

(11) Número de Publicação: **PT 2281815 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 209/30 (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2004.05.25**

(30) Prioridade(s): **2003.05.27 SE 0301569**
2003.08.27 SE 0302305

(43) Data de publicação do pedido: **2011.02.09**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.04.04**
100/2012

(73) Titular(es):

ASTRAZENECA AB
151 85 SÖDERTÄLJE

SE

(72) Inventor(es):

RUKHSANA TASNEEM MOHAMMED
ROGER VICTOR BONNERT

GB
GB

(74) Mandatário:

ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO
RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTO INTERMEDIÁRIO DE ÉSTER ETÍLICO DO ÁCIDO 4-(ACETILAMINO)-3-[(4-CLOROFENIL)TIO]-2-METIL-1H-INDOLE- 1-ACÉTICO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE AO COMPOSTO ÉSTER ETÍLICO DO ÁCIDO 4-(ACETILAMINO)-3-[(4-CLOROFENIL)TIO]-2-METIL-1H-INDOLE-1- ACÉTICO.

RESUMO

"COMPOSTO INTERMEDIÁRIO DE ÉSTER ETÍLICO DO ÁCIDO
4-(ACETILAMINO)-3-[(4-CLOROFENIL) TIO]-2-METIL-1H-INDOLE-
1-ACÉTICO"

A presente invenção refere-se ao composto éster etílico do ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indole-1-acético.

DESCRIÇÃO

"COMPOSTO INTERMEDIÁRIO DE ÉSTER ETÍLICO DO ÁCIDO 4-(ACETILAMINO)-3-[(4-CLOROFENIL) TIO]-2-METIL-1H-INDOLE-1- ACÉTICO"

A presente invenção refere-se ao éster etílico do ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)thio]-2-metil-1*H*-indole-1-acético e à sua utilização na preparação de indoles substituídos úteis como compostos farmacêuticos para tratamento de distúrbios respiratórios.

O documento EPA 1170594 divulga métodos para a identificação de compostos úteis para o tratamento de patologias mediadas por prostaglandina D₂, um ligando para o receptor orfão CRTh2. O documento US 5486525 divulga uma série de indoles que se afirma possuírem actividade antagonista de PAF. Surpreendentemente, verificou-se agora que certos ácidos indole acéticos são activos no receptor CRTh2 e, como consequência, prevê-se que sejam potencialmente úteis para o tratamento de várias doenças respiratórias, incluindo asma e COPD.

Num primeiro aspecto a invenção proporciona, portanto, um composto de éster etílico do ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)thio]-2-metil-1*H*-indole-1-acético. O composto da invenção pode ser utilizado na preparação de um composto de fórmula:



e os seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

A invenção vai agora ser ilustrada pelos seguintes exemplos não limitativos em que, salvo indicação em contrário:

(i) os compostos em epígrafe e subtítulos dos exemplos e os métodos foram designados utilizando o programa "ACD labs/name" (versão 6.0) de Advanced Chemical Development Inc., Canadá;

(ii) salvo indicação em contrário, foi realizada HPLC preparativa de fase reversa utilizando uma coluna de sílica de fase reversa Symmetry, NovaPak ou Ex-Terra;

(iii) cromatografia em coluna flash refere-se a cromatografia em sílica de fase normal

(iv) os solventes foram secos com MgSO₄ ou Na₂SO₄

(v) as evaporações foram realizadas por evaporação em evaporador rotativo *in vacuo* e os processos de processamento foram realizados após a remoção por filtração de sólidos residuais, tal como agentes de secagem;

(vi) salvo indicação em contrário, as operações foram realizadas à temperatura ambiente, isto é, na gama de 18–25 °C e em atmosfera de um gás inerte, tal como árgon ou

azoto;

(vii) os rendimentos são apresentados apenas para ilustração e não são necessariamente o máximo que pode ser atingido;

(viii) as estruturas dos produtos finais da fórmula (I) foram confirmadas por técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN) (geralmente de protão) e espectrometria de massa; os valores dos desvios químicos em ressonância magnética nuclear de protão foram medidos na escala de delta e as multiplicidades dos picos estão descritas como a seguir: s, singuleto; d, duplet; t, triplo; m, multiplet; br, largo; q, quarteto; quin, quinteto;

(ix) os intermediários geralmente não foram completamente caracterizados e a pureza foi avaliada por cromatografia em camada fina (TLC), cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), análise por espectrometria de massa (MS), infravermelhos (IV) ou RMN;

(x) espectros de massa (MS): geralmente só são descritos os iões que indicam a massa-mãe quando produzidos, os dados de RMN de ^1H são descritos na forma de valores delta para os principais protões de diagnóstico, expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS) como padrão interno;

(xi) utilizam-se as seguintes abreviaturas:

P.f. = ponto de fusão

THF = tetra-hidrofuran

EtOAc = acetato de etilo

MCPBA = ácido *meta*-cloroperbenzóico

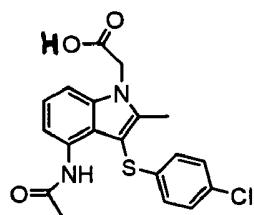
DMF = *N,N*-dimetil formamida

MgSO₄ = sulfato de magnésio

Na₂SO₄ = sulfato de sódio

NaHCO₃ = hidrogenocarbonato de sódio

Exemplo 1



Preparação do ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indole-1-acético

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

A uma solução agitada de 3-nitroanilina (8 g) em THF (700 mL) arrefecida a -78 °C, adicionou-se hipoclorito de terc-butilo (6,3 g), gota a gota, durante 5 minutos. A reacção foi deixada aquecer a -65 °C durante 20 minutos, antes de se adicionar 1-[4-clorofenil)tio]-2-propanona (11,6 g) como uma solução em THF (20 mL). Após 2 horas, adicionou-se trietilamina (8,1 mL) e a reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. Adicionou-se HCl (aq) 2 M à mistura reaccional antes da concentração *in vacuo*. O resíduo foi suspenso em metanol e o sólido que precipitou foi isolado por filtração para dar o composto em epígrafe (5,8 g).

RMN de ^1H (DMSO-d6) δ 12,55 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,31-7,22 (m, 3H), 6,91 (dd, 2H), 2,47 (s, 3H)

ii) Éster etílico do ácido 3-[(4-clorofenil)lio]-2-metil-4-nitro-1*H*-indole-acético

A uma suspensão agitada de hidreto de sódio, dispersão a 60% em óleo mineral (0,85 g), em THF (100 mL), adicionou-se o produto da parte (i) (5,6 g) como uma solução em THF (50 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, adicionou-se bromoacetato de etilo (2,3 mL), gota a gota, ao longo de 10 minutos. Após 2 horas, a reacção foi concentrada *in vacuo*, o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco (MgSO_4) e concentrado *in vacuo*. A recristalização de etanol deu o composto em epígrafe (5 g).

RMN de ^1H (DMSO-d6) δ 7,97 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,26 (dt, 2H), 6,92 (dt, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,19 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,22 (t, 3H).

iii) Éster etílico do ácido 4-amino-3-[(4-clorofenil)lio]-2-metil-1*H*-indole-acético

Uma suspensão do produto da parte (ii) (2,25 g) em etanol (170 mL) foi agitada na presença de Pt/C a 5% (0,5 g), sob uma pressão de 2 bar de H_2 . Após agitação de um dia para o outro, o catalisador foi removido por filtração e os filtrados concentrados *in vacuo*. Purificação por cromatografia em coluna flash (14% de EtOAc/hexano como eluente) para dar o composto em epígrafe (1,4 g).

RMN de ^1H (DMSO-d6) δ 7,30 (dd, 2H), 7,00 (dt, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,23 (dd, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,21 (t, 3H).

Éster etílico do ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilamino)-2-metil-1*H*-indole-1-acético também foi isolado como um produto secundário da reacção (0,33 g).

RMN de ^1H (DMSO-d6) δ 7,32 (dd, 2H), 7,01 (dd, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,70 (t, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,05 (dt, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,21 (t, 3H), 1,02 (t, 3H).

iv) Éster etílico do Ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indole-acético

A uma solução do produto da parte (iii) (0,5 g) em diclorometano (10 mL), adicionou-se trietilamina (0,18 mL) e cloreto de acetilo (0,1 mL), a reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi então adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (33% de EtOAc/hexano como eluente) para dar o composto em epígrafe (0,52 g).

RMN de ^1H (DMSO-d6) δ 9,51 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34-7,27 (m, 3H), 7,11 (t, 1H), 6,97 (d, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,21 (t, 3H).

v) Ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)thio]-2-metil-1*H*-indole-acético

A uma solução do produto da parte (iv) (0,31 g) em THF (10 mL), adicionou-se uma solução de NaOH 1 M (aq) (0,75 mL). A reacção foi agitada de um dia para o outro, à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi concentrada *in vacuo* e o resíduo dissolvido/suspenso em água. O pH foi ajustado para 2 utilizando HCl (aq) diluído e o sólido que precipitou foi isolado por filtração. A recristalização de acetonitrilo deu o composto em epígrafe (0,16 g).

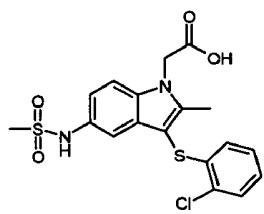
RMN de ^1H (DMSO-d6) δ 13,21 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,11 (t, 1H), 6,98 (d, 2H), 5,12 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

APCI+ [M+H] 389

P.f. dec. > 266 °C.

Exemplos de Referência:

Exemplo de Referência 5



Ácido 3-[(2-clorofenil)thio]-2-metil-5-[(metilsulfônio)
amino]-1H-indole-1-acético

i) Éster etílico do ácido 2-metil-5-nitro-1*H*-indole-1-acético

2-Metil-5-nitro-1*H*-indole (5,3 g) foi dissolvido em dimetilformamida (20 mL) e adicionou-se hidreto de sódio (1,2 g) para a mistura ser agitada durante 1 hora. Adicionou-se bromoacetato de etilo (6,8 g) todo de uma vez e começou a formar-se um precipitado. A mistura foi desactivada com ácido acético aquoso a 1% e o precipitado foi recolhido por filtração e muito bem lavado com água, triturado com éter dietílico e seco em vácuo para dar o produto em epígrafe puro (6,2 g).

RMN de ^1H (DMSO-d6) δ 8,45 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

APCI- [M-H] 263

ii) Éster etílico do ácido 5-amino-2-metil-1*H*-indole-1-acético

Uma suspensão de éster etílico do ácido 2-metil-5-nitro-1*H*-indole-1-acético (6,2 g) em etanol (600 mL) na presença de paládio a 10% sobre carvão (0,6 g) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio a 3 bar, durante 4 horas. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi evaporado para dar o composto em epígrafe como um óleo viscoso cor de rosa (5,3 g).

APCI- [M-H] 233

iii) Éster etílico do ácido 2-metil-5-[(metilsulfônico)amino]-1H-indole-1-acético

Adicionou-se cloreto de metanossulfônico (1,15 g) a uma solução de éster etílico do ácido 5-amino-2-metil-1H-indole-1-acético (2,3 g) em trietilamina (1,7 mL) e diclorometano (20 mL) a 0 °C, um óleo viscoso cor de rosa para um óleo viscoso cor de rosa, e agitado a 20 °C durante 1 hora. Adicionou-se água e a mistura foi extraída com diclorometano, seca (Na_2SO_4) e evaporou-se para dar o sólido em bruto. Este foi purificado por cromatografia utilizando sílica (diclorometano/acetato de etilo 40:1 como eluente) para dar o composto em epígrafe como um sólido cor de rosa (1,4 g).

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

APCI- [M-H] 311

iv) Éster etílico do ácido 3-[(2-clorofenil)-tio]-2-metil-5-[(metilsulfônico)amino]-1H-indole-1-acético

Éster etílico do ácido 2-metil-5-[(metilsulfônico)amino]-1H-indole-1-acético (0,31 g) e 2-clorobenzenotiol (0,27 g) foram dissolvidos em dimetilformamida (3 mL) a que se seguiu adição de iodo (0,30 g) para o conjunto ser agitado à temperatura ambiente, de um dia para o outro. A mistura foi vertida em tiossulfato de sódio aquoso (50 mL) e o precipitado branco resultante foi recolhido por filtração e lavado com água, seco em vácuo para ser recristalizado de etanol. Os cristais foram recolhidos e lavados com iso-hexano e secos em vácuo para dar o

composto em epígrafe (0,20 g)

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

APCI- [M-H] 453/455

v) ácido 3-[(2-clorofenil)-tio]-2-metil-4-[(metilsulfônico)amino-1*H*-indole-1-acético

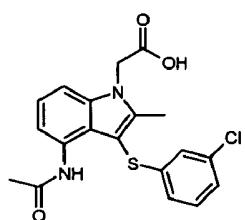
O composto em epígrafe foi preparado pelo método do Exemplo 1 parte (v), excepto que a recristalização não foi necessária. (0,10 g)

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

APCI- [M-H] 425/427

P.f. 212 °C

Exemplo de Referência 17



Ácido 4-(acetilamino)-3-[(3-clorofenil)-tio]-2-metil-1H-indole-1-acético

i) Éster etílico do ácido 4-(acetilamino)-2-metil-1H-indole-1-acético

Adicionou-se ácido tiossalicílico (351 mg) a uma solução do produto do Exemplo 1 parte (iv) (474 mg) em ácido trifluoroacético (10 mL) e a suspensão resultante foi aquecida a 60 °C, durante 4 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com NaHCO₃ (aq), solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco (MgSO₄) e evaporado para dar material em bruto. A purificação por cromatografia em coluna (50% de EtOAc/hexano como eluente) deu o composto em epígrafe (0,13 g).

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

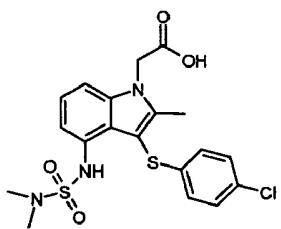
ii) ácido 4-(acetilamino)-3-[(3-clorofenil)-tio]-2-metil-1H-indole-1-acético

O composto em subtítulo foi preparado pelo método do Exemplo de Referência 5 parte (iv) utilizando o produto da parte (i) (0,11 g) e 3-clorobenzenotiol (0,048 g), depois foi purificado por HPLC preparativa (eluente MeCN/NH₃ (aq)) para dar o composto em epígrafe (70 mg).

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

APCI- [M-H] 387

Exemplo de Referência 18



ácido 3-[(4-clorofenil)-tio]-4-[[(dimetilamino)sulfonil]-amino]-2-metil-1H-indole-1-acético

i) Éster etílico do ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[[(dimetilamino)sulfonil]-amino]-2-metil-1H-indole-1-acético

Adicionou-se trietilamina (55 µL) e cloreto de dimetilsulfamoílo (43 µL) a uma solução do produto do Exemplo 1 parte (iv) (150 mg) em acetonitrilo (5 mL). A mistura foi aquecida a refluxo durante 24 horas, adsorvida em sílica e purificada utilizando cromatografia em coluna (33% de EtOAc/hexano como eluente) para dar o composto em epígrafe (95 mg).

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

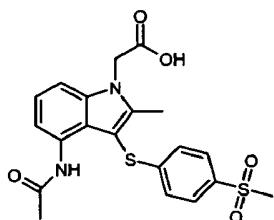
ii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[(dimetilamino)sulfonyl]-amino]-2-metil-1*H*-indole-1-acético

O composto em epígrafe foi preparado utilizando o método do Exemplo 1 parte (v) e o produto da parte (i).

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

APCI- [M-H] 452

Exemplo de Referência 21



Ácido 4-(acetilamino)-2-metil-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]-tio]-1*H*-indole-1-acético

i) 4-(metilsulfonil)benzenotiol

Aqueceu-se 1-fluoro-4-(metilsulfonil)benzeno e bissulfureto de sódio (10 g) em NMP (10 mL) a 80 °C, durante 2 h. A mistura foi vertida em água, lavada com EtOAc, acidificada com ácido clorídrico concentrado e extraída com EtOAc. Os extractos orgânicos foram lavados com água, secos (MgSO_4) e evaporados para dar o composto em sub-título que foi utilizado no passo seguinte sem caracterização.

ii) Éster etílico do ácido 4-(acetilamino)-2-metil-3-[[4-(metilsulfônio)-fenil]tio]-1H-indole-1-acético

O composto em sub-título foi preparado pelo método do Exemplo de Referência 5 parte (iv) utilizando o produto da parte (i) e o produto do Exemplo de Referência 17 parte (i) e purificado por cromatografia (50% de EtOAc/hexano aumentando até 66% de EtOAc/hexano como eluente) para dar o composto em epígrafe.

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

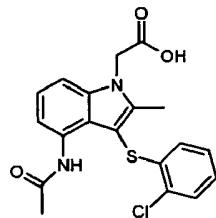
iv) ácido 4-(acetilamino)-2-metil-3-[[4-(metilsulfônio)-fenil]tio]-1H-indole-1-acético

O composto em epígrafe foi preparado utilizando o método do Exemplo 1 parte (v) e o produto da parte (ii).

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

APCI- [M-H] 431

Exemplo de Referência 22



Ácido 4-(acetilamino)-3-[(2-clorofenil)thio]-2-metil-1H-indole-1-acético

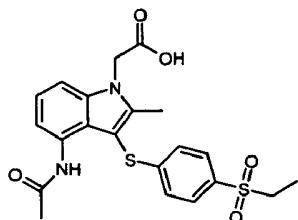
ácido 4-(acetilamino)-3-[(2-clorofenil)thio]-2-metil-1H-indole-1-acético

O composto em epígrafe foi preparado pelo método do Exemplo de Referência 5 partes (iv) e utilizando o produto do Exemplo de Referência 17 parte (i) e 2-clorotiofenol, e purificado por cromatografia em coluna (33% de EtOAc/hexano como eluente). O produto resultante foi tratado como descrito no Exemplo 1 parte (v) para dar o composto em epígrafe.

RMN de ^1H (DMSO-d6) δ 9,43 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,37 (dd, 2H), 7,14-7,05 (m, 3H), 6,42 (dd, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,81 (s, 3H)

APCI+ [M+H] 389

Exemplo de Referência 23



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

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

O composto em epígrafe foi preparado pelo método do Exemplo de Referência 5 parte (iv) utilizando o produto do Exemplo de Referência 17 parte (i) e 4-(etilsulfonil)benzenotiol. O produto foi purificado por HPLC preparativa (eluente MeCN/NH₃ (aq)).

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

APCI- [M-H] 445

Lisboa, 14 de Maio de 2012

REIVINDICAÇÃO

1. Composto éster etílico do ácido 4-(acetilamino)-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indole-1-acético.

Lisboa, 14 de Maio de 2012