



04.493

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONESCONTESTACION A REPAROS - OBSERVACIONES
APORTACION DE NUEVA DOCUMENTACION A
UNA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION O
MODELO DE UTILIDAD O DISEÑO INDUSTRIAL

48
46

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 0102379 6-000001 Folios: 29
Fecha de Recibido: 2001-01-19 16:50:00
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 32: 002-ETM
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Solicitud de Patente
Expediente No.01 002.379CONTESTACION: Reparos ☐
Observaciones ☐
Otros ☐NUEVA DOCUMENTACION APORTADA ☒☒ PATENTE ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIALTITULO: **COMPUESTOS QUIMICOS**SOLICITANTE: **AstraZeneca AB**

INDICE DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

- ☒ Como complemento de la solicitud estamos anexando ☐
☐ ejemplos los cuales precisan el objetivo de la ☐
☐ invención, y no afectan en ningún sentido el ☐
☐ alcance de la invención. ☐
☐ ☐
☐ ☐

APODERADO: **RAMIRO CASTRO DUQUE** Código 340DOMICILIO: **Cra. 7 No. 16-56 Piso 9**TEL: **2-812424**

FIRMA:

NUMERO DE HOJAS **29**

RADICADO POR: Nombres y Apellidos

Enero 18, 2001
CPB/hsr.

d) Enlace a células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs)

i) Preparación de PBMC humanas

Sangre humana fresca (200 ml) se obtuvo de donantes voluntarios, se recogió dentro de anti coagulante de citrato de sodio para dar una concentración final de 0,38%. La sangre se mezcló con Amortiguador de Sedimentación y se incubó a 37 °C durante 20 minutos. El sobrenadante se recogió y centrifugó a 1 700 rpm durante 5 minutos (Sorvall RT6000D). El pellet obtenido se resuspendió en 20 ml RPM1/BSA (1 mg/ml) y 4 x 5 ml de células se laminaron cuidadosamente sobre 4 x 5 ml de Lymphoprep™ (Nycomed) en tubos centrífugos de 15 ml. Los tubos se esponjaron a 1 700 rpm durante 30 minutos (Sorvall RT6000D) y la capa resultante de células se retiró y transfirió a tubos Falcon de 50 ml. Las células se lavaron dos veces en Amortiguador Lysis para retirar cualesquiera células de sangre roja restantes seguido por 2 lavados en RPM1/BSA. Las células se resuspendieron en 5 ml de Amortiguador de Enlace. El número de células se midió en un contador Coulter y adicional amortiguador de enlace se agregó para dar una concentración final de $1,25 \times 10^7$ PBMC/ml.

ii) Ensayo

[125 I]MCP-1 se preparó utilizando conjugación Bolton y Hunter (Bolton y otros, 1973, Biochem. J, 133, 529; Amersham International plc]. Ensayos de enlace de equilibrio se llevaron a cabo utilizando el método de Ernst y otros, 1994, J Immunol, 152, 3541. Brevemente, 50 μ l de 125 I-labeled MCP-1 (concentración final 100 pM) se agregó a 40 μ l (5×10^5 células) de suspensión de células en una placa de 96 orificios. Los

compuestos, diluidos en el Amortiguador Total de Enlace de Células a partir de una solución en lote de 10 mM en DMSO se agregó en un volumen final de 5 μ l para mantener una concentración constante de DMSO en el ensayo de 5%. El enlace total se determinó en ausencia de compuesto. Enlace no específico se definió mediante la adición de 5 μ l de MCP-1 frío para da una concentración final de ensayo de 100 nM. Los orificios del ensayo se desarrollaron a un volumen final de 100 μ l con el Amortiguador Total de Enlace de Células y las placas se sellaron. Después de la incubación a 37°C durante 60 minutos la mezcla de enlace de las reacciones se filtró y lavó durante 10 segundos utilizando Amortiguador de Lavado en hielo frío utilizando un lavador de placa (Cosechador de Células Brandel MLR-96T). Matraces de filtro (Brandel GF/B) se humedecieron previamente durante 60 minutos en 0,3% de polietilenimina más plus 0,2% de BSA antes del uso. Después de la filtración los filtros individuales se separaron en tubos de 3,5 ml (Sarstedt No. 55.484) y 125 I-etiquetado MCP-1 de enlace se determinó (LKB 1277 Gammamaster).

La potencia del compuesto de prueba se determinó mediante ensayo en duplicado utilizando curvas de respuestas de dosis de seis puntos y determinaron concentraciones IC₅₀.

No se observó toxicidad fisiológicamente no aceptable en la dosis efectiva para los compuestos probados de la presente invención.

La invención se ilustra adicionalmente, pero no está limitada por los siguientes Ejemplos donde los siguientes procedimientos generales se utilizaron a menos que se establezca de otra forma.

i) N,N-Dimetilformamida (DMF) se secó sobre tamices moleculares de 4 Å. Tetrahidrofurano anhidro (THF) se obtuvo en botellas Aldrich SURESEAL™. Otros reactivos y solventes comercialmente disponibles se utilizaron sin adicional purificación a menos que se establezca de otra forma. Los extractos de solvente orgánico se secaron sobre MgSO₄ anhidro

ii) ¹H, ¹³C y ¹⁹F NMR se registraron sobre instrumentos Bruker WM200, WM250, WM300 o WM400 utilizando DMSO-d₆ con Me₄Si o CCl₃F como estándar interno como sea apropiado, a menos que se establezca de otra forma. Los levantamientos químicos se anotaron en δ (ppm) y las multiplicidades pico se designan como sigue: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; dt, doblete de tripletes; q, cuarteto; m, multiplete; br, amplio.

iii) Los espectros de masa se registraron sobre espectrómetros VG 12-12 cuádruple, VG 70-250 SE, VG ZAB 2-SE o un VG modificado AEI/Kratos MS9.

iv) Para análisis TLC, se utilizaron placas Merck recubiertas previamente TLC (gel de sílice 60 F254, d = 0,25 mm).

v) La cromatografía de destello se llevó a cabo sobre sílice (Merck Kieselgel: Art.9385).

Ejemplo 1

N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-hidroxiindolo-2-ácido carboxílico

36 50 *fe*

Hidróxido de sodio (1 M, 100 ml) se agregó a una solución agitada de etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-acetoxiindolo-2-carboxilato (11,2 g) en agua (50 ml) y metanol (150 ml). La reacción se agitó a 55. °C durante 6 horas. El metanol se retiró bajo vacío y la solución restante se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (2 M, 50 ml) precipitando el producto como un sólido blanco. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío para lograr a sólido en crema (9,53 g) el cual se purificó mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo como el levigado. La cristalización a partir de metanol/agua logró el compuesto titulado como un sólido en crema (7,08g, 71 %) NMR: (CD₃SOCD₃) 55.84 (s, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 9.03 (s, 1H); M/z 368 (M-H⁺).

El procedimiento descrito en el anterior ejemplo se repitió utilizando el apropiado éster indolo como los materiales de partida. Así se obtuvieron los compuestos descritos abajo.

Ejemplo 2

N-(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-5-hidroxiindolo-2-ácido carboxílico

50% de obtenido. NMR (CD₃SOCD₃) δ 5.87 (s, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.99 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.67 (t, 1H); m/z 352 (M-H⁺).

Ejemplo 3

N-(3-cloro-4-trifluorometilbencil)-5-hidroxiindolo-2-ácido carboxílico

(55% de obtenido). NMR (CD₃SOCD₃) 5:5.9 (s, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 9.1 (s, 1H); m/z 368/370 (M-H⁺).

51 53

Ejemplo 4

N-(3-bromo-4-clorobencil)-5-hidroxiindolo-2-ácido carboxílico

71% de obtenido. NMR (CD₃SOCD₃) δ 5.76 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 9.00 (s, 1H); m/z 380

Ejemplo 5

N-(3-fluoro-4-bromobencil)-5-hidroxiindolo-2-ácido carboxílico

53% de obtenido. NMR (CD₃SOCD₃) δ 5.77 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 9.00 (s, 1H), 12.82 (s, 1H); m/z 362 (M-H⁺).

Ejemplo 6

N-(3-bromo-4-fluorobencil)-5-hidroxiindolo-2-ácido carboxílico

55% de obtenido. NMR (CD₃SOCD₃) δ 5.77 (s, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.38 (m, 2H), 9.00 (s, 1H); m/z 362 (M-H⁺).

Ejemplo 7

N-(3-trifluorometil-4-fluorobencil)-4-fluoro-5-hidroxiindolo-2-ácido carboxílico

(58% de obtenido). NMR(CD₃SOCD₃) δ: 5.85 (s, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.4 (t, 1H), 7.95 (dd, 1H), 9.3 (s, 1H) 13.1 (s, 1H); m/z 370 (M-H⁺).

Ejemplo 8

N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-4-fluoro-5-hidroxiindolo-2-ácido carboxílico

52/5X

97% de obtenido. NMR (CD₃SOCD₃) δ 5.80 (s, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 9.30 (s, 1H); m/z 386 (MH⁺).

Ejemplo 9

N-(3-trifluorometil-4-fluorobencil)-4,6-difluoro-5-hidroxiindolo-2-ácido carboxílico

83% de obtenido. NMR (CD₃SOCD₃) δ 5.80 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 9.60 (s, 1H); M/z(-) 388.2 (M-H⁺)

Ejemplo 10

N-(3, 4-clorobencil)-4,6-dicloro-5-hidroxiindolo-2-ácido carboxílico

82% de obtenido. NMR (CD₃SOCD₃) δ 5.92 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.5(d, 1H), 7.5 5 (s, 1H); m/z 406, 404, 402 (M-H⁺)

Ejemplo 11

N-(3-trifluorometil-4-fluorobencil)-3-bromo-5-hidroxiindolo-2-ácido carboxílico

(92% de obtenido). NMR(CD₃SOCD₃) δ::5.8 (s, 2H), 6.9 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.35-7.55 (M, 2H), 7.6 (dd, 1H), 9.4 (s, 1H); m/z 430/432 (M-H⁺).

Ejemplo 12

N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-3-bromo-5-hidroxiindolo-2-ácido carboxílico

(309 mg, 87%). NMR(CD₃SOCD₃) δ:: 5.85 (s, 2H), 6.8-7.0 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 9.4 (s, 1H); m/z 446/448 (M-H⁺).

Ejemplo 13

N-(3-cloro-4-trifluorometilbencil)-3-bromo-5-hidroxiindolo-2-ácido
carboxílico

(82% de obtenido) NMR(CD₃SOCD₃) δ: 5.8 (s, 2H), 6.9 (m, 2H), 7.1 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 9.4 (s, 1H); m/z 447 (M-H⁺).

Ejemplo 14

N-(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-3-cloro-5-hidroxiindolo-2-ácido
carboxílico

NMR (CD₃SOCD₃) δ 5.8 (s, 2H), 6.9 (m, 2H), 7.25(m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 9.4(s, 1H); m/z 386.0 (M-H⁺).

Ejemplo 15

N-(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-3-iodo-5-hidroxiindolo-2-ácido
carboxílico

NMR (CD₃SOCD₃) δ 5.8 (s, 2H), 6.8(s, 1H), 6.9(d, 1H), 7.2(m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.6(d, 1H), 9.3(s, 1H); m/z 478 (M-H⁺).

Ejemplo 16

N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-3-metoxi-5-hidroxiindolo-2-ácido
carboxílico

(108% de obtenido como hidrato) NMR: 3.9 (s, 3H) 5.7 (s, 2H), 6.8 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.2(d, 1H) 7.4 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 9.1 (s, 1H); m/z 398 (M-H⁺).

Ejemplo 17

N-(3-trifluorometil-4-fluorobencil)-5-hidroxi-6-cloroindolo-2-ácido
carboxílico

54

(68% de obtenido). NMR (CD_3SOCD_3) δ 5.8 (s, 2H), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.4-7.55 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 9.8 (s, 1H); m/z 386 (M-H^+).

Ejemplo 18

N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-hidroxi-6-cloroindolo-2-ácido carboxílico

71% de obtenido. NMR (CD_3SOCD_3) δ 5.74 (s, 2H), 7.04-7.21 (m, 3H), 7.53-7.63 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 9.72 (bs, 1H); m/z 402.1/404.5 (M-H^+)

Ejemplo 19

N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-hidroxi-7-fluoroindolo-2-ácido carboxílico

55% de obtenido. NMR (CD_3SOCD_3) δ 5.90 (s, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.60 (d, 1H); M/z (-) 385.85 (M-H^+)

Ejemplo 20

N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-hidroxi-6-bromoindolo-2-ácido carboxílico

90% de obtenido. NMR (CD_3SOCD_3) δ 5.82 (s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 13.0 (s, 1H); m/z 446.18 (M-H^+)

Ejemplo 21

N-(3,4-diclorobencil)-5-hidroxi-6-bromoindolo-2-ácido carboxílico

92% de obtenido. NMR (CD_3SOCD_3) δ 5.80 (s, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 9.80 (s, 1H); m/z 412.1 (M-H^+)

Ejemplo 22

557

N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-hidroxi-6-fluoroindolo-2-ácido carboxílico

97% de obtenido. NMR (CD_3SOCD_3) δ 5.8 (s, 2H), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 9.49 (s, 1H), 12.86 (br, 1H); m/z 386, 388 (M-H^+)

Ejemplo 23

N-(3,4-diclorobencil)-5-hidroxi-6-fluoroindolo-2-ácido carboxílico

97% de obtenido. NMR (CD_3SOCD_3) δ 5.75 (s, 2H), 6.9 (dd, 1H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 9.5 (bs, 1H); m/z 353 (M-H^+)

Ejemplo 24

N-(3,4-diclorobencil)-5-hidroxi-6-cloroindolo-2-ácido carboxílico

41% de obtenido. NMR (CD_3SOCD_3) δ 5.8 (s, 2H), 6.9 (dd, 1H), 7.2 (s, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 9.75 (s, 1H); m/z 398, 396 (M-H^+)

Ejemplo 25

N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-4-cloro-5-hidroxiindolo-2-ácido carboxílico

93% de obtenido. NMR (CD_3SOCD_3) δ 5.86 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 9.66 (bs, 1H); m/z 402, 404 (M-H^+).

Ejemplo 26

N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-4,6-dicloro-5-hidroxiindolo-ácido carboxílico

76% de obtenido. NMR (CD_3SOCD_3) δ 5.86 (s, 2H), 7.09 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 9.64 (bs, 1H); m/z 392, 394 (M-H⁺).

Ejemplo 27

N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-acetoxiindolo-2-ácido carboxílico
(Prodroga del compuesto No. 1 del Ejemplo 1)

Una solución de N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-hidroxiindolo-2-ácido carboxílico (1,01g) en etil acetato caliente (80 ml) se agregó 4-dimetilaminopiridina (30 mg) y anhídrido acético (0,64 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. Los orgánicos se lavaron con 1N HCl y se secaron. Los orgánicos se concentraron y purificaron mediante cromatografía de columna, levigando con acetato de etilo para dar el producto deseado (808 mg, 72%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.25 (s, 3H), 5.9 (s, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.65 (d, 1H); m/z 410 (M-H⁺).

Preparación de Materiales de Partida

Los materiales de partida para los Ejemplos anteriores son ya sea comercialmente disponibles o son fácilmente preparados mediante métodos estándares a partir de materiales conocidos. Por ejemplo las siguientes reacciones (Métodos A a E) son ilustraciones pero no limitaciones de la preparación de los materiales de partida utilizados en las reacciones de arriba.

Método A

Etil 5-acetoxi-N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)indolo-2-carboxilato

57
59

i) Etil 5-hidroxiindolo-2-carboxilato

Tribromuro de borono (64,58 g) se agregó gota a una solución agitada de etil 5-metoxiindolo-2-carboxilato (20 g) en diclorometano (1 000 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de argón. La reacción se dejó tibia a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se vertió dentro de hielo/solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa saturada con agitación y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno de sodio, agua, solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron. La solución se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando 0 a 60% de éter dietilo:isohexano como levigado para lograr el producto como un sólido blanco (9,02g, 48%). NMR(CD_3SOCD_3): δ 1.31 (t, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 11.52 (br, 1H); m/z 206 (MH^+).

ii) Etil 5-acetoxiindolo-2-carboxilato

Una solución agitada de etil 5-hidroxiindolo-2-carboxilato (7,79 g) y 4-dimetilaminopiridina (20 mg) en anhídrido acético (80 ml) se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas. La reacción se concentró en vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico (2 M), solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno de sodio, agua, solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron. La solución se concentró en vacío para lograr el producto como un sólido amarillo (9,39g, 100 %). NMR (CD_3SOCD_3): δ 1.20 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.29 (d, 1H); m/z 248 (MH^+).

50

iii) Etil 5-acetoxi-N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)indolo-2-carboxilato

Hidrido de sodio (1,78 g) se agregó a una solución agitada de etil 5-acetoxiindolo-2-carboxilato (10 g) y 3-trifluorometil-4-clorobencilbromuro (11,64 g) en DMF (200 ml) bajo una atmósfera de argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró en vacío y el residuo se fraccionó entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron, concentraron bajo vacío y se purificaron mediante cromatografía de columna utilizando hexano 15% acetato de etilo/isohehexano como levigado para lograr a sólido en crema. La cristalización a partir de acetato de etilo/isohehexano logró el producto como un sólido en crema. (13.26 g, 74%). NMR (CD_3SOCD_3): δ 1.37 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 5.82 (s, 2H), 7.0-7.09 (m, 2H), 7.22 - 7.29 (m, 1H), 7.31-7.4 (m, 2H) 7.43 (d, 1H), 7.51 (s, 1H).

Los procedimientos descritos en el Método A1)-iii) se repitieron utilizando el apropiado haluro de bencil. Así se obtuvieron los compuestos descritos siguientes.

Etil N-(3-fluoro-4-trifluorometilbencil-5-acetoxiindolo-2-carboxilato

860 mg, 96% NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.37 (q, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.08 dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (t, 1H); M/z 424 (MH^+).

Etil N-(3-cloro-4-trifluorometilbencil)-5-acetoxiindolo-2-carboxilato

55% de obtenido. NMR (CDCl_3) δ 1.4 (t, 3H) 2.3 (s, 3H) 4.3 (q, 2H) 5.8 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (dd, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (d, 1H) 7.55 (d, 1H); m/z 440/422 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etil N-(3-bromo-4-clorobencil)-5-acetoxiindolo-2-carboxilato

59

15% de obtenido. NMR (CDCl_3) δ 1.37 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.40 (d, 1H). m/z 449 (MH^+).

Etil N-(3-fluoro-4-bromobencil)-5-acetoxiindolo-2-carboxilato

77% de obtenido. NMR (CDCl_3) δ 1.37 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.37 (q, 2H), 5.77 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.40 (t, 1H).

Etil N-(3-bromo-4-fluorobencil)-5-acetoxiindolo-2-carboxilato

41% de obtenido. NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.37 (q, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.62 (d, 1H); m/z 433 (MH^+).

Método B

Metil-N-(3-trifluorometil-4-fluorobencil)-4-fluoro-5-hidroxiindolo-2-carboxilato

(i) 2-Fluoro-3-benciloxibenzaldehído

2-Fluoro-3-hidroxibenzaldehído (16,49 g) se disolvió en dimetilformamida (200 ml) y se agitó bajo una atmósfera de argón. Hidruro de sodio se agregó (60% en aceite mineral, 5,18 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó bromuro de bencil (16,8 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción se concentró en vacío y el residuo resultante se fraccionó entre éter dietilo (200 ml) y agua (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (400 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de destello de columna, utilizando un gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo/isohexano como levigado para dar el producto

48
60

deseado como un sólido amarillo (18,41g, 68%): ^1H NMR (CD_3SOCD_3) δ 5.20 (s, 2H), 7.2-7.6 (m, 8H), 10.21(s, 1H)

(ii) Metil-2-azido-3-(2-fluoro-3-benciloxifenil)propenoato

Una mezcla de metilazidoacetato (36,64 g) y 2-Fluoro-3-benciloxibenzaldehído (18,32g) in metanol (250 ml) se agregó gota a gota, con agitación, durante 1 hora a una mezcla de metóxido de sodio (17,20 g) en metanol (100 ml) a $-25\text{ }^\circ\text{C}$ bajo una corriente de argón. La mezcla se dejó agitar durante 20 minutos, se dejó tibia a $5\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante la noche. El precipitado resultante se filtró, se lavó entonces secuencialmente con metanol frío, se diluye la solución de ácido acético en agua y agua. El sólido resultante se secó bajo vacío para dar el producto como un sólido castaño pálido (16,70 g) el cual se utilizó sin purificación.

(iii) Metil-4-fluoro-5-benciloxiindolo-2-carboxilato

Una solución de metil-2-azido-3-(2-fluoro-3-benciloxifenil)propenoato (16,7 g) in xileno (600 ml) se agregó gota a gota con agitación a xileno en reflujo (2,4 L) durante 1 hora y luego se agitó durante 20 minutos adicionales. La mezcla de la reacción se concentró en vacío y se purificó mediante cromatografía de destello de columna, utilizando un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo/isohexano como levigado para dar el producto como un sólido amarillo (12,93 g, 54 %). ^1H NMR (CD_3SOCD_3) δ 3.85(s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.05-7.45 (m, 8H), 12.06 (s, 1H); m/z 300.4 (MH $^+$)

En una forma similar, los pasos (ii) y (iii) se repitieron, pero utilizando 2-cloro-3-metoxibenzaldehído y etil azido acetato se preparó

Etil-4-cloro-5-metoxiindolo-2-carboxilato

83
61

¹H NMR (CD₃SOCD₃) δ 1.31 (t, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 12.2 (bs, 1H).

(iv) Metil-N-(3-trifluorometil-4-fluorobencil)-4-fluoro-5-benciloxiindolo-2-carboxilato

Hídrido de sodio (60% en aceite mineral, 75 mg) se agregó a una solución de metil-4-fluoro-5-benciloxiindolo-2-carboxilato (257 mg) en dimetilformamida (10 ml) se enfrió a 5 °C y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante 30 minutos. 3-Trifluorometil-4-fluorobencil cloruro (280 mg) se agregó y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 4 horas. La mezcla de la reacción se fraccionó entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), se concentraron en vacío y se purificaron mediante cromatografía de columna de destello, utilizando isohexano seguido por 5% acetato de etilo/isohexano como levigado, para dar el producto deseado (140 mg, 34%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.9 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.9-7.2 (m, 4H), 7.3-7.5 (m, 7H); m/z 476 (M+H⁺)

En una forma similar pero utilizando el apropiado indolo y bencil haluro se preparó:

Etil-N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-4-cloro-5-metoxiindolo-2-carboxilato

82% de obtenido. NMR (CDCl₃) δ 1.4 (t, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 5.8 (s, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.3-7.5 (m, 3H).

(v) Metil-N-(3-trifluorometil-4-fluorobencil)-4-fluoro-5-hidroxiindolo-2-carboxilato

Una mezcla de metil-N-(3-trifluorometil-4-fluorobencil)-4-fluoro-5-benciloxiindolo-2-carboxilato (140 mg) y 5% Pd/C (50 mg) en acetato de

42
62

etilo (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas, se filtró a través de celita, se concentró en vacío y se purificó mediante cromatografía de destello de columna utilizando un gradiente de 10 a 25% de acetato de etilo/isohexano como levigado para dar el producto deseado (60 mg, 53%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.9 (s, 3H), 4.9 (d, 1H), 5.8 (s, 2H), 6.9-7.2 (m, 4H), 7.4 (m, 2H); m/z 384 (M-H^+)

En una forma similar pero utilizando el apropiado bencil haluro se preparó:

Metil-N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-4-fluoro-5-hidroxiindolo-2-carboxilato

89% de obtenido. NMR (CD_3SOCD_3) δ 3.80 (s, 3H), 5.92 (s, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 9.37 (s, 1H); m/z 401 (MH^+).

En una forma similar pero iniciando a partir de 2,4-difluoro-3-hidroxibenzaldehído se preparó

Etil N-(3-trifluorometil-4-fluorobencil)-4,6-difluoro-5-hidroxiindolo-2-carboxilato

^1H NMR (CD_3SOCD_3) δ 3.80 (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 7.20-7.60 (m, 5H), 9.70 (s, 1H); M/z 402.2 (M-H^+)

Etil-N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-4-cloro-5- hidroxiindolo-2-

carboxilato se preparó a partir de etil-N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-4-cloro-5-metoxiindolo-2-carboxilato utilizando el método como se describe en E(iv). 42% de obtenido. ^1H NMR (CD_3SOCD_3) δ

1.39 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 6.99-7.11 (m, 3H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.47 (d, 1H); m/z 430, 432 (M-H^+)

Método C

Etil 5-acetoxi-3-bromoindolo-2-carboxilato

N-Bromosuccinimida (0,14 g) se agregó a una solución agitada de etil 5-acetoxiindolo-2-carboxilato (0,2 g) en DMF (3,0 ml). La reacción se agitó durante 4 horas, entonces se vertió dentro de agua. El precipitado resultante se filtró y se secó en vacío para dar el compuesto titulado como un polvo blanco (0,23 g, 87 %): NMR 1.38 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 12.28 (bs, 1H); m/z 326 (M^+).

Método C2

Etil 5-acetoxi-3-cloroindolo-2-carboxilato

Una solución de etil 5-acetoxiindolo-2-carboxilato (500 mg) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente en presencia de N-clorosuccinimida (297 mg) y carbonato de potasio (279 mg) durante la noche. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con diclorometano frío seguido por agua y se secó bajo vacío durante la noche para dar el producto deseado como un polvo blanco (425 mg, 75%). NMR: 1.35 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.4 (q, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 12.2 (s, 1H); m/z 281.9 (MH^+).

Método C 3

Etil 5-acetoxi-3-iodoindolo-2-carboxilato

Una solución de etil 5-acetoxiindolo-2-carboxilato (1 g) en dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente en presencia de carbonato de potasio (1,12 g) e yodo (1,029 g) durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el producto deseado 1.32g, 87%). NMR: δ (CD_3SOCD_3) 1.4 (t, 3H), 4.4 (q, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 12.3 (s, 1H); M/z 372($M-H^+$)

Etil N-(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-5-acetoxi-3-iodoindolo-2-carboxilato

A una solución de etil 5-acetoxi-3-iodoindolo-2-carboxilato (400 mg) en dimetilformamida (15 ml) se agregó carbonato de potasio (340 mg), yoduro tetrabutil amonio (10 mg) y 4-fluoro-3-trifluorometilbencil bromuro (330 mg). La mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron, concentraron y purificaron mediante cromatografía de columna utilizando 5% de acetato de etilo/isohexano as el levigado para dar el producto deseado (520 mg, 89%). NMR (CD₃SOCD₃): δ 1.3 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 1H), 7.8 (m, 2H): M/z 550 (MH⁺)

En una forma similar pero utilizando el apropiado etil 5-acetoxi-3-haloindolo-2-carboxilato y bencil haluro se prepararon:-

Etil N-(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-5-acetoxi-3-cloroindolo-2-carboxilato

70% de obtenido. 458.1 (MH⁺)

Etil N-(3-trifluorometil-4-fluorobencil)-5-acetoxi-3-bromoindolo-2-carboxilato

96% de obtenido.

NMR (CDCl₃) δ 1.4 (t, 3H), 2.3 (s, 3H), 4.4 (q, 2H), 5.75 (s, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 2H); m/z 502/504 (MH⁺).

Etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-acetoxi-3-bromoindolo-2-carboxilato

65 6A

79% de obtenido. NMR (CDCl₃) δ 1.4 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.4 (q, 2H), 5.8 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (s, 1H); m/z 518/520 (MH⁺)

Etil N-(3-cloro-4-trifluorometilbencil)-5-acetoxi-3-bromoindolo-2-carboxilato

63% de obtenido. NMR (CDCl₃) δ 1.4 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.4 (q, 2H), 5.8 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (d, 1H); m/z 518/520 (MH⁺).

Método D

Etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-3-metoxi-5-hidroxiindolo-2-

Carboxilato Etil 5-acetoxiindolo-2-carboxilato

Una mezcla de etil 3-benciloxiindolo-2-carboxilato (10 g), ciclohexeno (50 ml) y 10% de paladio sobre carbono (2g) en acetato de etilo (500 ml) se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió y filtró a través de Celita. Anhídrido acético (5 ml) y N-dimetilaminopiridina (0,1 g) se agregó y 30 la mezcla se sometió a reflujo durante 15 minutos. La mezcla se enfrió y etanol se agregó para destruir el exceso de anhídrido acético. La mezcla se concentró y el residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/isohexano para dar el producto deseado como agujas blancas (6,44 g, 77 %) NMR

(CD₃SOCD₃) δ 1.33 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.0 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 11.93 (bs, 1H); m/z (M-H⁺)

ii) Etil 5-acetoxi-diazoindolo-2-carboxilato

A una solución de etil 5-acetoxiindolo-2-carboxilato (5 g) se agregó nitrito de sodio (20 g) seguido gota a gota por ácido acético glacial (20 ml). Después de alrededor de media adición, se levigaron fumantes

castaños. La mezcla se enfrió a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el resto del ácido acético se agregó. La mezcla se dejó agitar durante 18 horas. Una cantidad adicional de nitrito de sodio (10 g) y ácido acético (10 ml) se agregó y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla se fraccionó entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se separaron, secaron y concentraron a bajo volumen. Hexano se agregó y el sólido resultante se filtró para dar el producto deseado (5.2g, 94%).

NMR (CDCl_3) δ 0.8 (t, 3H), 4.5 (q, 2H), 7.1 (dd, 1H), 7.4 (d, 1H), 8.0 (d, 1H); m/z 273 ($\text{M}+\text{H}^+$)

(iii) Etil 3-metoxi-5-acetoxiindolo-2-carboxilato

A una solución de etil 5-acetoxi-diazoindolo-2-carboxilato (4,6 g) en 1,2 dicloroetano se agregó metanol (10 ml), seguido por una cantidad catalítica de dímero de acetato de rodio (II) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna utilizando 20% de etil acetato/isohexano como levigado para el producto deseado, el cual se purificó adicionalmente mediante titulación con éter dietilo (2,34g, 50%). NMR (CDCl_3) δ 1.4 (t, 3H), 2.3 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.4 (q, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.2-7.25 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 8.4 (bs, 1H); m/z 278.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Método E

Etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-hidroxi-6-cloroindolo-2-carboxilato

(i) Etil 2-acetil-2-(N'-(3-cloro-4-metoxifenil)hidrazina)propionato

HCl etéreo (60 ml) se agregó a una solución de 3-cloro-p-anisidina en acetato de etilo (300 ml) para precipitar la sal, la cual se aisló mediante

filtración y se secó al aire. La sal (18,5 g) se suspendió en 1,5 N HCl (230 ml) a -5°C bajo argón. Una solución de nitrito de sodio (6,9 g) en agua (50 ml) se agregó durante 15 minutos para formar una solución/precipitado, la cual se agitó a -5°C durante 1 hora adicional. (solución A) Una solución de hidróxido de sodio (5,36 g) en agua (10 ml) se agregó a una solución de etil-2-metilacetoacetato (13,5 ml) en etanol (80 ml) a 5°C . La reacción se agitó a 5°C durante 1 hora adicional y el pH se ajustó entonces a 4 mediante la adición de acetato de sodio (20 g). (solución B) La Solución B se agregó a la Solución A a -5°C y la mezcla se dejó tibia a temperatura ambiente durante 3 horas antes del fraccionamiento entre agua (250 ml) y acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se concentró bajo vacío y se purificó mediante cromatografía de columna utilizando 15% de acetato de etilo/isohexano como levigado para lograr el producto deseado (7 g, 21%); NMR (CDCl_3) δ 1.24 (t, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.22-4.35 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H) m/z 270($\text{M}-\text{CH}_3\text{COH}$)⁺

En una forma similar pero iniciando a partir de 3-fluoro-4-metoxianilina se preparó:

Etil 2-acetil-2-(N'-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina)propionato

NMR (CD_3SOCD_3) δ 1.25 (t, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.2 (q, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H); m/z 255(NM^+)

En una forma similar pero iniciando a partir de 3,5-dicloro-4-metoxianilina se preparó:

Etil 2'-(3,5-dicloro-4-metoxifenil)hidrazina)propionato

NMR (CDCl_3) δ 1.4 (t, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.3 (q, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.52 (br, 1H); m/z 307 (MH^+)

68
8/10
7/0

(ii) Etil 5-metoxi-6-cloroindolo-2-carboxilato

Una solución de etil 2-acetil-2- (N'-(3-cloro-4-metoxifenil) hidrazina) propionato (1 g) y p-tolueno-ácido sulfónico (1 g) en tolueno (30 ml) se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró entonces y purificó mediante cromatografía de columna utilizando 15% acetato de etilo/isohexano como levigado para lograr el producto deseado (70 mg, 8%); NMR (CDC13)

δ 1.42 (t, 3H), 3.95, (s, 3H), 4.42 (q, 2H), 7.11 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 8.86 (br, 1H)

En una forma similar pero iniciando a partir de etil 2-acetil-2-(N'-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina)propionato se preparó:

Etil 5-metoxi-6-fluoroindolo-2-carboxilato

NMR (CD₃SOCD₃) δ 1.3 (t, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.3 (q, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (d, 1H); m/z 237 (NM⁺)

En una forma similar pero iniciando a partir de etil 2-(N'-(3,5-dicloro-4-metoxifenil)hidrazina)propionato se preparó:

Etil 5-metoxi-4,6-dicloroindolo-2-carboxilato

NMR (CD₃SOCD₃) δ 1.38 (t, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.5 (bs, 1H); m/z 307 (MH⁺)

Etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-metoxi-6-cloroindolo-2-carboxilato

Etil 5-metoxi-6-cloroindolo-2-carboxilato se alquilató con 3-trifluorometil-4-clorobencil bromuro utilizando la metodología descrita en Método

69
101
7

A(iii) para dar el producto deseado (650 mg, 64%); NMR (CDC13) δ 1.36 (t, 3H), 3.93 (q, 2H), 5.75 (s, 2H), 7.01 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)

En una forma similar utilizando el indolo apropiado y bencil haluro se prepararon:

Etil N-(3-trifluorometil-4-fluorobencil)-5-metoxi-6-cloroindolo-2-carboxilato

NMR (CD₃SOCD₃) δ 1.25 (t, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.1-7.4 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 7.9 (s, 1H).

Etil N-(3,4-diclorobencil)-5-metoxi-6-fluoroindolo-2-carboxilato

NMR (CD₃SOCD₃) δ 1.25 (t, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (q, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (d, 1H)

Etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-metoxi-6-fluoroindolo-2-carboxilato

NMR (CD₃SOCD₃) δ 1.36 (t, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (s, 1H).

Etil N-(3,4-diclorobencil)-5-metoxi-4,6-dicloroindolo-2-carboxilato

NMR (CDC13) δ 1.39 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.7 (s, 2H), 6.82 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.42 (s, 1H)

Etil N-(3-trifluorometil-4-diclorobencil)-5-metoxi-4,6-dicloroindolo-2-carboxilato

NMR (CDC13) δ 1.4 (t, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 5.75 (s, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.25-7.5 (m, 4H).

58 70

Etil N-(3,4-diclorobencil)-5-metoxi-6-cloroindolo-2-carboxilato

NMR (CDC13) δ 1.36 (t, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 5.69 (s, 2H), 6.82 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.24-7.35 (m, 3H); m/z 414 (MH⁺)

Etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-hidroxi-6-cloroindolo-2-carboxilato

Una mezcla de etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-metoxi-6-cloroindolo-2-carboxilato (650 mg) y trimetilsililioduro (0,8 ml) en cloroformo (50 ml) se agitó a 50°C durante 18 horas. Adicionales alícuotas de trimetilsililioduro se agregaron hasta que no permaneció material de partida y la reacción se vertió entonces en metanol (100 ml). La mezcla se concentró bajo vacío y se purificó mediante cromatografía de columna utilizando 15% de acetato de etilo/isohexano como el levigado para lograr el producto deseado como un sólido blanco (276 mg, 44%); NMR (CDC13) δ 1.36 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 5.75 (s, 2H), 7.0 (dd, 1H), 7.24-7.51 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.44 (d, 1H)

En una forma similar, pero utilizando etil N-(3-trifluorometil-4-fluorobencil)-5-metoxi-6-cloroindolo-2-carboxilato o etil N-(3,4-diclorobencil)-5-metoxi-6-fluoroindolo-2-carboxilato o etil N-(3,4-diclorobencil)-5-metoxi-4,6-dicloroindolo-2-carboxilato o etil N-(3,4-diclorobencil)-5-metoxi-6-cloroindolo-2-carboxilato o etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-metoxi-6-fluoroindolo-2-carboxilato o etil N-(3-trifluorometil-4-diclorobencil)-5-metoxi-4,6-dicloroindolo-2-carboxilato se prepararon:

Etil N-(3-trifluorometil-4-fluorobencil)-5-hidroxi-6-cloroindolo-2-carboxilato

53% de obtenido. NMR (CD_3SOCD_3) δ 1.25 (t, 3H), 4.25 (q, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.1-7.25 (m, 3H), 7.4 (t, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 9.8 (s, 1H); m/z 414 (M-H^+)

Etil N-(3,4-diclorobencil)-5-hidroxi-6-fluoroindolo-2-carboxilato

31 % de obtenido. NMR (CDCl_3) δ 1.4 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.7 (s, 2H), 6.8 (dd, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.1-7.3 (m, 2H); m/z 380 (M-H)

Etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-hidroxi-6-fluoroindolo-2-carboxilato

26% de obtenido. NMR (CDCl_3) δ 1.35 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 4.98 (bd, 1H), 5.72 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.23-7.3 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.44 (s, 1H); M/z 414, 416 (M-H^+).

Etil N-(3,4-diclorobencil)-5-hidroxi-4,6-dicloroindolo-2-carboxilato

69% de obtenido. NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, 3H), 4.34 (q, 2H), 5.65 (bs, 1H), 7.7 (s, 2H), 6.82 (dd, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.35 (s, 1H);
m/z 436, 434, 432, 430 (M-H^+)

Etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-hidroxi-4,6-dicloroindolo-2-carboxilato

80% de obtenido. NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, 3H), 4.36 (q, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 7.0 (dd, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.43 (d, 1H);
466, 468 (M-H^+)

Etil N-(3,4-diclorobencil)-5-hidroxi-6-cloroindolo-2-carboxilato

37% de obtenido. m/z 398 (M-H^+)

72

Método E2

Etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-acetoxi-6-bromoindolo-2-carboxilato

(i) Etil-5-metoxi-6-bromoindolo-2-carboxilato

El procedimiento descrito en el método E(i)-(ii) se repitió utilizando 3-bromo-4-metoxi anilina para dar el producto deseado (24% de obtenido): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.30 (t, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 11.79 (s, 1H); M/z 296.3 (M-H).

(ii) Etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-acetoxi-6-bromoindolo-2-carboxilato

El procedimiento descrito en el método A(i)-(iii) se repitió utilizando el bencil haluro apropiado para dar el producto deseado: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.22 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.10(s, 1H)

En una forma similar pero utilizando 3,4-diclorobencil cloruro se preparó:

Etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-acetoxi-6-bromoindolo-2-carboxilato

m/z 486.2 (M-H $^+$)

Método E3

Etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-hidroxi-7-fluoroindolo-2

73
64/5

carboxilato

(i) Etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-benzilox-7-fluoroindolo-2-carboxilato

El procedimiento descrito en el Método E(i)-(iii) se repitió utilizando 2-fluoro-4-benziloxi anilina como material de partida para dar el producto deseado (71 % de obtenido): ^1H NNM (DMSO- d_6) δ 1.22(t, 3H), 4.25(q, 2H), 5.10(s, 2H), 5.90(s, 2H), 6.95(m, 1H), 7.15(m, 2H), 7.30-7.50(m, 6H), 7.60(m, 2H)

Etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-hidoxi-7-fluoroindolo-2-carboxilato

A una solución de Etil N-(3-trifluorometil-4-clorobencil)-5-benziloxi-7-fluoroindolo-2-carboxilato (50 mg) en acetato de etilo (5 ml) se agregó una cantidad catalítica de 5% de paladio sobre carbono y el resultado se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 72 horas. La mezcla se filtró y concentró en vacío para dar el producto deseado (59 mg): M/Z

414.25 (M-H $^+$)

Ejemplo 27

Composiciones Farmacéuticas

Este Ejemplo ilustra, pero no pretende limitar, formas de dosificación farmacéutica representativas de la invención como se define aquí (el ingrediente activo denominado "Compuesto X"), para uso terapéutico o profiláctico en humanos:

(a)

Tableta I	mg/tableta
Compuesto X.	100
Lactosa Ph.Eur	182,75
Croscarmelosa de sodio	12,0
Pasta de almidón de maíz (5% p/v pasta)	2,25
Estearato de Magnesio	3,0

(b)

Tableta II	mg/tableta
Compuesto X	50
Lactosa Ph.Eur	223,75
Croscarmelosa de sodio	6,0
Almidón de Maíz	15,0
Polivinilpirrolidona (5% p/v pasta)	2,25
Estearato de Magnesio	3,0

(c)

Tableta III	mg/tableta
Compuesto X	1,0
Lactosa Ph.Eur	93,25
Croscarmelosa de sodio	4,0
Pasta de almidón de maíz (5% p/v pasta)	0,75
Estearato de magnesio	1,0

(d)

Cápsula	mg/cápsula
Compuesto X	10
Lactosa Ph.Eur	488,5
Magnesio	1,5

(e)

Inyección I	
Compuesto X	5,0% p/v
1M de solución de Hidróxido de sodio	15,0% v/v
0,1 M Ácido clorhídrico	para ajustar pH a 7,6
Polietilenglicol 400	4,5% p/v
Agua para inyección	a 100%

(f)

Inyección II	
Compuesto X	1,0% p/v
Fosfato de Sodio BP	3,6% p/v
0,1 M de solución de Hidróxido de sodio	15,0% v/v
Agua para inyección	a 100%

(g)

Inyección III	(1 mg/ml, amortiguado a pH 6)
Compuesto X	0,1% p/v
Fosfato de sodio BP	2,26% p/v
Ácido cítrico	0,38% p/v
Poliethylenglicol 400	3,5% p/v
Agua para inyección	a 100%

(h)

Aerosol I	Mg/ml
Compuesto X	10,0
Sorbitan trioleato	13,5
Triclorofluorometano	910,0
Diclorodifluorometano	490,0

(i)

Aerosol II	mg/ml
Compuesto X	0,2
Sorbitan trioleato	0,27
Triclorofluorometano	70,0
Diclorodifluorometano	280,0
Diclorotetrafluoroetano	1 094,0

(j)

Aerosol III	mg/ml
Compuesto X	2,5
Sorbitan trioleato	3,38
Triclorofluorometano	67,5
Diclorodifluorometano	1 086,0
Diclorotetrafluoroetano	191,6

76
619
88

(k)

Aerosol IV	mg/ml
Compuesto X	2,5
Lecitina de soya	2,7
Triclorofluorometano	67,5
Diclorodifluorometano	1 086,0
Diclorotetrafluoroetano	191,6

(l)

Ungtiento	ml
Compuesto X	40 mg
Etanol	300 μ l
Agua	300 μ l
I-Dodecilazacicloheptan-2-ona	50 μ l
Propilenglicol	a 1 ml

Nota:

El Compuesto X en las formulaciones anteriores puede comprender un compuesto tal como se ilustra en los Ejemplos presentes.

Las anteriores formulaciones pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Las tabletas (a)-(c) pueden revestirse entéricamente mediante medios convencionales, por ejemplo para proporcionar un revestimiento de ftalato de acetato de celulosa. Las formulaciones en aerosol (h)-(k) pueden utilizarse en conjunción con dispensadores estándares, de dosis medida, y los agentes de suspensión trioleato de sorbitan y lecitina de soya pueden remplazarse por un agente de suspensión alternativo tal como monooleato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan, polisorbato 80, oleato de poliglicerol o ácido oleico.