílica y el asma atópica.

15 Los derivados del ácido indolacético descritos en los documentos nº WO2005/044260, nº WO2006/095183, nº WO2008/012511 y nº WO2009/090414 pueden obtenerse mediante hidrólisis de los ésteres de alquilo o bencilo equivalentes y dichos ésteres también resultan útiles como profármacos de los compuestos de ácido indolacético.

20 20 Según el Ejemplo 1 del documento nº WO2005/044260, el ácido {3-[1-(4-clorofenil)-ethyl]-5-fluoro-2-metil-indol-1-il}-acético se preparó mediante las etapas siguientes:

25 i. se hicieron reaccionar entre sí etiléster de ácido (5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético y 4-acetilclorobenceno en presencia de ácido trifluoroacético y trietilsilano en el solvente 1,2-dicloroetano, proporcionando etil-éster de ácido {3-[1-(4-clorofenil)-ethyl]-5-fluoro-2-metilindol-1-il}-acético,
ii. el éster se hidrolizó utilizando hidróxido de litio en un solvente mixto de tetrahidrofurano y agua, proporcionando el producto.

30 30 Se utilizaron procedimientos similares en los documentos nº WO2006/095183 y nº WO2008/012511. El documento nº WO2009/090414 se refiere a compuestos de fórmula general:



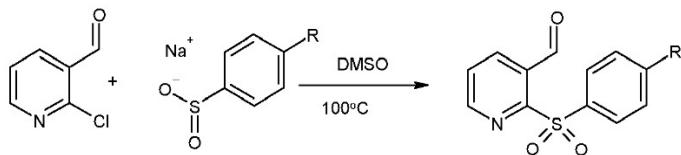
35 35 en la que:

W es cloro o flúor,
R¹ es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, -CN, alquilo C₁-C₆, -SOR³, -SO₂R³, -SO₂N(R²)₂, -N(R²)₂, -NR²C(O)R³, -CO₂R², -CONR²R³, -NO₂, -OR², -SR², -O(CH₂)_pO(CH₂)_qOR² en los que R² es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo,
40 cada R³ es, independientemente, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo,
p y q son, cada uno independientemente, un número entero entre 1 y 3.

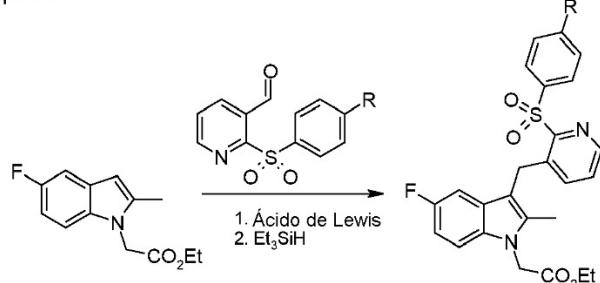
45 45 El procedimiento descrito en el documento nº WO2009/090414 para la síntesis de dichos compuestos se indica en el Esquema 1, a continuación, en el que R puede ser hidrógeno, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, -SOR³, -SO₂R³, -SO₂N(R²)₂, -N(R²)₂, -NR²C(O)R³, -CO₂R², -CONR²R³, -NO₂, -OR², -SR², -O(CH₂)_pOR² y -O(CH₂)_pO(CH₂)_qOR², en la que R² y R³ son tal como se define para la estructura mostrada posteriormente. En particular, el documento describe la síntesis de compuestos en los que R es H (Ejemplo 1), F (Ejemplo 2) o Cl (Ejemplo 3).

Esquema 1

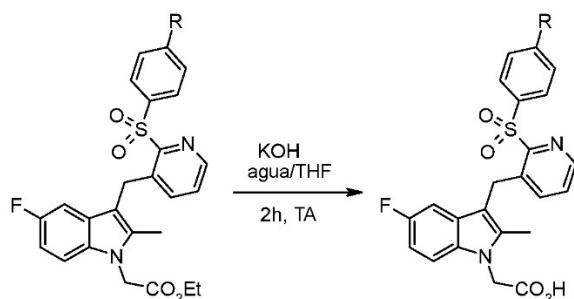
Etapa 1



Etapa 2

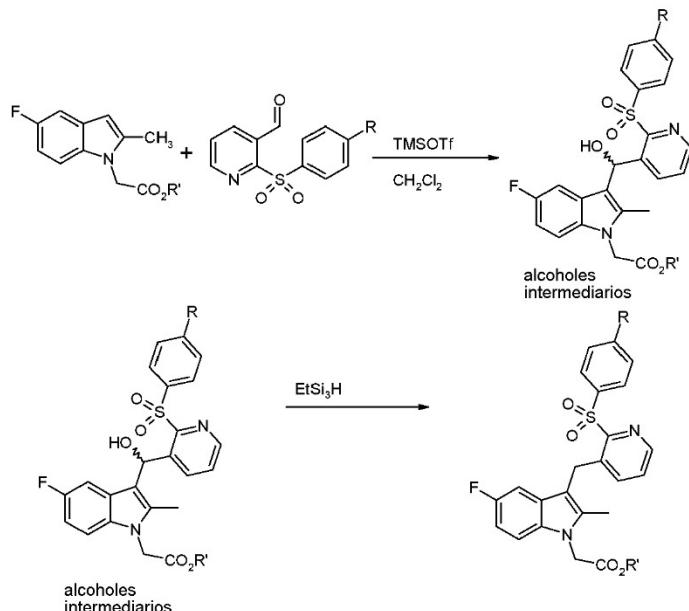


Etapa 3



- 5 La ruta mostrada en el Esquema 1 es esencialmente la misma que la ruta utilizada para preparar los compuestos de los documentos nº WO2005/044260, nº WO2006/095182 y nº WO2008/012511. Tal como puede observarse a partir del Esquema 1, el procedimiento presenta tres etapas y, en todos los casos, la Etapa 2 ha demostrado ser particularmente problemática.
- 10 En los documentos nº WO2005/044260, nº WO2006/095183 y nº WO2008/012511, se llevó a cabo la Etapa 2 en un solo paso mediante la adición de ácido trifluoroacético a una solución del aldehído, el éster de indol y el trietilsilano. Sin embargo, aunque dicho procedimiento resultaba adecuado para la preparación a escala de laboratorio de los compuestos, se ha demostrado que resulta inadecuado para la utilización a escala industrial debido a la inestabilidad de alcoholes intermedios generados durante la Etapa 2. Además, dicho procedimiento ha demostrado ser completamente inadecuado para la producción de los compuestos indicados en el documento nº WO2009/090414 debido a que la mayoría de los productos obtenidos en cada caso era un producto bisindolilo que aparece por la alquilación adicional de un intermediario alcohol del procedimiento de la Etapa 2.
- 15 Por lo tanto, se adaptó el procedimiento de la Etapa 2 y el procedimiento descrito en el documento nº WO2009/090414 difiere del descrito en los documentos anteriores en que el ácido de Lewis utilizado era trimetilsililtrifluorometanosulfonato (TMSOTf) y no ácido trifluoroacético. El procedimiento de la Etapa 2 descrito en el documento nº WO2009/090414 se ilustra en mayor detalle en el Esquema 2, en el que R es tal como se ha definido anteriormente en el Esquema 1 y R es alquilo C₁-C₆ o bencilo.
- 20

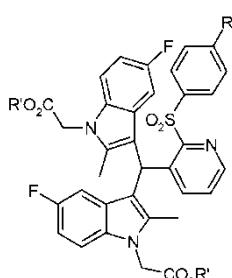
Esquema 2 - Etapa 2 del procedimiento del Esquema 1



Dicho procedimiento ha sido utilizado con éxito a escala de laboratorio para producir los compuestos descritos en el documento nº WO2009/090414. Sin embargo, los intentos de escalado ascendente del procedimiento han tenido menos éxito.

5

Respecto a los procedimientos con otros ácidos de Lewis, el procedimiento presentado en el Esquema 2 tiende a dar lugar a una impureza bisindolilo de fórmula:



10

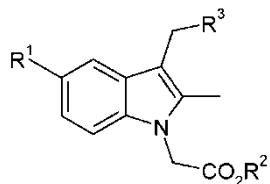
en la que R es tal como se define en el Esquema 1 y R' es alquilo C₁-C₆ o bencilo.

Los autores del documento nº WO2009/090414 han podido minimizar las cantidades dicha impureza mediante la utilización de un tratamiento acuoso y llevando a cabo la reacción a una dilución muy alta. Sin embargo, dichas soluciones no resultan apropiadas para un procedimiento a escala industrial. En particular, la proporción de materia prima a solvente utilizada en el procedimiento descrito en el documento nº WO2009/090414 es de aproximadamente 1:50 p/v y las diluciones de este orden sencillamente son inviables a una escala industrial.

Al intentar los inventores llevar a cabo la reacción a una concentración más aceptable industrialmente, de entre aproximadamente 1:10 y 1:15 p/v, se encontró que el alcohol intermedio precipitaba en forma de un material gomoso que se aglomeraba sobre la pala agitadora y que podía conducir a daños en los equipos a escalas mayores. A la dilución más alta utilizada en el documento nº WO2009/090414, el intermediario alcohol insoluble todavía se encontraba presente pero no se aglomeraba sobre el agitador.

Por lo tanto, los inventores intentaron llevar a cabo la reacción de la Etapa 2 a concentraciones de entre aproximadamente 1:10 y 1:15 p/v utilizando varios ácidos de Lewis diferentes, entre ellos el ácido trifluoroacético, el ácido trifluorometanosulfónico, el trifluoruro de boro, el tricloruro de aluminio y el dibromuro de cinc. Sin embargo, la totalidad de dichos ácidos de Lewis dio lugar a un nivel inaceptablemente elevado de la impureza bisindolilo indicada anteriormente o a un aglomerado gomoso del alcohol intermedio similar al obtenido con TMSOTf. Sin embargo, inesperadamente los inventores han encontrado que, al contrario que todos los demás ácidos de Lewis sometidos a ensayo, el tetracloruro de titanio (TiCl_4) proporcionó resultados aceptables en la etapa de alquilación reductora.

Por lo tanto, en un primer aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):

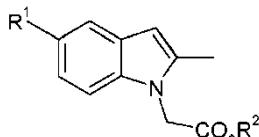


(I)

- 5 en la que R¹ es flúor, cloro o bromo,
R² es alquilo C₁-C₆ o bencilo y
R³ es arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, CN, R⁴, COR⁴, CH₂R⁴, OR⁴, SR⁴, SO₂R⁴ o SO₂YR⁴,
- 10 R⁴ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclico, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆ o O(alquilo C₁-C₆), y
Y es NH o una cadena alquileno C₁-C₄ lineal o ramificada,

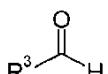
15 donde el procedimiento comprende:

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



(II)

- 20 en la que R¹ y R² son tal como se define para la fórmula general (I),
con un compuesto de fórmula general (III):



(III)

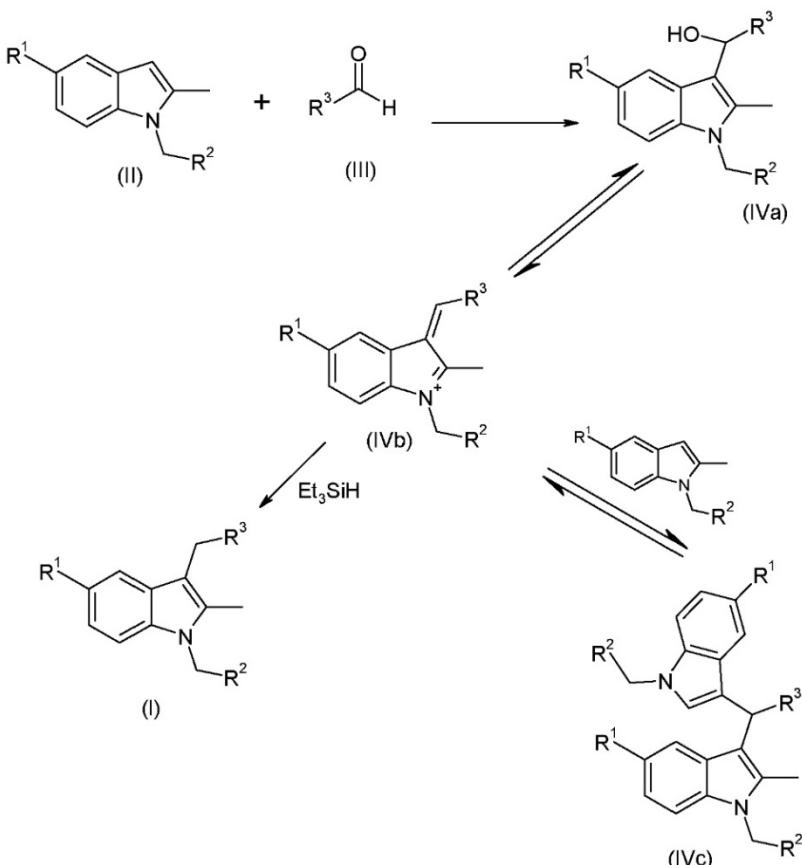
- 25 en la que R³ es tal como se define para la fórmula general (I),
en un solvente adecuado y en presencia de tetracloruro de titanio, en el que la proporción del compuesto de fórmula general (II) a solvente es de entre 1:8 y 1:20 en peso/volumen, y
30 ii. hacer reaccionar el producto de la etapa (i) con un agente reductor, proporcionando un compuesto de fórmula general (I).

Los inventores han encontrado que al llevar a cabo la reacción utilizando TiCl₄ como ácido de Lewis, el producto de la etapa (i) precipita en forma de un sólido pero forma una suspensión y no una goma y, por lo tanto, no se aglomera sobre el agitador, aunque la cantidad de solvente utilizada es significativamente inferior que para los procedimientos que utilizan ácido trifluoroacético o triflato de trimetilsililo. Además, la cantidad de la impureza bisindolilo que se produce por la reacción de una molécula adicional del compuesto de fórmula general (II) con el producto de la etapa (i) se mantiene en un nivel aceptable. Estos resultados eran inesperados, ya que diferían de los resultados con los demás ácidos de Lewis sometidos a ensayo.

40 Los inventores han intentado entender los motivos para el éxito del TiCl₄ como ácido de Lewis para este procedimiento mediante la consideración más completa de la reacción del compuesto de fórmula general (II) con el compuesto de fórmula general (III).

45 En el pasado, al llevar a cabo la reacción utilizando un ácido prótico, tal como ácido trifluoroacético, se ha sugerido que transcurre mediante la reacción mostrada en el Esquema 3.

Esquema 3



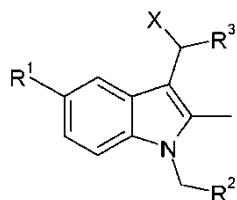
Tal como se ha explicado anteriormente, el compuesto bisindolilo (IVc) ha demostrado ser un producto importante con la mayoría de ácidos de Lewis, aunque las proporciones de compuestos de fórmula (I) y (IVc) varían dependiendo del compuesto diana particular de fórmula general (I).

Tal como se muestra en el Esquema 3, el compuesto de fórmula general (II) reacciona con el compuesto de fórmula general (III) en presencia de un ácido de Lewis, proporcionando un alcohol intermedio de fórmula general (IVa). El alcohol intermedio se encuentra en equilibrio con el intermediario de fórmula general (IVb), que puede reaccionar con un agente reductor, proporcionando el compuesto de fórmula general (I) o, alternativamente, puede reaccionar con una molécula adicional del compuesto de fórmula general (II), proporcionando un compuesto bisindolilo de fórmula general (IVc).

El compuesto bisindolilo de fórmula general (IVc) se encuentra en equilibrio con el intermediario de fórmula general (IVb) y, por lo tanto, ha demostrado posible en algunos casos, por ejemplo, utilizar un ácido de Lewis no prótico, tal como TMSOTf, para convertir el compuesto bisindolilo en los intermediarios de fórmula general (IVb) y (IVa) y la materia prima de fórmula (II) mediante la adición de una cantidad reducida de agua, por ejemplo aproximadamente 1 equivalente, al final de la reducción.

Inesperadamente, sin embargo, al utilizar TiCl_4 como el ácido de Lewis, no resulta necesario añadir agua para eliminar el producto bisindolilo y los inventores, por lo tanto, han conjecturado que la reacción puede transcurrir mediante diferentes intermediarios en lugar de o adicionalmente a los intermediarios de fórmula general (IVa) y (IVb), resultando posiblemente de la adición de Cl^- y no de OH^- . De esta manera, algunos intermediarios posibles pueden presentar la estructura:

25



en la que X puede ser, por ejemplo, Cl o un grupo a base de titanio.

El producto de la etapa (i) del procedimiento de la invención no resulta claro pero resulta posible que la presencia de intermediarios alternativos sea el motivo de que el producto de la etapa (i) forme una suspensión y no se aglomere sobre el agitador, tal como otros ácidos de Lewis. Sin embargo, ésta es sólo una teoría y la eficacia del procedimiento de la invención no es dependiente de que sea correcta.

- 5 En la presente memoria, "alquilo C₁-C₆" se refiere a una cadena hidrocarburo satura de cadena lineal o ramificada con uno a seis átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más grupos cicloalquilo C₃-C₇. Entre los ejemplos se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, n-hexilo, metilenciclopropilo, metilenciclobutilo y metilenciclopentilo.
- 10 Las expresiones "alquilo C₁-C₄" y "alquilo C₁-C₁₈" presentan significados similares, excepto en que contienen entre uno y cuatro, y entre uno y dieciocho átomos de carbono, respectivamente.
El término cicloalquilo C₃-C₇ se refiere a un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 elementos. Entre los ejemplos de dichos grupos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 15 La expresión "alquileno C₁-C₄" en el contexto de la presente memoria se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada disustituido que presenta uno a cuatro átomos de carbono.
- 20 En la presente memoria, "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.
- 25 El término "arilo" en el contexto de la presente memoria se refiere a un sistema de anillos aromáticos con 5 a 14 átomos de carbono anular y que contiene hasta tres anillos. Son ejemplos de grupos arilo, benceno y naftaleno.
- 30 El término "heteroarilo" en el contexto de la memoria se refiere a un sistema de anillos con carácter aromático con 5 a 14 átomos anulares, por lo menos uno de los cuales es un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, y que contiene hasta tres anillos. En el caso de que un grupo heteroarilo contenga más de un anillo, no todos los anillos deben ser de carácter totalmente aromático. Los anillos que no son totalmente aromáticos pueden sustituirse con uno o más grupos oxo. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen pirrol, tiofeno, tiazol, piridina, pirimidina, indol, benzofurano, bencimidazol, tetrahidroquinolina, indolina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, imidazo[1,2-a]piridina o pirazolo[1,5-a]piridina.
- 35 El término "heterociclico" en el contexto de la memoria se refiere a un sistema de anillos saturados con 4 a 8 átomos anulares, por lo menos uno de los cuales es un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S y que puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos oxo. Entre los ejemplos de grupos heterociclico se incluyen azetidinilo, piperidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dioxanilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1λ₆-tiomorfolinilo, morfolinilo, pirrolilo, piperizinilo, azepanilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo y azocanilo.
- 40 En el caso de que se encuentre presente un centro quiral u otra forma de centro isomérico en un compuesto de la presente invención, se pretende que todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros, se encuentren cubiertas en la presente memoria. Los compuestos de la invención que contienen un centro quiral pueden utilizarse como mezcla racémica, una mezcla enantioméricamente enriquecida, o la mezcla racémica puede separarse utilizando técnicas bien conocidas y puede utilizarse un enantiómero individual por sí solo.
- 45 Los compuestos adecuados que pueden prepararse mediante el procedimiento de la invención son aquellos en los que, independientemente o en cualquier combinación:
- 50 R¹ es flúor,
R² es alquilo C₁-C₄ y
R³ es quinolina, quinoxalina, isoquinolina, tiazol, fenilo, naftaleno, tiofeno, pirrol o piridina, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente tal como se ha indicado anteriormente.
- Más convenientemente, R² es metilo o etilo, especialmente etilo.
- 55 Entre los grupos R³ típicos se incluye quinolina, fenilo, naftaleno, tiofeno, pirrol o piridina sustituido opcionalmente.
En el caso de que R³ sea quinolina o isoquinolina, convenientemente se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes halo, especialmente flúor.
- 60 En el caso de que R³ sea fenilo, naftaleno, tiofeno, pirrol o piridina, puede presentar opcionalmente uno o más sustituyentes, incluyendo los sustituyentes particularmente adecuados, OR⁴, SO₂R⁴ o SO₂YR⁴, en los que R⁴ e Y son tal como se ha definido anteriormente.
- Típicamente, en este caso, R⁴ es alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo de 4 a 6 elementos, un grupo heterociclico de 5 o 6 elementos o fenilo, cualquiera de los cuales puede sustituirse tal como se ha definido anteriormente.

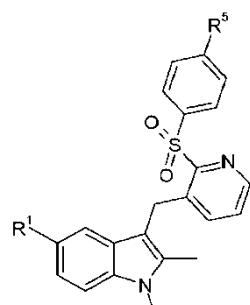
En el caso de que R³ sea piridilo, más convenientemente es una fracción 3-piridilo.

En compuestos más activos, Y, en caso de hallarse presente, es una fracción CH₂.

5 En el caso de que R³ se sustituya con SO₂R⁴ o SO₂YR⁴, el grupo R⁴ generalmente se encuentra no sustituido o se encuentra sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre metilo y halo, en particular cloro o flúor.

10 En el caso de que R³ se sustituya con OR⁴, el grupo R⁴ puede encontrarse no sustituido o puede encontrarse sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, ciano, alquilo C₁-C₄ y O(alquilo C₁-C₄).

10 El procedimiento de la presente invención resulta particularmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula (Ia):



(Ia)

15 en la que R¹ y R² son tal como se ha definido anteriormente para la fórmula general (I), R⁵ es hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C₁-C₆, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁶)₂, -N(R⁶)₂, -NR⁶C(O)R⁷, -CO₂R⁶, -CONR⁶R⁷, -NO₂, -OR⁶, -SR⁶, -O(CH₂)_pOR⁶ y -O(CH₂)_pO(CH₂)_qOR⁶ en la que cada R⁶ es, independientemente, hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo,

20 cada R⁷ es, independientemente, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo, p y q son, cada uno independientemente, un número entero entre 1 y 3.

25 Los compuestos de fórmula general (Ia) han demostrado ser particularmente difíciles de producir. Los intentos de utilizar TFA no resultaron útiles sintéticamente y la utilización de TMSOTf requiere una dilución muy alta de la mezcla de reacción para proporcionar el producto deseado.

Los compuestos particularmente adecuados de fórmula (Ia) son aquellos en los que, independientemente o en combinación:

30 R¹ es flúor y
R² es alquilo C₁-C₄, más habitualmente metilo o etilo y especialmente etilo.

Convenientemente, en compuestos de fórmula (Ia), R⁵ es hidrógeno o halo, más convenientemente, hidrógeno, flúor o cloro.

35 Entre los compuestos de fórmula general (I) que pueden prepararse mediante el procedimiento de la invención se incluyen los ésteres de alquilo C₁-C₆ o bencílo de:

40 ácido {3-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-5-fluoro-2-metil-indol-1-il}-acético,
ácido {5-fluoro-2-metil-3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-indol-1-il}-acético,
ácido {3-[1-(4-terc-butil-fenil)-etil]-5-fluoro-2-metil-indol-1-il}-acético,
ácido {5-fluoro-3-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-etil]-2-metil-indol-1-il}-acético,
ácido [5-fluoro-2-metil-3-(1-naftalén-2-il-etil)-indol-1-il]-acético,
ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolín-2-ilmetil-indol-1-il)-acético,
45 ácido (5-fluoro-2-metil-3-naftalén-2-ilmetil-indol-1-il)-acético,
ácido [5-fluoro-3-(8-hidroxiquinolín-2-ilmetil)-2-metil-indol-1-il]-acético,
ácido [5-fluoro-2-metil-3-(quinoxalín-2-ilmetil)indol-1-il]-acético,
ácido [5-fluoro-3-(4-metoxi-bencíl)-2-metil-indol-1-il]-acético,
ácido [5-fluoro-2-metil-3-(1,3-tiazol-2-ilmetil)indol-1-il]-acético,
50 ácido [3-(4-cloro-bencíl)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il]-acético,
ácido [5-fluoro-2-metil-3-(4-trifluorometil-bencíl)-indol-1-il]-acético,
ácido [5-fluoro-2-metil-3-(4-terc-butil-bencíl)-indol-1-il]-acético,
ácido {5-fluoro-2-metil-3-[(4-fenilfenil)metil]indol-1-il}-acético,

5 ácido [5-fluoro-3-(4-metanosulfonil-bencil)-2-metil-indol-1-il]-acético,
 ácido {5-fluoro-3-[{(6-fluoroquinolín-2-il)metil}-2-metilindol-1-il]}-acético,
 ácido (2-metil-3-quinolín-2-ilmetil-indol-1-il)-acético,
 ácido (5-cloro-2-metil-3-quinolín-2-ilmetil-indol-1-il)-acético,
 ácido (3-{[1-(bencenosulfonil)pirrol-2-il]metil}-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-{[(1-[(4-metilbenceno)sulfonil]pirrol-2-il)metil]indol-1-il}]-acético,
 ácido [3-{[(1-[(2,4-difluorobenceno)sulfonil]pirrol-2-il)metil}-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido (3-{[(2-(bencenosulfonil)fenil)metil}-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido [3-{[(2-[(4-clorobenceno)sulfonil]fenil)metil}-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 10 ácido [5-fluoro-3-{[(2-[(4-fluorobenceno)sulfonil]fenil)metil]-2-metilindol-1-il}]-acético,
 ácido (3-{[(2-(bencenosulfonil)piridín-3-il)metil}-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-3-{[(2-[(4-fluorobenceno)sulfonil]piridín-3-il)metil]-2-metilindol-1-il}]-acético,
 ácido [3-{[(2-[(4-clorobenceno)sulfonil]piridín-3-il)metil}-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido 2-(3-(4-(bencilsulfonil)bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético,
 15 ácido 2-(3-(4-(4-clorobencilsulfonil)bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(3-(3-(bencilsulfonil)bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(5-fluoro-3-(3-(4-fluorobencilsulfonil)bencil)-2-metil-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(3-(2-(bencilsulfonil)bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético,
 20 ácido 2-(3-(4-(4-fluorobencilsulfonil)bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(3-(2-(ciclohexilsulfonil)bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(3-(2-(ciclopentilsulfonil)bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(3-(piperidín-1-ilsulfonil)bencil)-indol-1-il)-acético,
 25 ácido 2-(3-(4-(ciclohexilsulfonil)bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(3-(4-(ciclopentilsulfonil)bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(3-(2-(ciclobutilsulfonil)bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(3-(pirrolidín-1-ilsulfonil)bencil)-indol-1-il)-acético,
 30 ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(piperidín-1-ilsulfonil)bencil)-indol-1-il)-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(2-fenoxibencil)-indol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(2-(4-metoxifenoxy)bencil)-indol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(2-(4-metilfenoxy)bencil)-indol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(2-(2,4-diclorofenoxy)bencil)-indol-1-il]-acético,
 35 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(2-(4-fluorofenoxy)bencil)-indol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(2-(3,4-difluorofenoxy)bencil)-indol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(2-(4-cianofenoxy)bencil)-indol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(2-(4-clorofenoxy)bencil)-indol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(2-(2-cianofenoxy)bencil)-indol-1-il]-acético,
 40 ácido (5-fluoro-2-metil-3-{[(2-(4-metilfenoxy)piridín-3-il)metil]indol-1-il})-acético,
 ácido {5-fluoro-3-{[(3-metanosulfonilnaftalén-2-il)metil]-2-metilindol-1-il}}-acético,
 ácido {5-fluoro-3-{[(1-metanosulfonilnaftalén-2-il)metil]-2-metilindol-1-il}}-acético,
 ácido {5-fluoro-3-{[(6-metanosulfonilnaftalén-2-il)metil]-2-metilindol-1-il}}-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(quinolín-3-ilmetil)indol-1-il]-acético,
 45 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(quinoxalín-6-ilmetil)indol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(quinolín-7-ilmetil)indol-1-il]-acético,
 ácido {5-fluoro-3-{[(6-metanosulfonilquinolín-2-il)metil]-2-metilindol-1-il}}-acético,
 ácido {5-fluoro-3-{[(4-metanosulfonilquinolín-2-il)metil]-2-metilindol-1-il}}-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-{[pirazolo[1,5-a]piridín-3-ilmetil]indol-1-il})-acético,
 ácido (5-fluoro-3-{imidazo[1,2-a]piridín-2-ilmetil}-2-metilindol-1-il)-acético,
 50 ácido (5-fluoro-2-metil-3-{[(2-(metilsulfanil)fenil)metil]indol-1-il})-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-{[(3-(metilsulfanil)fenil)metil]indol-1-il})-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-{[(4-(etilsulfanil)fenil)metil]indol-1-il})-acético,
 ácido (3-{[(4-(etilsulfanil)fenil)metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il})-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-{[(4-(n-propilsulfanil)fenil)metil]indol-1-il})-acético,
 55 ácido (5-fluoro-2-metil-3-{[(4-(i-propilsulfanil)fenil)metil]indol-1-il})-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-{[(4-(t-butilsulfanil)fenil)metil]indol-1-il})-acético,
 ácido [3-{[(4-(ciclopropilmetil)sulfanil)fenil)metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il}]-acético,
 ácido {3-[(4,4-dimetil-2,3-dihidro-1-benzotiopirán-6-il)metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il}-acético,
 60 ácido (3-{[(2-(etanosulfonil)fenil)metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il})-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-{[(2-(propano-1-sulfonil)fenil)metil]indol-1-il})-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-{[(2-(propano-2-sulfonil)fenil)metil]indol-1-il})-acético,
 ácido (3-{[(2-(butano-1-sulfonil)fenil)metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il})-acético,
 ácido (3-{[(2-(butano-2-sulfonil)fenil)metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il})-acético,
 65 ácido (5-fluoro-2-metil-3-{[(2-(2-metilpropano-2-sulfonil)fenil)metil]indol-1-il})-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-{[(2-(pentano-1-sulfonil)fenil)metil]indol-1-il})-acético,

ácido (3-[2-(ciclopropilmetano)sulfonilfenil]metil)-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-[2-(propilsulfamoil)fenil]metil]indol-1-il)-acético,
 ácido (3-[2-(butilsulfamoil)fenil]metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-[3-(propilsulfamoil)fenil]metil]indol-1-il)-acético,
 5 ácido (3-[3-(butilsulfamoil)fenil]metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-[4-(trifluorometano)sulfonilfenil]metil]indol-1-il)-acético,
 ácido (3-[4-(etanosulfoni)fenil]metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-[4-(propano-1-sulfoni)fenil]metil]indol-1-il)-acético,
 10 ácido (5-fluoro-2-metil-3-[4-(propano-2-sulfoni)fenil]metil]indol-1-il)-acético,
 ácido (3-[4-(butano-1-sulfoni)fenil]metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-[4-(2-metilpropano-2-sulfoni)fenil]metil]indol-1-il)-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-[4-(pentano-1-sulfoni)fenil]metil]indol-1-il)-acético,
 15 ácido (5-fluoro-2-metil-3-[4-(pentano-3-sulfoni)fenil]metil]indol-1-il)-acético,
 ácido [3-{[4-((ciclopropilmetil)sulfoni)fenil]metil}-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-[4-(propilsulfamoil)fenil]metil]indol-1-il)-acético,
 ácido (3-[4-(butilsulfamoil)fenil]metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]indol-1-il)-acético,
 20 ácido (5-fluoro-3-[4-metanosulfoni-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido (5-fluoro-3-[4-metanosulfoni-3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido {5-fluoro-3-[5-metanosulfonyltiofén-2-il]metil]-2-metilindol-1-il}-acético,
 ácido {3-[4,4-dimetil-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1 λ^6 -benzotiopirán-6-il]metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il}-acético,
 ácido [3-{1-[(4-clorobenceno)sulfoni]pirrol-2-il}metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 25 ácido [5-fluoro-3-{1-[(4-fluorobenceno)sulfoni]pirrol-2-il}metil]-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-3-{1-[(4-metoxibenceno)sulfoni]pirrol-2-il}metil]-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido {3-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfoni)pirrol-2-il]metil]-5-fluoro-2-metil-indol-1-il}-acético,
 ácido [5-fluoro-3-{1-[(4-metanosulfoni)benceno)sulfoni]pirrol-2-il}metil]-2-metilindol-1-il]-acético,
 30 ácido {5-fluoro-2-metil-3-[2-(fenilfenil)metil]indol-1-il}-acético,
 ácido (3-{1-(bencenosulfoni)indol-2-il}metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido (3-[2-(4-clorofenil)fenil]metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-[2-(4-metilfenil)fenil]metil]indol-1-il)-acético,
 35 ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-fenoxifenil]metil]indol-1-il}-acético,
 ácido [5-fluoro-3-{4-[(4-fluorofenil)carbonil]-1-metilpirrol-2-il}metil]-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido {5-fluoro-2-metil-3-[6-{3-(trifluorometil)fenil}metil]piridín-3-il}metil]indol-1-il]-acético,
 ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-fenoxitiofén-2-il]metil]indol-1-il}-acético,
 40 ácido (3-{[2-(bencenosulfoni)-1,3-tiazol-5-il]metil}-5-fluoro-2-metil]indol-1-il)-acético,
 ácido {3-[(1-bencilpirazol-4-il)metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il}-acético,
 ácido (3-{[5-(4-clorofenoxy)-1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]metil}-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido [3-{[5-(4-clorobenceno)sulfoni]furan-2-il}metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 45 Entre los ésteres de etilo de los compuestos anteriormente indicados resultan particularmente adecuados para la preparación mediante dicho procedimiento.

Entre los compuestos listados anteriormente, el procedimiento resulta particularmente adecuado para la preparación de ésteres de los compuestos de fórmula general (Ia), es decir, los alquil C₁-C₆ y bencil ésteres de:

ácido (3-[2-(bencenosulfoni)piridín-3-il]metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido [5-fluoro-3-[2-(4-fluorobenceno)sulfoni]piridín-3-il]metil]-2-metilindol-1-il]-acético,
 50 ácido [3-{2-(4-clorobenceno)sulfoni]piridín-3-il}metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 y en particular los etil-ésteres de dichos compuestos.

Entre los solventes adecuados para el procedimiento se incluyen, en particular solventes halogenados, por ejemplo solventes clorados, tales como cloroformo, 1,2-dicloroetano y especialmente diclorometano.

La proporción del compuesto de fórmula general (II) a solvente es más convenientemente de entre 1:10 y 1:15, por ejemplo de entre 1:10 y 1:12 y típicamente de aproximadamente 1:12 peso/volumen.

La proporción de solventes se refiere a la cantidad total de solvente utilizada en la etapa (i) e incluye, por ejemplo, cualquier solvente al que se añada tetracloruro de titanio, cualquier solvente en el que se disuelvan los compuestos de fórmula general (II) y fórmula general (III) y cualquier solvente añadido al recipiente de reacción para el lavado o dilución adicional. Además, se ha podido optimizar la reacción de manera que la pureza del producto es de por lo menos 95% del área o, al expresarla en términos de porcentaje en preso, de por lo menos 95% p/p. La reacción se diseñó con el fin de proporcionar un producto en el que la cantidad de impureza bisindolilo formada es ≤5% de la superficie según la HPLC y en algunos casos ≤2% de la superficie según la HPLC. Los inventores han obtenido un producto que contiene menos de 0,5% p/p de impureza bisindolilo y menos de 0,5% p/p del intermediario alcohol. El

rendimiento también resulta mejorado en gran medida en comparación con procedimientos anteriores para la preparación de dichos compuestos; mediante la utilización del procedimiento de la invención ha resultado posible obtener el producto con un rendimiento de por lo menos aproximadamente 75%. En algunos casos, el rendimiento es incluso superior, por ejemplo de por lo menos aproximadamente 80% o de por lo menos aproximadamente 85%.

5 Una manera de ajustar la cantidad de impureza bisindolilo en el producto final es ajustar la proporción molar de tetracloruro de titanio a compuesto de fórmula (II). Ésta típicamente es de entre 1:1 y 3:1, más habitualmente de entre 1,1:1 y 2,5:1. Resulta ventajoso desde el punto de vista del coste de mantener la cantidad de tetracloruro de titanio al mínimo, aunque se ha encontrado que un incremento de la estequiometría del tetracloruro de titanio de 10 1,1:1 a 2:1 reduce la cantidad de impureza bisindolilo formada de aproximadamente 20% de la superficie a menos de 10% de la superficie. Por lo tanto, resulta preferente que la proporción molar de tetracloruro de titanio a compuesto de fórmula general (II) sea de entre aproximadamente 1,8:1 a 2,2:1, habitualmente de aproximadamente 2:1.

15 La cantidad de impureza bisindolilo también puede reducirse llevando a cabo la reacción de la etapa (i) a una temperatura apropiada y después manteniendo la reacción a esta temperatura durante un tiempo apropiado tras la adición de los compuestos de fórmulas (II) e (III).

20 Típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre -10°C y 25°C, más habitualmente a temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente 20°C. La impureza bisindolilo se encuentra en equilibrio con los intermediarios y el material de partida de fórmula general (II) y los inventores han encontrado que a una temperatura de 20°C, resulta favorecida la reacción inversa que conduce de la impureza bisindolilo al material de partida, de manera que tras un periodo prolongado de agitación a una temperatura adecuada, en combinación con una proporción estequiométrica adecuada de $TiCl_4$ a compuesto de fórmula (II), puede reducirse el nivel de impureza bisindolilo a ≤5% de la superficie. En contraste, a 40°C se observa una reacción lateral que reduce el rendimiento de compuesto de fórmula general (I).

25 Por lo tanto, convenientemente, tras la adición de los compuestos de fórmulas generales (II) y (III), la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de entre 15°C y 25°C, convenientemente a temperatura ambiente, por ejemplo a 18°C a 22°C, y típicamente a aproximadamente 20°C, preferentemente bajo agitación, durante aproximadamente 10 a 24 horas, más habitualmente 12 a 18 horas, por ejemplo aproximadamente 15 horas.

30 En el procedimiento descrito anteriormente, los valores de las cantidades de los diversos compuestos se expresan en términos de % de la superficie. Lo anterior se refiere al porcentaje de la superficie del pico que representa na molécula particular en una traza de HPLC.

35 La etapa de reducción (ii) del procedimiento puede llevarse a cabo utilizando cualquier agente reductor capaz de reducir un alcohol bencílico al alcano correspondiente, aunque se ha encontrado que el trietilsilano resulta particularmente adecuado. Sin embargo, también pueden utilizarse otros agentes reductores de silano, o alternativamente otro método de reducción, por ejemplo la hidrogenación, típicamente utilizando un catalizador metálico, tal como paladio o platino. En el presente método, la reducción puede llevarse a cabo bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno o argón.

40 Convenientemente, al utilizar trietilsilano como agente reductor en la etapa (ii), se añade lentamente a la mezcla obtenida de la etapa (i) durante un periodo de aproximadamente 1 a 3 horas, típicamente de aproximadamente 2 horas. La proporción molar de agente reductor a compuesto de fórmula general (II) es de entre aproximadamente 2:1 y 4:1, por ejemplo de aproximadamente 3:1.

45 La reducción con trietilsilano requiere condiciones ácidas y éstas las proporciona el tetracloruro de titanio que queda en la mezcla de reacción tras la etapa (i). Una ventaja adicional de la utilización de $TiCl_4$ como ácido de Lewis es que durante la etapa de reducción (ii), la impureza bisindolilo que queda en la mezcla de reacción lentamente revierte al intermediario de fórmula general (IVb) que resulta, a su vez, reducido para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

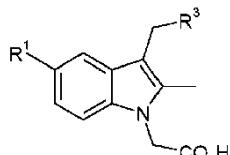
50 Tras completarse la reacción de la etapa (ii), puede aislar el producto de fórmula general (I). Por lo tanto, el procedimiento de la invención puede incluir adicionalmente la etapa de:

55 (iii) aislar y purificar el compuesto de fórmula general (I).

60 Convenientemente, tras completarse la reducción, la temperatura de la mezcla de reacción se redujo hasta una temperatura de entre aproximadamente 0°C y 5°C, añadiendo seguidamente agua a la mezcla de reacción. A continuación, el producto puede extraerse en un solvente orgánico que seguidamente puede eliminarse mediante cualquier medio apropiado, por ejemplo mediante destilación.

65 Tal como se ha explicado anteriormente, el compuesto de fórmula (I) es un intermediario en la producción de derivados del ácido indolacético que presentan actividad farmacológica como antagonistas de CHRH2 y, por lo tanto, en un aspecto adicional el procedimiento de la invención incluye la etapa adicional de:

(iv) convertir el compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula general (V):



(V)

- 5 en la que R¹ y R³ son tal como se define en la fórmula general (I),
donde el procedimiento comprende hidrolizar el compuesto de fórmula (I).

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

- 10 Típicamente, la hidrólisis se lleva a cabo en solución acuosa utilizando una base fuerte, tal como hidróxido sódico, potásico o amónico. Sin embargo, el hidróxido potásico resulta particularmente adecuado. Convenientemente, la base es una solución acuosa al 50% de hidróxido potásico.

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

La etapa (v) puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, por ejemplo de 20°C a 25°C.

- 20 Se ha encontrado que, tras las mejoras de la Etapa 2 según el procedimiento de la invención, el producto de la etapa (v) puede obtenerse en una forma que es suficientemente pura para la utilización como farmacéutico, de manera que la purificación adicional resulta innecesaria.

- 25 Con el fin de obtener el material de partida de fórmula general (I), el procedimiento puede incluir etapas adicionales antes de la etapa (i).

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención incluye, antes de la etapa (i), un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II), que comprende:

- 30 hacer reaccionar 5-fluoro-2-metilindol con un compuesto de fórmula (VI):



- 35 en la que X es un grupo saliente, por ejemplo un grupo halo, tal como bromo y R¹ es tal como se ha definido para la fórmula (I).

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

- 40 Convenientemente, la cantidad de solvente utilizada es de entre 7 y 30 l de solvente por kg de 5-fluoro-2-metilindol, más habitualmente de entre 7 y 20 l, por ejemplo de entre aproximadamente 7 y 15 l y convenientemente de aproximadamente 10 l de solvente por kg de 5-fluoro-2-metilindol.

- 45 La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 15°C y 30°C, más habitualmente de entre 20°C y 25°C, durante un tiempo de 10 a 36 horas, típicamente 18 a 30 horas, por ejemplo aproximadamente 24 horas, y el avance de la reacción puede seguirse mediante, por ejemplo, un método cromatográfico, tal como la cromatografía de gases (CG).

- 50 Tras completar la reacción, el compuesto de la fórmula (II) puede aislarse y/o purificarse con el fin de eliminar impurezas, tales como 5-fluoro-2-metilindol y compuesto de fórmula (VI). Alternativamente, puede resultar suficiente la etapa de purificación (iii).

- 55 La presencia de sales inorgánicas derivadas del material de partida de fórmula general (IV) no resulta deseable. Las sales inorgánicas pueden eliminarse mediante lavado de la mezcla de reacción con agua, manteniendo simultáneamente el producto de fórmula (II) en la fase orgánica. En el caso de que se utilice un solvente, tal como acetonitrilo, como solvente de reacción, puede resultar ventajoso sustituirlo en esta etapa por un solvente alternativo menos polar, tal como el tolueno.

A continuación, se describe la invención en mayor detalle haciendo referencia a ejemplos.

En los ejemplos, se utilizan las abreviaturas siguientes:

TFA	ácido trifluoroacético
TES	trietilsilano
Et	etilo
DCM	diclorometano
IPC	Control de proceso
TMSOTf	Sulfonato de trimetilsililtrifluorometano
CCF	Cromatografía de capa fina
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento

5 En los ejemplos proporcionados posteriormente, y en toda la memoria, los valores de las cantidades de los diversos compuestos se expresan en términos de % de superficie. Lo anterior se refiere al porcentaje de la superficie del pico que representa una molécula particular en una traza de HPLC. El experto en la materia podrá desarrollar métodos de HPLC adecuados.

10 Los parámetros de HPLC utilizados en el Ejemplo comparativo 4 y Ejemplo 5 se resumen en la tabla a continuación.

Parámetro de HPLC	Condición/Datos	Información adicional
Tipo/longitud de onda de detección	UV a 220 nm	N/A
Columna	Waters Eclipse XDB-C18	150 mm x 4,6 mm dI 5 µm
Volumen de inyección	5 µl	N/A
Caudal	1,5 ml/min	N/A
Tiempo de operación	15 minutos	N/A
Fase móvil A	100% agua	N/A
Fase móvil B	Ácido fórmico al 0,1%	N/A
Fase móvil C	100% acetonitrilo	N/A
Sistema de gradiente	Condiciones iniciales	50:5:45 % A:B:C
	tiempo	% A:B:C
	5	50:5:45
	10	15:5:80
	12	15:5:80
	14	50:5:45
Temperatura de la columna	35°C	N/A

Ejemplo 1 - Preparación de N-etil-acetato de 5-fluoro-2-metilindol (Etapa 1 del procedimiento)

15 Protocolo experimental

20 A una mezcla de reacción de 1,0 kg de 5-fluoro-2-metilindol (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 añadió a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante ~12 h una solución de 1,34 kg de bromoacetato de etilo (8,04 moles - 1,2 eq.) en 1 l de acetonitrilo. Se añadieron dos cargas adicionales de 0,99 kg de carbonato de cesio tras 4 y 8 horas de reacción (3,02 moles - 0,45 eq.). Se añadió una carga final de 0,33 kg de carbonato de cesio (1,01 moles - 0,15 eq.) y 0,056 kg de bromoacetato de etilo (0,335 moles - 0,15 eq.) tras 18 horas. La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación a una temperatura de entre 20°C y 25°C hasta completar la reacción. Se añadieron 5 l de agua para disolver las sales inorgánicas. La agitación se mantuvo a una temperatura de entre 20°C y 25°C hasta la disolución completa de las sales inorgánicas y se dejó que se separase la mezcla de reacción. Se concentró la fase orgánica a aproximadamente 3 l. Se añadió tolueno (5 l) y seguidamente se concentró la mezcla a aproximadamente 3 l. Se añadió tolueno (5 l) a la mezcla de reacción, que seguidamente se lavó con agua (3 l) para eliminar las sales residuales y se concentró a aproximadamente 3 l bajo vacío. Rendimiento esperado: 90±5%.

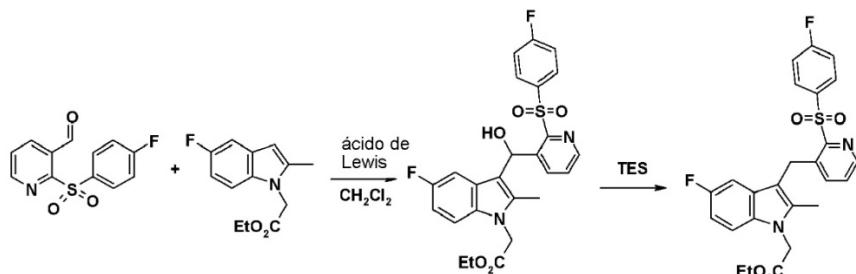
30 Método ampliado

El método anteriormente indicado se llevó a cabo con un tamaño de lote de hasta 234 kg de 5-fluoro-2-metilindol.

35 La cantidad de etil-éster de ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético recuperado fue de 337 kg, un rendimiento de 91,3%, que era comparable al rendimiento esperado de 90±5%.

Ejemplo 2 - Investigación de las condiciones de reacción para la síntesis de etil-éster de ácido [5-fluoro-3-(2-[4-fluorobenceno)sulfonil]piridín-3-il]metil)-2-metilindol-1-il]-acético

La reacción entre 2-(4-fluorobencenosulfonil)-piridín-3-carboxaldehído y N-acetil-acetato de 5-fluoro-2-metilindol se produce en dos etapas según el esquema proporcionado posteriormente. Puede prepararse 2-(4-fluorobencenosulfonil)-piridín-3-carboxaldehído tal como se indica en el documento nº WO2009/090414.

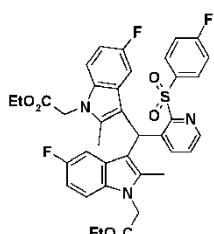


5

Ejecutado a escala de laboratorio, el procedimiento descrito en el documento nº WO2009/090414 conduce a un material de buena calidad con un rendimiento aceptable aunque la muy elevada dilución (50 vol. de cloruro de metileno) y el elevado coste del trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf, por sus siglas en inglés) a modo de ácido de Lewis no se consideraron aceptables para la producción a escala más grande.

Se llevaron a cabo ensayos utilizando TMSOTf a concentración más elevada (aproximadamente 10 volúmenes de solvente por masa de indol de partida), aunque en estos experimentos, el alcohol intermedio precipitó en forma de un material gomoso que se aglomeró sobre la pala del agitador. Lo anterior podría conducir a daños en los equipos a escala más grande. A dilución más alta (50 volúmenes de solvente por masa de indol de partida), el material insoluble todavía se encontraba presente pero no se aglomeró sobre el agitador.

a) Etapa 1 - Producción de alcohol intermedio
20 Se llevó a cabo un cribado con el fin de determinar si podían utilizarse otros ácidos de Lewis en lugar de TMSOTf. TFA, ácido trifluorometanosulfónico (ácido trílico), BF_3 , AlCl_3 , ZnBr_2 , todos condujeron a un contenido elevado de impureza bisindolilo de fórmula:



25 o a un material gomoso insoluble. Sin embargo, con el cloruro de titanio el alcohol intermedio precipitó en forma de un sólido marrón, conduciendo a una suspensión agitable.

30 Los resultados de seis experimentos representativos se presentan en la Tabla 1, posteriormente, que resume el perfil de HPLC (% de la superficie) de los componentes principales de las mezclas de reacción antes de la etapa de reducción. Todas las reacciones se llevaron a cabo en 10 a 12 volúmenes de cloruro de metileno por masa de material de partida de indol.

35 Se introdujeron los materiales de partida durante 60 a 150 minutos a temperaturas de entre -10°C y +20°C. Se sometieron a ensayo varios ácidos de Lewis y se muestran los resultados para AlCl_3 , ZnBr_2 y TiCl_4 .

Tabla 1

Expt.	Tiempo de adición ⁽¹⁾	Ácido de Lewis/eq.	Bisindolilo (RRT 1,18)	Alcohol ⁽²⁾ (RRT 0,75 + 0,95)	Indol inicial (RRT 0,78)	Alcance de la reacción en el momento de obtener la muestra
(i)	60 min / 0°C	AlCl_3 2 eq	55,1	28,2	ND	Final de la adición de materiales de partida
(ii)	60 min / 0°C	ZnBr_2 2 eq	30,8	46,6	19,5	Final de la adición de materiales de partida
(iii)	120 min / -10°C	TiCl_4 2 eq	10,8 9,6	85,8 83,3	0,1 0	a) Aproximadamente a la mitad de la adición de los materiales de partida b) Final de la adición de materiales de partida

(iv)	90 min / 0°C	TiCl ₄ 1,1 eq	9,9 18,2	86,6 72,8	ND 0	a) Aproximadamente a la mitad de la adición de los materiales de partida b) Final de la adición de materiales de partida +105 min de envejecimiento a 20°C
(v)	120 min / 0°C	TiCl ₄ 2 eq	8,36	88,59	ND	Final de la adición de materiales de partida
(vi)	120 min / 20°C	TiCl ₄ 2 eq	10,4 4,6	86,2 89,8	ND 0,1	a) Final de la adición de materiales de partida b) 20 h después de la adición de materiales de partida

(1) Es decir, el tiempo necesario para añadir los materiales de partida y la temperatura de reacción tras la adición medida de una solución del aldehído y el indol al ácido de Lewis.
(2) los cromatogramas de HPLC muestran dos picos que desaparecieron durante la etapa de reducción. El principal se identificó como el alcohol mediante CL/EM. El valor en la tabla es la suma del % de superficie de los dos picos.

Al comparar los resultados de los experimentos (i) e (ii) con los de los experimentos (iii) a (vi), puede observarse que la cantidad de impureza bisindolilo era significativamente superior y que la cantidad de alcohol era significativamente inferior al utilizar AlCl₃ o ZnBr₂ como ácido de Lewis que al utilizar TiCl₄.

5 Los resultados de los experimentos (iii), (v) y (vi) muestran que la variación de la temperatura de reacción de -10°C a 20°C no presentó ningún impacto significativo sobre el perfil analítico de la mezcla de reacción.

10 En el exp. (iv), se redujo la estequiométría del cloruro de titanio de 2,0 a 1,1 y ello condujo a la formación de una mayor cantidad de impureza bisindolilo (~ 20%).

b) Etapa 2 - Reducción del alcohol intermediario, proporcionando etil-éster de ácido [5-fluoro-3-({2-[4-fluorobenceno)sulfonil]piridín-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-acético

15 Se llevó a cabo la reducción con 3 equivalentes de trietilsilano (TES) a temperatura ambiente.

Estabilidad del alcohol intermediario

20 La impureza principal generada en la reacción es el producto bisindolilo, resultante de la condensación del intermediario con un segundo equivalente de material de partida de indol.

25 Se cree que, al utilizar un ácido prótico, la reacción transcurre tal como se muestra en el Esquema 3, anteriormente, en el que la impureza bisindolilo se encuentra en equilibrio con el alcohol. Con algunos ácidos de Lewis, en particular TMSOTf, la impureza bisindolilo puede eliminarse por completo durante la etapa de reducción mediante la adición de agua, que produce la reversión a alcohol y material de partida indol. Sin embargo, lo anterior conduce a una pérdida de rendimiento.

30 Al llevar a cabo la reacción utilizando TiCl₄ como ácido de Lewis, inesperadamente se encontró que bajo determinadas condiciones, el producto bisindolilo podía convertirse en el producto requerido. Lo anterior condujo a los inventores a conjeturar que la reacción puede producirse a través de uno o más intermediarios alternativos en lugar de, o adicionalmente a, el alcohol. Sin embargo, hasta el momento no se ha investigado la naturaleza de dichos intermediarios.

35 De esta manera, durante un estudio de estabilidad de la mezcla de reacción (Experimento vi) se demostró que a 20°C la reacción inversa que conduce del bisindolilo a un intermediario resulta favorecida, conduciendo tras 24 h de agitación a un nivel de producto secundario bisindolilo inferior a 5%. A 40°C se observó una degradación del alcohol.

40 Los resultados de la reacción completa, incluyendo la etapa de reducción, se muestran posteriormente, en la Tabla 2. Se proporcionan los resultados de la etapa de reducción de los experimentos (iii), (v) y (vi) mostrados en la Tabla 1, anteriormente, junto con experimentos adicionales llevados a cabo con TMSOTf como el ácido de Lewis. Todas las reacciones se llevaron a cabo en 10 a 12 volúmenes de cloruro de metileno por masa de material de partida indol, a excepción del Experimento (ix), que se llevó a cabo en 50 volúmenes. Con el procedimiento con cloruro de titanio, la viscosidad de la mezcla de reacción se incrementa durante la reacción y, por lo tanto, resulta necesaria para añadir el TES lentamente a la mezcla de reacción.

45 Los resultados de los presentes inventores muestran que la utilización de TiCl₄ o TMSOTf como ácido de Lewis no condujo a una diferencia significativa de contenido de bisindolilo al final de la etapa de reducción.

Al utilizar TMSOTf, la adición de una pequeña cantidad de agua condujo a la desaparición de la impureza bisindolilo durante un periodo de 1 a 3 horas y a la formación del material de partida indol y el producto requerido. De esta manera, aunque la impureza bisindolilo puede eliminarse sin dificultad, la Tabla 2 muestra que se observa una reducción del rendimiento del producto requerido y un incremento de la cantidad de indol inicial en los Experimentos 5 (vii), (viii) y (ix) en comparación con los Experimentos (iii), (v) y (vi).

Con cloruro de titanio como ácido de Lewis, el bisindolilo revierte lentamente a un intermediario que seguidamente se reduce para formar el producto requerido.

10 El perfil de HPLC de la mezcla de reacción tras la reducción es similar o mejor en el caso de que se utilice cloruro de titanio en lugar de TMSOTf.

Tabla 2

Expt.	Tiempo de adición ⁽¹⁾	Ácido de Lewis/eq.	TES ⁽²⁾ Tiempo de carga/Temp	Bisindolilo RRT 1,18	Alcohol RRT 0,75 + 0,95	Prod	Material de partida RRT 0,78	Tiempo de la medición
(iii)	120 min / -10°C	TiCl ₄ 2 eq	20 min / 0°C	10,8	85,8	ND	0,1	a) Aproximadamente a la mitad de la adición b) Al final de la adición c) después de la agitación durante la noche con TES
				9,6	83,3	4,8	0	
				ND	ND	92,1	4,8	
(v)	120min / 0°C	TiCl ₄ 2 eq	110 min a 20°C	8,36	88,59	1,05	ND	a) Final de la adición de los materiales de partida b) Antes de la carga de TES = 23 h a 20°C c) TES 18 h
				2,74	93,29	2,109	ND	
				ND	ND	94,0	1,17	
(vi)	120 min / 20°C	TiCl ₄ 2 eq	80 min / 20°C	10,4	86,2	1,2	ND	a) Final de la adición de los materiales de partida b) Antes de la carga de TES = 21 h 15 min a 20°C c) TES 4h 15 min
				4,6	89,8	2,9	0,1	
				0,9	1,1	94,8	1,2	
(vii)	120 min / 0°C	TMSOTf 2 eq	2 min / 0°C	13,1	ND	77,6	1,5	a) 1 h después de la adición de TES b) 20 h después de la adición de TES
				5,2	ND	83,5	4,8	
(viii)	100 min / 0°C	TMSOTf 2 eq	2 min / 0°C	11,2	ND	76,6	1,3	a) 2 h 45 min después de la carga de TES b) Tras 1,0 eq de agua
				1,7		83,8	5,7	
(ix)	120 min / 0°C	TMSOTf 2 eq	2min / 0°C	11,5	ND	83	1,5	a) 1 h después de la carga de TES b) Tras 1,0 eq de agua
				0,1	ND	89,5	5,2	

(1) es decir, el tiempo utilizado para añadir los materiales de partida y la temperatura de la mezcla de reacción de la adición medida de una solución del aldehído y el indol al ácido de Lewis.

(2) tiempo de adición de TES y temperatura de la mezcla de reacción.

15 Ejemplo 3 - Preparación de etil-éster de ácido [5-fluoro-3-(2-[(4-fluorobenceno)sulfonil]piridín-3-il)metil]-2-metilindol-1-il]-acético

Protocolo experimental

20 Se cargó un reactor con 1,612 kg de TiCl₄ (2 equivalentes con respecto a N-etil-acetato de 5-fluoro-2-metilindol) y 5 litros de diclorometano. El recipiente se enfrió a 0±3°C. Se preparó una solución de 1 kg de N-etilacetato de 5-fluoro-2-metilindol y 1,18 kg de 2-(4-fluorobencenosulfonil)-piridín-3-carboxaldehído (1,05 equiv.) en 6 litros de diclorometano utilizando otro recipiente y se añadió a la solución de TiCl₄ durante un periodo de 2 horas,

manteniendo la temperatura a $0\pm 3^\circ\text{C}$ (se observó la formación de un precipitado durante la adición). Se enjuagó el recipiente con 1 litro de diclorometano, que después se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a $20\pm 3^\circ\text{C}$ y se mantuvo a esta temperatura durante 15 horas hasta completar la reacción.

- 5 Se añadieron 1,483 kg de trietilsilano (3 equiv.) a la mezcla a $20\pm 3^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 2 horas. El recipiente y líneas de carga se enjuagaron con 0,5 litros de diclorometano, que se añadieron a la reacción y la suspensión se mantuvo a $20\pm 3^\circ\text{C}$ durante 4 horas hasta considerar que se había completado según la HPLC.

Tratamiento final

- 10 La suspensión se enfrió a una temperatura de entre 0°C y 5°C y se añadieron rápidamente 4 litros de agua, manteniendo una temperatura inferior a 20°C . Se separó la capa acuosa y se lavó con 2 litros de diclorometano. Se agruparon las capas orgánicas y se lavaron con 3 litros de agua, seguido de una solución acuosa de bicarbonato sódico (al 9% p/p) hasta alcanzar el pH de la fase acuosa un valor de $8,0\pm 1$. Se descartó la capa acuosa y la fase orgánica se lavó adicionalmente con 2 litros de agua y se comprobó el pH (pH= $8,0\pm 1$). El objetivo en este punto era neutralizar el HCl procedente de la hidrólisis del tetracloruro de titanio.

- 15 La capa orgánica se secó mediante destilación azeotrópica bajo presión atmosférica. Se filtró la solución seca a otro recipiente y el filtrado se concentró a un volumen residual de aproximadamente 6 litros (6 vol.). A continuación, se añadió etanol (6 litros), manteniendo una temperatura superior a 50°C y la mezcla se concentró hasta un volumen residual de aproximadamente 6 litros. El producto cristalizó durante la concentración. Se añadieron 2 litros adicionales de etanol y se concentró la suspensión nuevamente hasta 6 litros. Al final de la etapa la temperatura en el tope de la columna de destilación era superior a 76°C .

- 20 25 Se enfrió la suspensión a $20\pm 3^\circ\text{C}$ y se filtró. La torta húmeda se lavó dos veces con 3 litros de etanol a $20\pm 3^\circ\text{C}$, se secó al aire y se transfirió a un secador de vacío. El producto se secó a 55°C bajo vacío. Rendimiento = $85 \pm 7\%$.

Método ampliado

- 30 La reacción indicada anteriormente se llevó a cabo utilizando 8 kg de N-etil-acetato de 5-fluoro-2-metilindol y 9,5 kg de 2-(4-fluorobencenosulfonil)-piridín-3-carboxaldehído en 48 l de diclorometano que se añadieron a 12,9 kg de tetracloruro de titanio en 40 l de diclorometano. Durante la introducción de los materiales de partida, el alcohol intermedio precipitó aunque la mezcla no espesó excesivamente y la agitación siguió siendo eficiente. La cantidad de trietilsilano utilizada para la reducción era de 12 kg. La cantidad de etil-éster de ácido [5-fluoro-3-({2-[(4-fluorobenceno)sulfonil]piridín-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-acético era de 13,8 kg, un rendimiento global de 84,2%. La pureza del producto era de 99% de la superficie según la HPLC o de 96,1% p/p.

- 40 45 Se llevó a cabo una tanda piloto adicional utilizando 7,7 kg de N-etil-acetato de 5-fluoro-2-metilindol y 9,1 kg de 2-(4-fluorobencenosulfonil)-piridín-3-carboxaldehído en 46 l de diclorometano que se añadieron a 12,4 kg de tetracloruro de titanio en 39 l de diclorometano. La cantidad de trietilsilano utilizada para la etapa de reducción era de 11,4 kg. Se obtuvieron 13,5 kg (rendimiento de 85,6%) de producto y el análisis demostró que la pureza del producto era de 99% de la superficie según la HPLC o 98,2% p/p.

- 50 55 Por lo tanto, se demostró que el procedimiento de la invención proporcionaba un producto con un rendimiento que era consistentemente superior a 80%, la pureza del cual era consistentemente superior a 95% p/p.

El producto obtenido puede convertirse en ácido [5-fluoro-3-({2-[(4-fluorobenceno)sulfonil]piridín-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-acético utilizando el método explicado en el documento nº WO2009/090414.

Ejemplo comparativo 4 - Síntesis de etil-éster de ácido (3-[(2-(bencenosulfonil)piridín-3-il)metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético utilizando TMSOTf

- 60 Utilizando un método similar al explicado en el documento nº WO2009/090414, se llevó a cabo un experimento utilizando TMSOTf como ácido de Lewis para el acoplamiento de N-etil-acetato de 5-fluoro-2-metilindol y 2-(bencenosulfonil)-piridín-3-carboxaldehído, seguido de la reducción con TES. Se preparó 2-(bencenosulfonil)-piridín-3-carboxaldehído de acuerdo con un método similar al explicado en el documento nº WO2009/090414.

- 65 Una solución de TMSOTf (31,0 g, 0,139 moles) en diclorometano (310 ml) se enfrió a -5°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de N-etil-acetato de 5-fluoro-2-metilindol (10,92 g, 0,046 moles) y 2-(bencenosulfonil)-piridín-3-carboxaldehído (11,46 g, 0,046 moles) en diclorometano (310 ml) a la solución de triflato durante 40 min, manteniendo la temperatura a 0°C . La mezcla de reacción se envejeció durante 30 min adicionales y después se añadió trietilsilano (16,2 g, 0,140 moles) y se calentó hasta la temperatura ambiente. Se añadió solución de bicarbonato sódico (saturada, 225 ml), se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y después se concentró a sequedad. Se separó algo de líquido sobrenadante del aceite mediante decantación y el aceite residual se trituró con agua (140 ml) para producir un sólido. El sólido se disolvió en acetona (90 ml) a 50°C y

se cristalizó mediante la adición de agua (35 ml) a 0°C. Se filtró el producto y se secó en un horno de vacío durante la noche, rindiendo el producto deseado (14,7 g, 68%). El análisis de CL-EM demostró que el producto era un único componente.

- 5 Debido a la elevada dilución necesaria y el bajo rendimiento obtenido utilizando el presente método, se intentó una síntesis alternativa utilizando tetracloruro de titanio como ácido de Lewis en lugar de TMSOTf.

Ejemplo 5 - Síntesis de etil-éster de ácido (3-[2-(bencenosulfonil)piridín-3-il]metil)-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético utilizando tetracloruro de titanio como el ácido de Lewis.

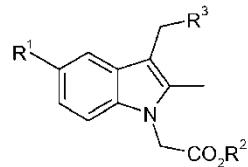
- 10 Se repitió el método del Ejemplo 3 utilizando 2-(bencenosulfonil)-piridín-3-carboxaldehído como material de partida en lugar de 2-(4-fluorobencenosulfonil)-piridín-3-carboxaldehído. Lo anterior puede prepararse mediante el método explicado en el documento nº WO2009/090414. La reacción se llevó a cabo en primer lugar a escala de 11 g de 2-(bencenosulfonil)-piridín-3-carboxaldehído y posteriormente se repitió a escala de 150 g y a escala de 230 g. El método para el experimento a escala de 150 g fue el siguiente.

20 Se disolvió tetracloruro de titanio (219,2 g, 1,155 moles, Aldrich, 99,9%) en DCM (0,54 l) y se enfrió a -5°C. Se añadió una solución de 2-(bencenosulfonil)-piridín-3-carboxaldehído (150,0 g, 0,607 moles) y N-etil-acetato de 5-fluoro-2-metilindol (135,9 g, 0,578 moles) en diclorometano (0,81 l) durante 2 horas 10 minutos, manteniendo una temperatura inferior a 0°C (típicamente -1°C). La reacción se envejeció durante 2 horas adicionales, desarrollándose la mezcla en una suspensión espesa. La espectrometría de lente térmica (TLS, por sus siglas en inglés, acetato de etilo/heptano 1:1) y la CL-EM indicaron que se habían consumido por completo los materiales de partida. Se añadió trietilsilano (201,5 g, 1,737 moles, Aldrich, 99%) durante 2 horas, manteniendo una temperatura de entre 20°C y 25°C y después se agitó a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante la noche. Se observó un oscurecimiento de la mezcla de reacción durante la adición del agente reductor. La mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura de entre 0°C y 5°C y se añadió agua (0,54 l), manteniendo la exotermia a <15°C. Los sólidos disueltos durante la adición de agua y se separaron las fases acuosa y orgánica resultantes. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua (0,70 l), bicarbonato sódico (saturado 2x0,50 l) y agua (0,50 l). La solución de producto orgánico se concentró hasta la mitad del volumen y se añadió etanol (1,30 l), resultando en la cristalización del producto. El volumen de la suspensión se concentró nuevamente hasta la mitad del volumen y después se diluyó con etanol adicional (0,75 l). La suspensión se agitó durante 1 hora a una temperatura de entre 20°C y 25°C y la torta se lavó con etanol (0,30 l) y después se secó bajo vacío a <40°C, proporcionando el producto en forma de un sólido blanco (213,5 g, rendimiento de 79%). El análisis de HPLC mostró 99,6% de superficie del producto requerido, con tres impurezas en tiempos de retención relativos de 0,15 (0,06%), 0,87 (0,08%) y 1,07 (0,25%).

- 35 El método de la presente invención representa una mejora significativa respecto a los métodos descritos en documentos anteriores, ya que resulta generalmente aplicable a muchos derivados diferentes de ácido indolacético, mientras que no es de esta manera en el caso de los métodos que utilizan TFA. Además, la reacción puede llevarse a cabo utilizando una cantidad muy reducida de solvente en comparación con los métodos que utilizan TMSOTf como el ácido de Lewis y además proporciona un rendimiento más elevado.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general(I):



(I)

en la que R¹ es flúor, cloro o bromo,

R² es alquilo C₁-C₆ o bencilo y

R³ es arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, CN, R⁴, COR⁴, CH₂R⁴, OR⁴, SR⁴, SO₂R⁴ o SO₂YR⁴,

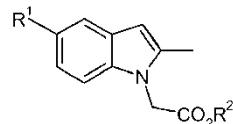
R⁴ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclico, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆ o O(alquilo C₁-C₆), y

Y es NH o una cadena alquíleno C₁-C₄ lineal o ramificada,

5

donde el procedimiento comprende:

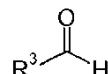
- i. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

20

en la que R¹ y R² son tal como se define para la fórmula general (I), con un compuesto de fórmula general (III):



(III)

25

en la que R³ es tal como se define para la fórmula general (I),

en un solvente adecuado y en presencia de tetracloruro de titanio, en el que la proporción del compuesto de fórmula general (II) a solvente es de entre 1:8 y 1:20 en peso/volumen y

ii. Hacer reaccionar el producto de la etapa (i) con un agente reductor, proporcionando un compuesto de fórmula general (I).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que, en el compuesto de fórmula general (I), independientemente o en cualquier combinación:

35

R¹ es flúor,

R² es alquilo C₁-C₄, por ejemplo metilo o etilo y

R³ es quinolina, quinoxalina, isoquinolina, tiazol, fenilo, naftaleno, tiofeno,

pirrol o piridina, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente tal como se indica en la reivindicación 1.

40

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que, en el compuesto de fórmula general (I), R³ es quinolina, isoquinolina, fenilo, naftaleno, tiofeno, pirrol o piridina, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente tal como se indica en la reivindicación 1.

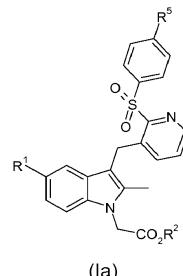
45

4. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que, en el compuesto de fórmula general (I):

R³ es quinolina o isoquinolina, cualquiera de los cuales se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes halo o

R^3 es fenilo, naftaleno, tiofeno, pirrol o piridina, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre OR^4 , SO_2R^4 o SO_2YR^4 , donde R^4 e Y son tal como se define en la reivindicación 1.

- 5 5. Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de compuestos de fórmula (Ia):



en la que R^1 y R^2 son tal como se define en la reivindicación 1 y
 10 R^5 es hidrógeno, halo, -CN, -C₁-C₆ alkyl, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁶)₂, -N(R⁶)₂, -NR⁶C(O)R⁷, -CO₂R⁶, -CONR⁶R⁷, -NO₂, -OR⁶, -SR⁶, -O(CH₂)_pOR⁶ y -O(CH₂)_pO(CH₂)_qOR⁶, en los que
 cada R^6 es, independientemente, hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo,
 cada R^7 es, independientemente, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo,
 p y q son, cada uno independientemente, un número entero entre 1 y 3.

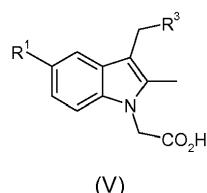
- 15 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que, en el compuesto de fórmula general (Ia), independientemente o en combinación:

20 R^1 es flúor y
 R^2 es metilo o etilo y
 R^5 es hidrógeno, flúor o cloro.

- 25 7. Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de un éster de alquilo C₁-C₆ o bencilo de:

ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolín-2-ilmetil-indol-1-il)-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-naftalén-2-ilmetil-indol-1-il)-acético,
 ácido [5-fluoro-3-(8-hidroxiquinolín-2-ilmetil)-2-metil-indol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(quinoxalín-2-ilmetil)indol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-3-(4-metoxi-bencil)-2-metil-indol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(1,3-tiazol-2-ilmetil)indol-1-il]-acético,
 ácido [3-(4-cloro-bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(4-trifluorometil-bencil)-indol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-(4-terc-butil-bencil)-indol-1-il]-acético,
 ácido {5-fluoro-2-metil-3-[4-(fenilfenil)metil]indol-1-il}-acético,
 ácido [5-fluoro-3-(4-metanosulfonil-bencil)-2-metil-indol-1-il]-acético,
 ácido {5-fluoro-3-[(6-fluoroquinolín-2-il)metil]-2-metilindol-1-il}-acético,
 ácido (2-metil-3-quinolín-2-ilmetil-indol-1-il)-acético,
 ácido (5-cloro-2-metil-3-quinolín-2-ilmetil-indol-1-il)-acético,
 ácido (3-{[1-(bencenosulfonil)pirrol-2-il]metil}-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido [5-fluoro-2-metil-3-{1-[(4-metilbenceno)sulfonil]pirrol-2-il}metil]indol-1-il]-acético,
 ácido [3-{1-[(2,4-difluorobenceno)sulfonil]pirrol-2-il}metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido [3-{2-(bencenosulfonil)fenil}metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido [3-{2-[(4-clorobenceno)sulfonil]fenil}metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-3-{2-[(4-fluorobenceno)sulfonil]fenil}metil]-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido [3-{2-(bencenosulfonil)piridín-3-il}metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido [5-fluoro-3-{2-[(4-fluorobenceno)sulfonil]piridín-3-il}metil]-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido [3-{2-[(4-clorobenceno)sulfonil]piridín-3-il}metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido 2-(3-(2-(ciclohexilsulfonil)bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(2-(piperidín-1-ilsulfonil)bencil)-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(3-(2-(ciclopentilsulfonil)bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bencil)-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(3-(4-(ciclohexilsulfonil)bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(3-(4-(ciclopentilsulfonil)bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(3-(2-(ciclobutilsulfonil)bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético,
 ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bencil)-indol-1-il]-acético,

- 5 ácido (3-[1-(bencenosulfonil)indol-2-il]metil)-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido (3-[2-(4-clorofenil)fenil]metil)-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido (5-fluoro-2-metil-3-[2-(4-metilfenil)fenil]metil)indol-1-il)-acético,
 ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-fenoxyfenil]metil}indol-1-il)-acético,
 ácido [5-fluoro-3-{4-[4-fluorofenil]carbonil}-1-metilpirrol-2-il]metil)-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido {5-fluoro-2-metil-3-[6-[3-(trifluorometil)fenil]metil]piridín-3-il]metil}indol-1-il)-acético,
 ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-fenoxitofén-2-il]metil}indol-1-il)-acético,
 ácido (3-[2-(bencenosulfonil)-1,3-tiazol-5-il]metil)-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido {3-[1-bencilpirazol-4-il]metil}-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido (3-[5-(4-clorofenoxy)-1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]metil)-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético,
 ácido [3-{5-[4-(4-clorobenceno)sulfonil]furán-2-il}metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido [3-{5-[4-(4-clorobenceno)sulfonil]tiofén-2-il}metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido [3-{3-[4-(4-clorobenceno)sulfonil]tiofén-2-il}metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético,
 ácido {3-[2-bencilfenil]metil}-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético.
- 10 8. Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de un éster de alquilo C₁-C₆ o bencilo de:
 ácido (3-[2-(bencenosulfonil)piridín-3-il]metil)-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético y
 ácido [5-fluoro-3-{2-[4-fluorobenceno}sulfonil]piridín-3-il]metil)-2-metilindol-1-il]-acético.
- 15 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el solvente es un solvente halogenado, tal como diclorometano.
- 20 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción de compuesto de fórmula general (II) a solvente es de entre 1:10 y 1:12 peso/volumen.
- 25 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción molar de tetracloruro de titanio a compuesto de fórmula general (I) es de entre 1:1 y 3:1, por ejemplo de entre aproximadamente 1,8:1 y 2,2:1.
- 30 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la temperatura de reacción de la etapa (i) es de entre -10°C y 25°C y/o
 tras la adición de los compuestos de fórmulas generales (II) y (III), la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 12 a 18 horas.
- 35 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la etapa (ii), la reducción se lleva a cabo utilizando trietilsilano.
- 40 14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la proporción molar de trietilsilano a compuesto de fórmula general (II) es de entre aproximadamente 2:1 y 4:1.
- 45 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye además una o más de las etapas siguientes:
 (iii) aislar y purificar el compuesto de fórmula general (I) y/o
 (iv) convertir el compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula general (V):



- 50 en la que R¹ y R³ son tal como se define en la reivindicación 1 y/o
 antes de la etapa (i), preparar un compuesto de fórmula (II) mediante un procedimiento que comprende:

hacer reaccionar 5-fluoro-2-metilindol con un compuesto de fórmula (VI):



en la que X es un grupo saliente y R¹ es tal como se define para la fórmula (I).