04-50432.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Q.F.

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

EXPEDIENTE N° 04-50432

TÍTULO "INHIBIDORES DE FOSFOLIPASA A_2 CITOSOLICA"

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 209/08 A61K31/404

SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO MADISON ESTADO DE NEW JERSEY ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA
T P 10 784
Código 231

BOGOTÁ D C 31 MAY 2004

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04050432 00000000 Folios: 498
Fecha (AMD): 2004-05-31 16:51:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC.
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **WYETH** Dirección: Five Giralda Farms, Madison NJ 07940, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACI N** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número_____
(3) REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 17.159.681 TP 10.784
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: MCKEW, John, Caedmon; TAM, Steve, Yik-Kai; CLARK, James, Donald; LEE, Katherine, Lin; CHEN, Lihren; THAKKER, Paresh; SUM, Fuk-Wah; BEHNKE, Mark, Leo y HU, Baihua. Dirección: 56 Varnum Street, Arlington, MA 02474; 88 Woodside Avenue, Wellesly, MA 02482; 2 Brimstone Lane, Acton, MA 01720; 167 Adams Avenue, West Newton, MA 02465; 19 Madison Avenue, Cambridge, MA 02140; 17 Garrison Street, Apt. 2A, Boston, MA 02116; 16 Chamberlain Court, Pomona, NY 10970; 122 North St., Somerville, MA 02144 y 2502 Condor Drive, Audubon, PA 19403, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/38311 Fecha: 02/12/02

Publicación Internacional No. WO 03/048122 A2 Fecha: 12/06/03

(6) Título (54)**"INHIBIDORES DE FOSFOLIPASA A_2 CITOSOLICA"**

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 209/00 A61K31/404

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐

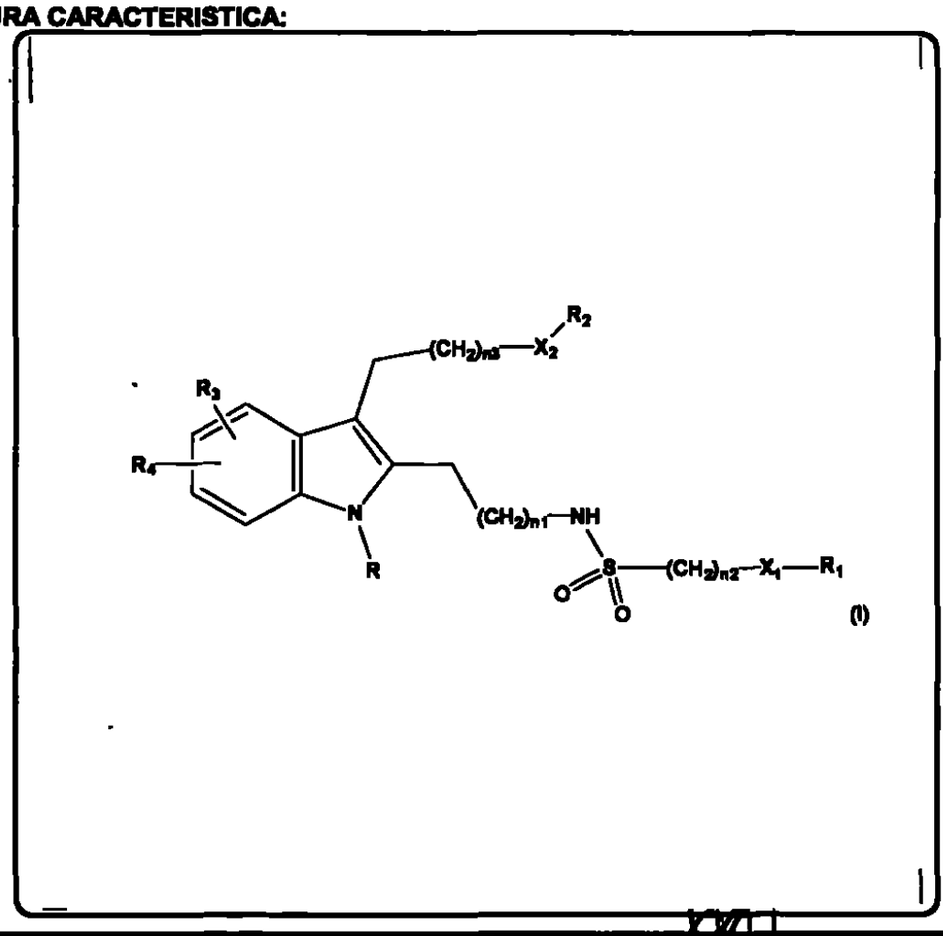
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	03/12/2001	60/334,588
US	03/12/2001	60/334,605
US	03/12/2001	60/334,591
US	18/10/2002	60/419,664

(9) Comprobante de Pago No. 04 - 34.817 **Fecha:** 03/05/04

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante y documento de fusión.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional y su traducción, Publicación con su traducción y Solicitud de Examen Preliminar Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA: _____

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04053A32 00000000 Folios: 498
Fecha (AMD): 2004-05-31 16:51:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Remanente: 2000 NIVESTIGN DE MODELOS PROPTIMOS

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 34,847
FECHA : MAYO 3 DE 2004

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	22152254	03/05/2004	4,725,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANGELA MARIA RESTREPO** y/o **ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

wyeth

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2002-07-03-411

DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, por WYETH.

Documento escrito simultáneamente en inglés y en español, dado y firmado este día 7 de junio de 2002.

(firma: ilegible)

William H. Calnan; Subsecretario

Certificado Notarial (corporación), documento también escrito en inglés y en español, firma ilegible por Michelle L. Kalbfell.



Hay un sello Notarial que dice:

MICHELLE L. KALBFELL

Notario Público, Estado de New Jersey

No. 2108903

La Comisión Expira el 25 de octubre de 2005

4

5

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. **País: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**
2. **Este documento público ha sido firmado por:**

   MICHELLE L. KALBFELL
3. **actuando como:**

   NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. **lleva el sello/estampilla de**

   MICHELLE L. KALBFELL, NOTARIO

   CERTIFICADO
5. **en TRENTON, NEW JERSEY**
6. **el día 10 de junio de 2002**
7. **por: John E McCormac, CPA; TESORERO DE NEW JERSEY**
8. **NO. A152470**
9. **Sello/Estampilla** **10. Firma: (ilegible)**

   Hay un sello dorado.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
4 18917
ANITA ESCOBAR
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.
2002 JUL -4 P 12:07

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, PUEDO CERTIFICAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 OCT 2003
PABLO MENDEZ CARAJAS
NOTARIO (E)

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 3 de julio de 2002, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

5

6

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L KALBFELL

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

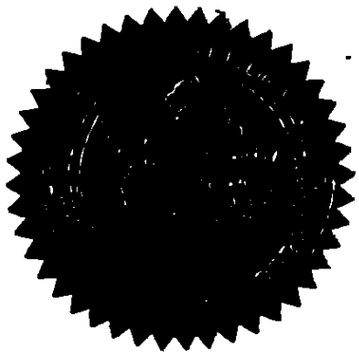
6. THE 10TH DAY OF JUNE 2002

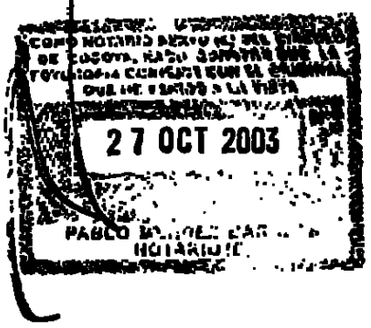
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A152470

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE





3

8

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los . días del mes de de 20 compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de
A los días del mes de de 20 compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of
On this day of , 20 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris
Hoy 7 de Junio de 2002, compareció William H. Calnan, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Secretario Asistente de Wyeth la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de Madison, Condado de Morris; Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce legalmente su objeto conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América; que el declarante está a autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Madison, Estado de New Jersey, con fecha Abril 25, 2002 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris
On this 7th day of June , 2002 , personally
came William H. Calnan ,
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Assistant Secretary of Wyeth , the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America, domiciled in the City of Madison , County of Morris, State of New Jersey , United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of Delaware, United States of America; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at Madison , State of New Jersey, under date of April 25, 2002 , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Michelle L. Kalbfell
MICHELLE L. KALBFELL
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey.
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Oct. 25, 2005

Los abajo firmados,

Wyeth
Organizada y Existente de Conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América

con domicilio en

Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

William H. Calnan; Secretario Asistente

The undersigned,

8

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
United States of America

of Organized and existing under the laws of Delaware, United States of America.

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

27 OCT 2003

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

4

Given and signed this 7th day of June 2002

William H. Calnan; Assistant Secretary

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

8

Industria y Comercio

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item		Expediente No 04-50 432	No de Folio
		No de Unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	7	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

sobre vacio

Folio 9 Arte Final
Folio 10 a 12 Extracto de Publicacion
Folio 14 Tarjeta Tematica
Folio 13 Tarjeta Autor

10

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
AM100831		
Solicitud internacional No.	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)*
PCT/US 02/38311	02 /12/2002	03/12/2001
Solicitante		
WYETH		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Recuadro I).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Recuadro II).

4. **Respecto al título,**

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. **Respecto al resumen,**

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/38311

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D209/14 A61K31/404 A61P43/00 C07D403/12 C07D401/12
C07D491/10 C07D417/12 C07D405/12 C07D413/12 C07D409/12
C07D491/08 C07D417/14 //(C07D491/10, 317:00,221:00),

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	W0 99 43651 A (GENETICS INSTITUTE,INC.) 2 de Septiembre de 1999 (1999-09-02) página 35, línea 30 – línea 37; reivindicación 1 —	1-30
A	W0 98 25893 A (ATHENA NEUROSCIENCES, INC.) 18 de Junio de 1998 (1998-06-18) página 1, línea 1 – línea 7; reivindicación 1 —	1-30

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
3 de Julio de 2003	17/07/2003

Nombre y dirección de correo de ISA	Funcionario autorizado
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Van Bijlen, H

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/38311

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 (C07D491/08, 307:00, 209:00)

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
3 de Julio de 2003	

Nombre y dirección de correo de ISA	Funcionario autorizado
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Van Bijlen, H

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/38311

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del punto 1 de la primera hoja)

De conformidad con el Artículo 17.2)a), algunas reivindicaciones no fueron objeto de una búsqueda por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Si bien las reivindicaciones 31-37 son dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo animal, la búsqueda ha sido realizada y basada en los efectos alegados de la composición/compuesto.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/38311

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
W0 9943651 A	02-09-1999	AU 2782699 A	15-09-1999
		BG 104780 A	31-10-2001
		BR 9908280 A	31-10-2000
		CA 2322161 A1	02-09-1999
		CN 1299347 T	13-06-2001
		EE 200000486 A	15-02-2002
		EP 1056719 A2	06-12-2000
		HR 20000552 A1	30-04-2001
		HU 0100757 A2	28-08-2001
		JP 2002504539 T	12-02-2002
		NO 20004220 A	05-10-2000
		PL 342995 A1	16-07-2001
		SK 12742000 A3	10-05-2001
		TR 200002446 T2	21-12-2000
		W0 9943651 A2	02-09-1999
W0 9825893 A	18-06-1998	US 5994398 A	30-11-1999
		AU 5523098 A	03-07-1998
		W0 9825893 A1	18-06-1998

Wyeth
Case: AM100831

15

PATENT COOPERATION TREA. :

RECEIVED

JUL 28 2003

J.M. MAZZARESE

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

JUL 29 2003

To:
WYETH
Patent Law Department
Attn. Mazzarese, Joseph M.
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
UNITED STATES OF AMERICA

Date of mailing (day/month/year)	17/07/2003
Applicant's or agent's file reference: AM100831	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No.: PCT/US 02/ 38311	International filing date (day/month/year) 02/12/2002
Applicant: WYETH	

CC: TAYLOW

1. [X] The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Fascimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. [ ] With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

[ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

[ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Further action(s):** The applicant is reminded of the following:

Shortly after **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within **19 months** from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within **20 months** from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority: European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2, NL-2280 HV Rijswijk, Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer: Eva Bleijs

DOCKETED
DUE DATE 9/17/03
BY:

Form PCT/ISA/220 (July 1998)

20

PATENT COOPERATION TREA. /

PCT

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
AM100831		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US 02/ 38311	02/12/2002	03/12/2001
Applicant		
WYETH		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   [ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

   b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

   [ ] contained in the international application in written form.

   [ ] filed together with the international application in computer readable form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in computer readble form.

   [ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

   [ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. [X] Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

   [ ] as suggested by the applicant.

   [ ] because the applicant failed to suggest a figure.

   [ ] because this figure better characterizes the invention.

   [X] None of the figures.

Form PCT/ISA/210 (first sheet) (July 1998)

27

IP RNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/38311

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/14 A61K31/404 A61P43/00 C07D403/12 C07D401/12
C07D491/10 C07D417/12 C07D405/12 C07D413/12 C07D409/12
C07D491/08 C07D417/14 //(C07D491/10,317:00,221:00),

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 43651 A (GENETICS INSTITUTE, INC.) 2 September 1999 (1999-09-02) page 35, line 30 - line 37; claim 1	1,30
A	WO 98 25893 A (ATHENA NEUROSCIENCES, INC.) 18 June 1998 (1998-06-18) page 1, line 1 - line 7; claim 1	1,30

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 July 2003	17/07/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Van Bijlen, H

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

IN RNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/38311

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 (C07D491/08,307:00,209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 July 2003	

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Van Bijlen, H

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/38311 19

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 31-37 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

IN RNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/38311

20

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9943651 A	02-09-1999	AU 2782699 A	15-09-1999
		BG 104780 A	31-10-2001
		BR 9908280 A	31-10-2000
		CA 2322161 A1	02-09-1999
		CN 1299347 T	13-06-2001
		EE 200000486 A	15-02-2002
		EP 1056719 A2	06-12-2000
		HR 20000552 A1	30-04-2001
		HU 0100757 A2	28-08-2001
		JP 2002504539 T	12-02-2002
		NO 20004220 A	05-10-2000
		PL 342995 A1	16-07-2001
		SK 12742000 A3	10-05-2001
		TR 200002446 T2	21-12-2000
		WO 9943651 A2	02-09-1999
WO 9825893 A	18-06-1998	US 5994398 A	30-11-1999
		AU 5523098 A	03-07-1998
		WO 9825893 A1	18-06-1998

DG

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
12 de Junio de 2003 (12.06.2003)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 03/048122 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 209/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US02/38311

(22) Fecha de Registro Internacional: 2 de Diciembre de 2002 (02.12.2002)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:

60/334,588	3 de Diciembre 2001	(03.12.2001)	US
60/334,605	3 de Diciembre 2001	(03.12.2001)	US
60/334,591	3 de Diciembre 2001	(03.12.2001)	US
60/419,664	18 de Octubre 2002	(18.10.2002)	US

(71) Solicitante: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventor: MCKEW, John, Caedmon; 56 Varnum Street, Arlington, MA 02474 (US). TAM, Steve, Yik-Kai; 88 Woodside Avenue, Wellesly, MA 02482 (US). CLARK, James, Donald; 2 Brimstone Lane, Acton, MA 01720 (US). LEE, Katherine, Lin; 167 Adams Avenue, West Newton, MA 02465 (US). CHEN, Libren; 19 Madison Avenue, Cambridge, MA 02140 (US). THAKKER, Paresh; 17 Garrison Street, Apt. 2A, Boston, MA 02116 (US). SUM, Fuk-Wah; 16 Chamberlain Court, Pomona, NY 10970 (US). BEHNKE, Mark, Lee; 122 North St., Somerville, MA 02144 (US). HU, Baihua; 2502 Condor Drive, Audubon, PA 19403 (US).

(74) Agente: MAZZARESE, Joseph, M.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

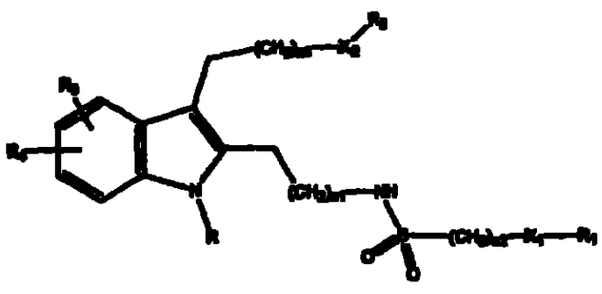
(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
__ *sin reporte de búsqueda internacional y para ser publicado con la radicación de este reporte.*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guias sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "INHIBIDORES DE FOSFOLIPASA A_2 CITOSOLICA"



(I)

(57) Resumen: Esta invención proporciona compuestos indol sustituidos de la fórmula general: (I) y formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y métodos para usar compuestos como inhibidores de las actividad de varias enzimas fosfolipasa, particularmente, enzimas fosfolipasas A_2, y para el tratamiento médico, prevención e inhibición del dolor e inflamación.

Wyeth
C500 . AM 100931

22

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
12 June 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/048122 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 209/00

(21) International Application Number: PCT/US02/38311

(22) International Filing Date: 2 December 2002 (02.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/334,588	3 December 2001 (03.12.2001)	US
60/334,605	3 December 2001 (03.12.2001)	US
60/334,591	3 December 2001 (03.12.2001)	US
60/419,664	18 October 2002 (18.10.2002)	US

(71) Applicant: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors: MCKEW, John, Casdmon; 56 Varnum Street, Arlington, MA 02474 (US). TAM, Steve, Yik-Kai; 88 Woodside Avenue, Wellesly, MA 02482 (US). CLARK, James, Donald; 2 Brimstone Lane, Acton, MA 01720 (US). LEE, Katherine, Lin; 167 Adams Avenue, West Newton, MA 02465 (US). CHEN, Liheng; 19 Madison Avenue, Cambridge, MA 02140 (US). THAKKER, Paresh; 17 Garrison Street, Apt. 2A, Boston, MA 02116 (US). SUM, Fuk-Wah; 16 Chamberlain Court, Pomona, NY 10970 (US). BEHNKE, Mark, Lee; 122 North St., Somerville, MA 02144 (US). HU, Baihua; 2502 Condor Drive, Audubon, PA 19403 (US).

(74) Agent: MAZZARESE, Joseph, M.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

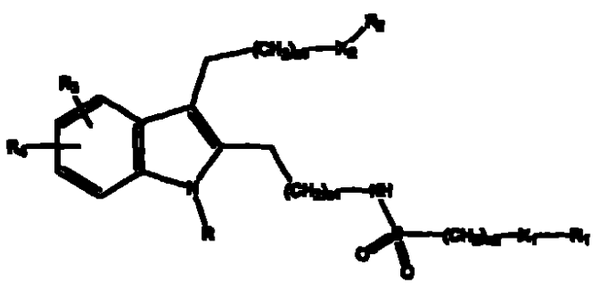
(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INHIBITORS OF CYTOSOLIC PHOSPHOLIPASE A2



(I)

(57) Abstract: This invention provides substituted indole compounds of the general formula: (I) and pharmaceutically acceptable salt forms thereof, and methods for using the compounds as inhibitors of the activity of various phospholipase enzymes, particularly phospholipase A_2 enzymes, and for the medical treatment, prevention and inhibition of pain and inflammation.

WO 03/048122 A2

22

Wyeth
ERGO: AM100831

JMA

PATENT COOPERATION TREATY

JUL 31 2003

PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
WILEMAN, David F
WYETH
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berks SL6 0PH
GRANDE BRETAGNE

RECEIVED
28 JUL 2003
PATENTS DEPT.

NOTIFICATION OF RECEIPT OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence and Administrative Instructions, Section 601(a))

Date of mailing *(day/month/year)*	24-07-2003
Applicant's or agent's file reference: AM100831	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 02/38311	02/12/2002	03/12/2001

Applicant: WYETH

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

   24/06/2003

2. This date of receipt is:

   [X] the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).

   [ ] the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).

   [ ] the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. [ ] **ATTENTION:** That date of receipt is AFTER the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

   [ ] *(If applicable)* This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx. 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	FERRO VASCONCELOS M Tel. (+49-89) 2399-7905

Form PCT/IPEA/402 (July 1998) P20452 (21/07/2003)

24

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EP

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION

Applicant's or agent's file reference: AM100831

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority date *(day/month/year)*
PCT/US02/38311	02 December 2002 (02/12/2002)	03 December 2001 (03/12/2001)

Title of invention: INHIBITORS OF CYTOSOLIC PHOSPHOLIPASE A2

Box No. II APPLICANT(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

Wyeth
a corporation of the State of Delaware
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940-0874
United States of America

Telephone No.: (973) 660-7657
Facsimile No.: (973) 660-7973
Teleprinter No.:
Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
United States of America	United States of America

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/US02/38311

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

WILEMAN, David F.; CONNELLY, Michael J.; INGHAM, Stephen H.;
MANNION, Sally K.; TALBOTT, Dawn J.
Wyeth
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berks SL6 0PH
United Kingdom

Telephone No.
(0628) 604377

Facsimile No.
(0628) 799098

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: ENGLISH

☒ which is the language in which the international application was filed.
☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
☐ which is the language of publication of the international application.
☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Sheet No. .3.

International application No.
PCT/US02/38311

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:			For International Preliminary Examining Authority use only: received	not received
1. translation of international application	:	sheets	☐	☐
2. amendments under Article 34	:	sheets	☐	☐
3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	:	sheets	☐	☐
4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19	:	sheets	☐	☐
5. letter	:	sheets	☐	☐
6. other *(specify)*	:	sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

1. ☐ fee calculation sheet
2. ☐ original separate power of attorney
3. ☐ original general power of attorney
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:
5. ☐ statement explaining lack of signature
6. ☐ sequence listing in computer readable form
7. ☐ other *(specify)*:

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand)

Joseph M. Mazzarese
Agent for Applicant

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:
2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):
3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

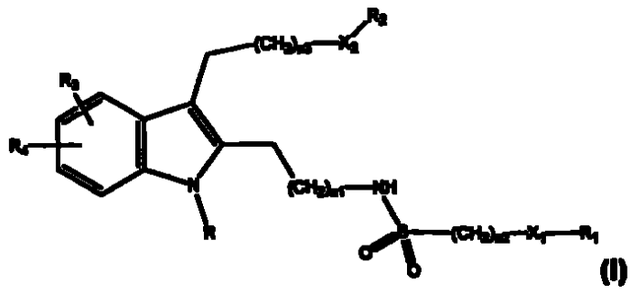
For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

INHIBIDORES DE FOSFOLIPASA A_2 CITOSÓLICA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Este invento proporciona los compuestos de indol sustituido de la siguiente fórmula general



(I)

y las sales farmacéuticamente aprobadas de los mismos asimismo este invento proporciona los métodos de aplicación de estos compuestos como inhibidores de la actividad de varios enzimas de fosfolipasa, especialmente de los enzimas de la fosfolipasa A2, en tratamientos médicos prevención e inhibición del dolor e inflamación

INHIBIDORES DE FOSFOLIPASA A_2 CITOSÓLICA

El invento actual está relacionado con los inhibidores químicos de la actividad de varias enzimas de fosfolipasa, particularmente con las enzimas de fosfolipasa A_2 citosólica ($cPLA_2$), más específicamente, incluyendo los inhibidores de las enzimas de fosfolipasa A_2 alfa citosólica ($cPLA_{2\alpha}$); asimismo, está relacionado con los novedosos productos intermedios del indol de N-benzhidrilo para dichas enzimas. Este invento también está relacionado con los métodos de tratamiento o atenuación de asma y de los síntomas de asma y/o de los síntomas de trastornos artríticos y reumáticos en mamíferos, incluyendo los seres humanos, utilizando estos inhibidores químicos.

Antecedentes del Invento

Los leucotrienos y las prostaglandinas son importantes mediadores de la inflamación; cada uno de éstos contribuye al desarrollo de una respuesta inflamatoria de una manera diferente. Los leucotrienos reúnen las células inflamatorias como por ejemplo los neutrofilos en un sitio inflamado, suscitan la extravasación de estas células y estimulan la liberación de superóxido y proteasas que dañan el tejido. Los leucotrienos también representan un papel patofisiológico en la hipersensibilidad experimentada por los asmáticos [ver, por ejemplo B.Samuelson et al.,

Science, 237:1171-76 (1987)]. Las prostaglandinas aumentan la inflamación incrementando el flujo de la sangre y asimismo, la infiltración de los leucocitos en el sitio inflamado. Las prostaglandinas también aumentan la respuesta de dolor inducido por el estímulo.

Las prostaglandinas y los leucotrienos son inestables y no están almacenados en las células, pero son sintetizados [W.L.Smith, Biochem. J. 259:315-324 (1989)] a partir del ácido araquidónico en respuesta al estímulo. Las prostaglandinas son producidas a partir del ácido araquidónico por medio de la acción de las enzimas COX-1 Y COX-2. El ácido araquidónico también es el sustrato para la ruta precisa de la enzima que conduce a la producción de leucotrienos.

El ácido araquidónico que es suministrado a estas dos precisas rutas de inflamación desde la posición sn-2 de los fosfolípidos de la membrana por medio de las enzimas de fosfolipasa A_2 (desde ahora en adelante indicadas con siglas PLA_2). Se cree que la reacción catalizada por PLA_2 representa el paso limitativo de la proporción en el proceso de la biosíntesis ocasionada por el lípido y la producción de prostaglandinas y leucotrienos inflamatorios. Cuando el substrato de fosfolípido del PLA_2 es de la clase de colina de fosfotidilo con un enlace de éter en la posición sn-1, el lisofosfolípido producido es el precursor inmediato del factor que activa la plaqueta (llamado desde ahora

en adelante PAF), otro mediador potente dela inflamación [S.I.Wasserman, Práctica Clínica, 15:49-58 (1988)].

La mayoría de las terapias anti-inflamatorias se han concentrado en la prevención de la producción de las prostaglandinas o de los leucotrienos desde estas precisas rutas, mas no sobre todas de ellas. Por ejemplo, ibuprofeno, aspirina e indometacina, todos son NSAIDs que inhiben la producción de las prostaglandinas por medio de la inhibición del COX-1/COX-2, pero no tienen ningún efecto sobre la producción inflamatoria de los leucotrienos a partir del ácido araquidónico en las otras rutas. Viceversa, zileuton inhibe solamente la ruta de conversión del ácido araquidónico a leucotrienos, sin afectar la producción de prostaglandinas. Ninguno de estos agentes anti-inflamatorios utilizados ampliamente afectan la producción de PAF.

Consecuentemente, se ha sugerido la inhibición directa de la actividad del PLA_2 como un mecanismo útil para un agente terapéutico, es decir, para interferir con la respuesta inflamatoria. [ver, por ejemplo J.Chang et al., Biochem. Pharmacol., 36:2429-2436 (1987)].

La familia de las enzimas PLA_2 se caracteriza por la presencia de una secreción en secuencia por una señal y finalmente secretada de la célula que ha sido secuenciada y definida estructuralmente. El peso

molecular de estos PLA_2 secretados es aproximadamente 14kD y contienen siete enlaces de disulfuro que son necesarios para su actividad. Estas PLA_2 se encuentran en gran cantidad en el páncreas de mamíferos, veneno de la abeja y en el veneno de varias serpientes. [ver, por ejemplo referencias 13-15 en el Chang et al., citado arriba; y E.A. Dennis, Drug Devel. Res., 10:205-220 (1987)]. Sin embargo, se cree que la enzima pancreática sirve para la función digestiva y, como tal, no debería ser importante en la producción de los mediadores inflamatorios cuya producción debe ser estrictamente regulada.

Se ha determinado la estructura primaria de las primeras PLA_2 humanas no pancreáticas. Estas PLA_2 no pancreáticas se encuentran en plaquetas, en el fluido sinovial y en el bazo, y también es una enzima secretada. Esta enzima es un elemento de la familia antes mencionada. [ver, J.J.Seilhamer et al., J.Biol. Chem. 264:5335-5338 (1989); R.M., Kramer et al., J.Biol.Chem., 264:5768-5775 (1989); y A. Kando et al., Biochem. Biophys. Res.Comm., 163:42-48 (1989)]. Sin embargo, es dudoso que esta enzima sea importante en la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y PAF, ya que la PLA_2 no pancreática es una proteína extracelular que podría ser difícil de regular, y las siguientes enzimas en la ruta bio-sintética para estos compuestos son proteínas intracelulares. Además, existe evidencia que

PLA_2 es regulada por la quinasa C de la proteína y las proteínas G [R.Burch y J. Axelrod, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 84:6374-6378 (1989)] que son proteínas citosólicas que deben actuar sobre las proteínas intracelulares. Para la PLA_2 no pancreática sería imposible funcionar en el citosol ya que el alto potencial de reducción disminuiría los enlaces de disulfuro y desactivaría la enzima.

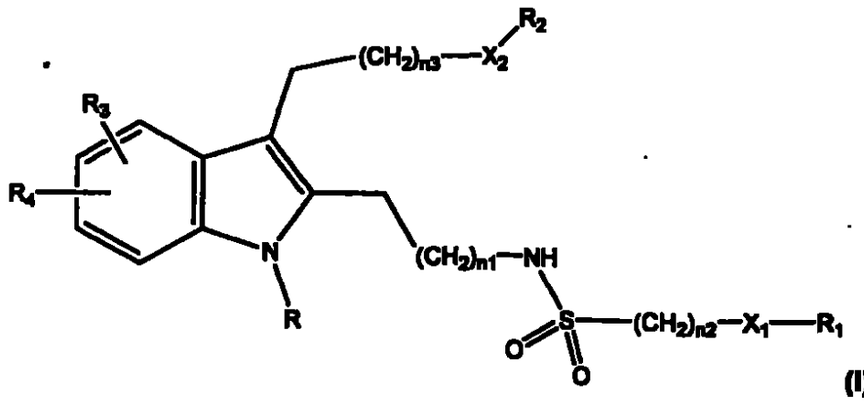
Se ha identificado la PLA_2 murina en la línea de la célula de macrófago murino llamada RAW 264.7. Se reveló una actividad específica de 2 mols/nim/mg resistente a las condiciones de reducción, relacionada con la molécula de aproximadamente 60 kD. Sin embargo, esta proteína no fue purificada hasta estado de homogeneidad. [ver, C.C. Leslie et al., Biochem. Biophys. Acta., 963:476-492 (1988)]. Estas referencias citadas arriba están incorporadas aquí como referencia para la información perteneciente a la función de las enzimas de fosfolipasa, particularmente la enzima PLA_2.

Una fosfolipasa A2 alfa citosólica (desde ahora en adelante indicada como $cPLA_2\alpha$) también ha sido identificada y clonada. Esta enzima es una enzima PLA_2 intracelular, purificada a partir de su fuente natural o producida de otra manera en forma purificada, que funciona intracelularmente para producir el ácido araquidónico en respuesta a un estímulo inflamatorio.

Ahora que hemos identificado varias enzimas de fosfolipasa sería recomendable identificar los inhibidores químicos de la acción de las enzimas de la fosfolipasa específica, los cuales podrían ser utilizados en tratamientos de condiciones inflamatorias, particularmente donde el resultado deseado es la inhibición de la producción de prostaglandinas, leucotrienos y PAF. En este campo científico existe una gran necesidad de identificar estos agentes anti-inflamatorios para propósitos terapéuticos en varias enfermedades y los productos intermedios para su preparación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

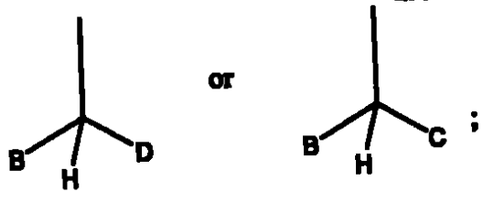
Este invento comprende los compuestos de la fórmula (I):



(I)

En la cual:

R es seleccionado de la fórmula $-(CH_2)_n-A$, $-(CH_2)_n-S-A$, o $-(CH_2)_n-O-A$, donde A es seleccionado entre las mitades:



Donde

D es alquilo inferior con C_1-C_6, alcoxi inferior con C_1-C_6, cicloalquilo con C_3-C_6, $-CF_3$ o $-(CH_2)_{1-3}-CF_3$;

B y C independientemente son seleccionados entre fenilo, piridinilo, pirimidilo, furanilo, tiofenilo o grupos de pirrolilo, cada uno opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3, preferiblemente 1 hasta 2, sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, -NH2, -N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, o por un anillo heterocíclico o heteroaromático con 5 o 6 elementos que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N, o S; o

n es un número íntegro desde 0 hasta 3;

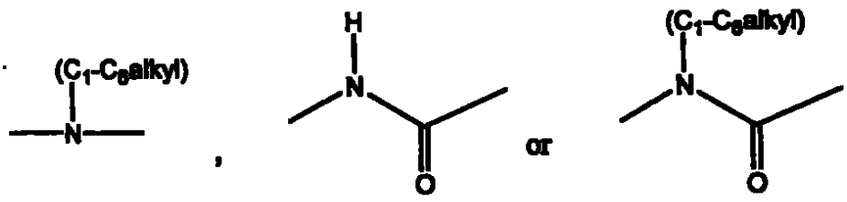
n_1 es un número íntegro desde 1 hasta 3;

n_2 es un número íntegro desde 0 hasta 4;

n_3 es un número íntegro desde 0 hasta 3;

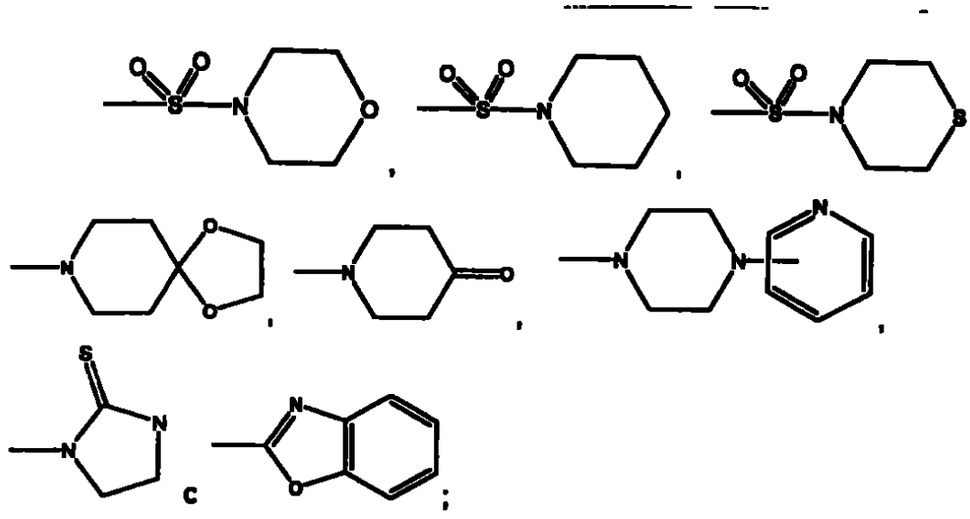
n_4 es un número íntegro desde 0 hasta 2;

X_1 es seleccionado entre un enlace químico, -S-, -O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -NH-, -NHC(O)-, -C=C-,

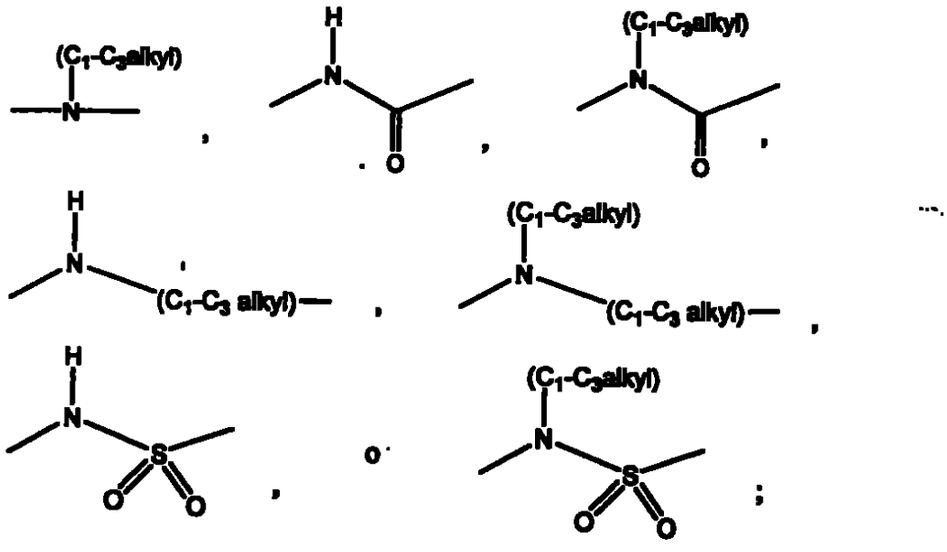


R1 es una mitad seleccionada entre grupos de alquilo con C_1-C_6, alquilo fluorinado con C_1-C_6, cicloalquilo con C_3-C_6, tetrahidropiranilo, camforilo, adamantilo, CN, -N(alquilo con C_1-$C_6)_2$, fenilo, piridinilo, piriminidilo furilo, tienilo, naftilo, morfolinilo, tiazolilo, pirazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrazola, indol, benzoxazol, benzofuran, imidazolidina-2-tiona, 7,7,diemetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona, benzoxo[1,25]oxadiazola, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, piperazin-2-ona o pirrolilo, cada uno opcionalmente sustituido por desde 1 hasta 3, preferiblemente desde 1 hasta 2, sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-$C_6)_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, SO_2 (alquilo con C_1-C_6), SO_2NH_2, SO_2NH(alquilo con C_1-C_6), SO_2N(alquilo con C_1-C_6), -COOH, $-CH_2$-COOH, $-CH_2$-N(alquilo con C_1-C_6),

$-CH_2-N$(alquilo con C_1-C_6)2, $-CH_2-NH_2$, piridina, 2-metil-tiazola, morfolino, 1-cloro-2-metil-propilo, tioalquilo con C_1-C_6, fenilo(adicionalmente opcionalmente sustituido con halógenos), benziloxi, (alquilo con C_1-C_6)$C(O)CH_3$, (alquilo con C_1-C_6)OCH3, $C(O)NH_2$, o



X_2 es seleccionado entre -O-, $-CH_2-$, -S-, -SO-, $-SO_2-$, -NH-, -C(O)-,



R_2 es mitad de un anillo seleccionada entre grupos de fenilo, pirinidilo, piriminidilo, furilo, tienilo o pirrolilo; la mitad del anillo es sustituida por un grupo de la fórmula -(CH2)n4-CO2H o un ácido farmacéuticamente aprobado mímico o mimético; y también sustituido opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes adicionales independientemente seleccionados entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-$C_6)_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$;

R_3 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-$C_6)_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$,

R_4 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-$C_6)_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, -N-C(O)-N(alquilo con C_1-C_3)2, -N-C(O)-NH(alquilo con C_1-C_3), -N-C(O)-O-(alquilo con C_1-C_3), SO_2 (alquilo con C_1-C_6), S-C_3-C_6 cicloalquilo, S-CH_2-C_3-C_6 cicloalquilo, SO_2-C_3-C_6 cicloalquilo, SO_2-CH2-C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, -CH_2-C_3-C_6 cicloalquilo, O-C_3-C_6 cicloalquilo, O-CH_2-C_3-C_6 cicloalquilo, fenilo, bencilo, benciloxi, morfolino u otros heterociclos como por ejemplo pirrolidino, piperidina, furan de piperizina,

tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazola, imidazol, oxazol o isoxazol, los anillos de cada uno de estos grupos de R4 es opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, SO_2 (alquilo con C_1-C_6), SO_2NH(alquilo con C_1-C_6), SO_2N(alquilo con C_1-C_6)$_2$ o OCF_3;

o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

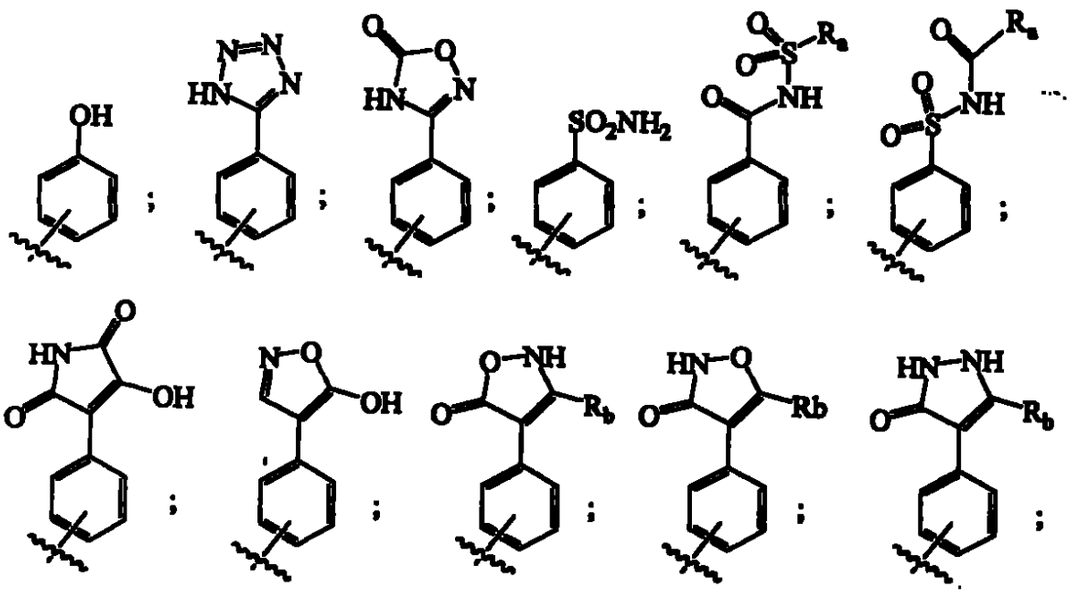
Es comprensible que los grupos de alquilo fluorinados con C1-C6 en la definición del R1 puede ser cualquier grupo de alquilo de 1 hasta 6 átomos de carbono con cualquier cantidad de sustitución del fluoro incluyendo, sin implicar ninguna limitación, -CF3, las cadenas de alquilo de 1 hasta 6 átomos de carbono terminadas con un grupo de trifluorometilo, etc.

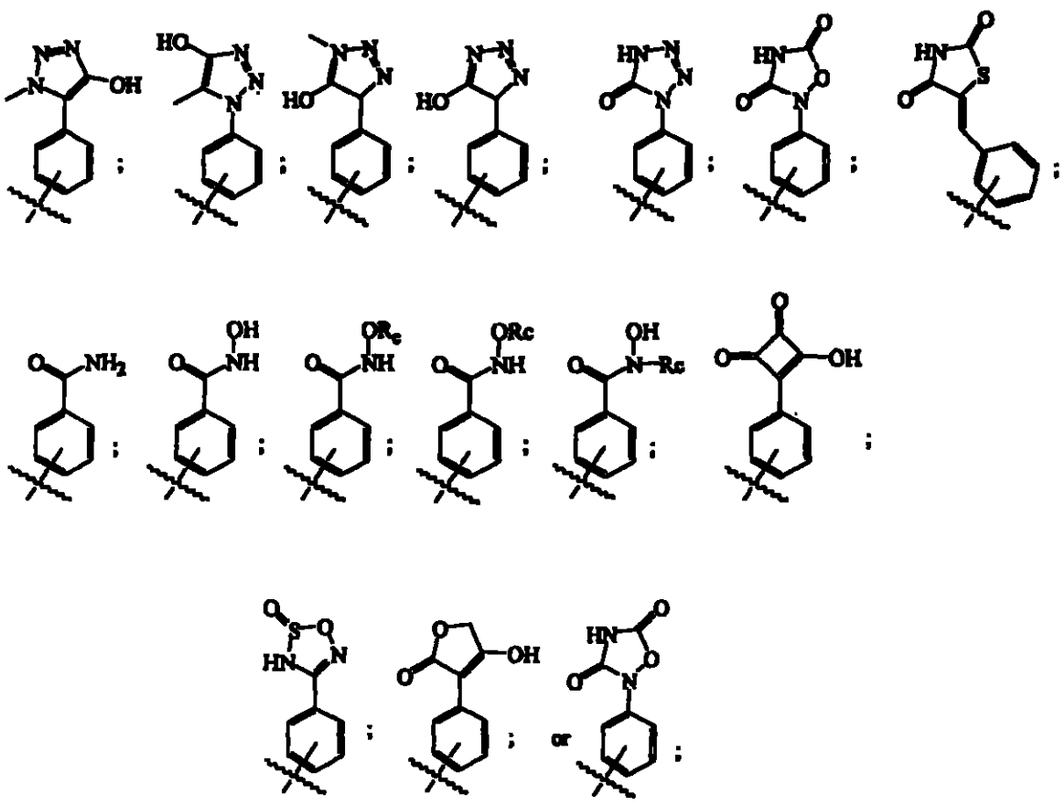
Las formas de éster de estos compuestos incluyen las formas de éster aceptable farmacéuticamente conocidas en este campo científico incluyendo aquellas que pueden ser metabolizadas en la forma de ácido libre, como por ejemplo una forma de ácido carboxílico libre, en el cuerpo del animal, como por ejemplo como ésteres de alquilo correspondientes, ésteres de cicloalquilo, ésteres de arilo y compuestos análogos heterocíclicos de los mismos pueden ser utilizados de acuerdo con este invento, donde los éteres de alquilo, ésteres de

cicloalquilo y los ésteres de arilo son los predilectos y el residuo alcohólico puede llevar otros sustituyentes. Los especialmente predilectos son los ésteres de alquilo con C_1-C_8, preferiblemente ésteres de alquilo con C_1-C_6, como por ejemplo éster de metilo, éster de etilo, éster de propilo, éster de isopropilo, éster de butilo, éster de isobutilo, éster de t-butilo, éster de pentilo, éster de isopentilo, éster de neopentilo, éster de hexilo, éster de ciclopropilo, éster de ciclopropilmetilo, éster de ciclobutilo, éster de ciclopentilo, éster de ciclohexilo o ésteres de arilo como por ejemplo éster de fenilo, éster de bencilo o éster de tolilo.

En la definición del X1, el grupo de ponteado de alquenilo -C=C se comprende que indica la orientación cis o trans de los compuestos indicados.

Los mímicos o miméticos del ácido farmacéuticamente aprobado que son útiles en los compuestos de este invento incluyen aquellos en los cuales R2 es seleccionado del grupo de:



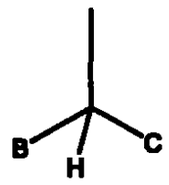


(mimicos de ácido señalados unidos al fenilo)

donde Ra es seleccionado entre -CF3, -CH3, fenilo, o bencilo, donde los grupos de fenilo o bencilo son opcionalmente sustituidos por desde 1 hasta 3 grupos seleccionados entre -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, -CF3, halógeno, -OH, o -COOH; Rb es seleccionado entre -CF3, -CH3, -NH2, fenilo, o bencilo, donde los grupos de fenilo o bencilo son opcionalmente sustituidos con desde 1 hasta 3 grupos seleccionados entre -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, -CF3, halógeno, -OH, o -COOH; Rb es seleccionado entre -CF3, o alquilo con C_1-C_6.

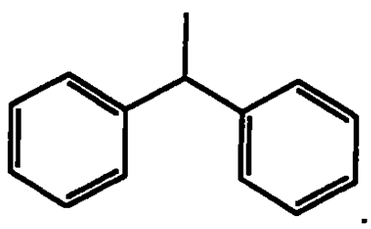
En los compuestos de este invento los subgrupos de los mismos y los compuestos intermedios para éstos, los ejemplos de las variables son como sigue:

Ejemplo del R es $-(CH_2)_n-A$, por ejemplo donde n es 0 y/o donde A es la mitad:



donde B y C son la definición aquí.

Los ejemplos de B y C son cada uno independientemente grupos de fenilo, piridinilo, pirimidinilo furilo, tienilo o pirrolilo no sustituido, por ejemplo donde a es la mitad:



Ejemplos de R3 son seleccionados entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, morfolino u otros heterociclos como por ejemplo pirrolidino, piperidono, piperazino, furano, tiofeno,

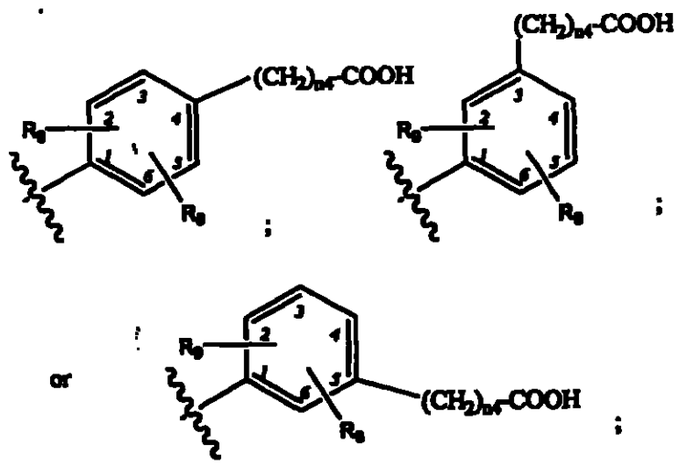
imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazola, imidazol, oxazol e isoxazol.

En algunas estructuras R3 y R4 son enlazados en las posiciones 5 y 6 del anillo del indol.

Un ejemplo de n_3 es 1.

Ejemplos del X2 son O, -SO2-, -NH- y -CH2-.

Ejemplos del R2 son las mitades seleccionadas entre:



o un mímico o mimético del ácido farmacéuticamente aprobado donde n_4 es 0-2 y R8 y R9 independientemente son seleccionados entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-C_6)2, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$.

Un ejemplo del n_4 es 0.

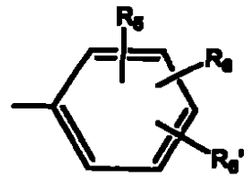
En algunas estructuras la mitad $-(CH_2)n_4-CO_2H$, o el mímico o mimético del ácido farmacéuticamente aprobado es en la posición 4 del anillo de fenilo.

Ejemplos del n_1 son los números integros 1 o 2. Ejemplos del n_2 son 0, 1 o 2; por ejemplo n_1 y n_2 ambos pueden ser 1.

X_1 por ejemplo puede ser seleccionado entre un enlace químico, -S-, -O-, -NH- o N(alquilo con C_1-C_6)-.

Los ejemplos del R1 son alquilo con C_1-C_6, cicloalquilo con C_3-C_6, fenilo, piridinilo, naftilo, tetrazol, cada uno opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, NH_2, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, SO_2 (alquilo con C_1-C_6), SO_2NH_2, SO_2NH(alquilo con C_1-C_6), SO_2N(alquilo con C_1-C_6), -COOH, $-CH_2$-COOH, $-CH_2$-N(alquilo con C_1-C_6),$-CH_2$-N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, $-CH_2-NH_2$-tioalquilo con C_1-C_6, fenilo, (adicionalmente sustituido con halógenos), benziloxi, - (alquilo con C_1-C_3)C(O)CH3, - (alquilo con C_1-C_3)OCH_3 y $-C(O)NH_2$.

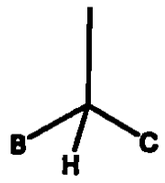
En algunas estructuras R1 tiene la fórmula:



donde R_5, R_6 y $R_{6'}$ son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$,

N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$.

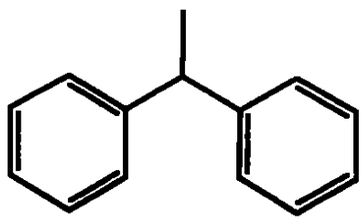
El primer subgrupo de compuestos de este invento, o de una sal farmacéuticamente aprobada del mismo, incluye aquellos grupos mencionados arriba donde A es la mitad:



Y B, C, n, n1, n2, n3, n4, R, X1, X2, R1, R2, R3 y R4 son según la definición arriba.

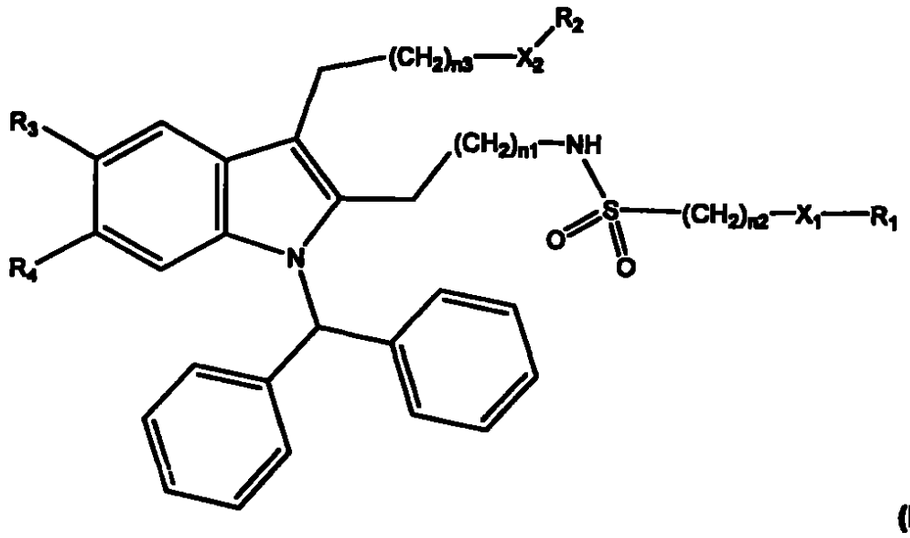
El segundo subgrupo de compuestos de este invento comprende aquellos del primer subgrupo de arriba, donde B y C son los grupos no sustituidos de fenilo, piridinilo, pirimidilo, furilo, tienilo o pirrolilo y R, n, n1, n2, n3, n4, R1, X1, X2, R2, R3 y R4 son según la definición arriba.

El tercer subgrupo de los compuestos y de las formas de sales farmacéuticamente aprobados de este invento comprende aquellos del segundo subgrupo, de arriba, donde A es la mitad:



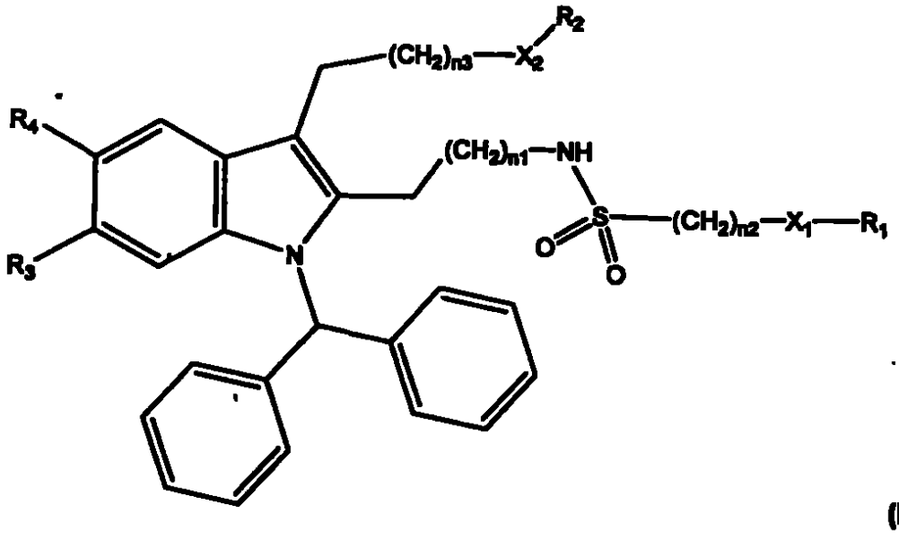
Y n, n1, n2, n3, n4, R1, X1, X2, R2, R3 y R4 son según la definición arriba.

El cuarto subgrupo de los compuestos y de este invento comprende aquellos de las fórmulas (II) o (III):



(II)

or



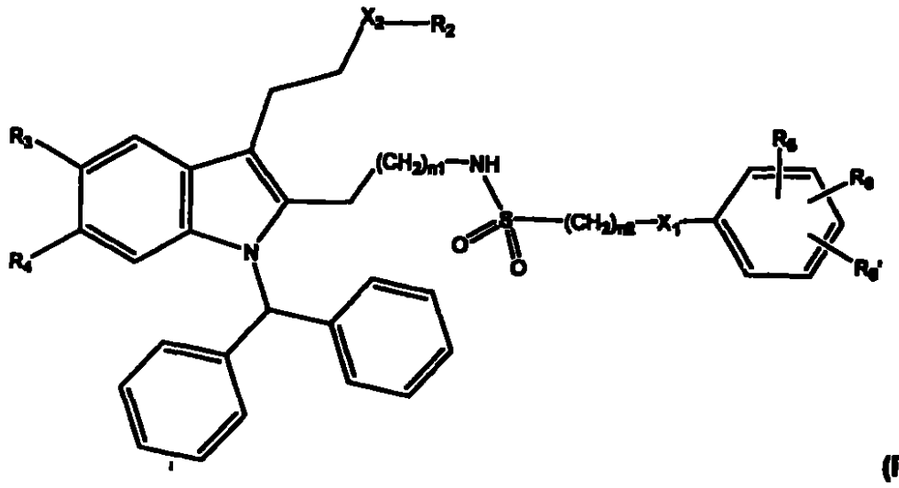
(III)

donde n1, n2, n3, n4, R1, X1, X2, R2, R3 y R4 son según la definición arriba, o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

El quinto subgrupo de los compuestos de este invento incluyen aquellos de las fórmulas (II) o (III) donde n3 = 1, y n1, n2, n4, R1, X1, X2, R2, R3 y R4 son según la definición arriba o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

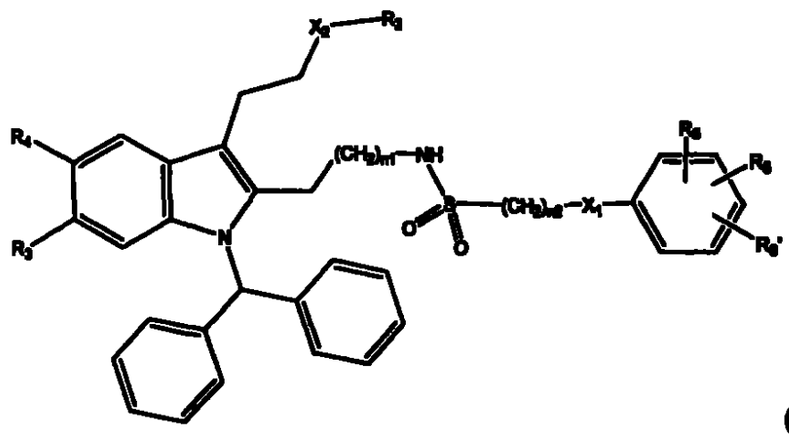
El sexto subgrupo de los compuestos de este invento incluyen aquellos del quinto subgrupo de arriba, donde R2 es fenilo sustituido por el grupo de la fórmula -(CH2)n4-CO2H; y opcionalmente sustituidos por 1 o 2 sustituyentes adicionales independientemente seleccionados entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), -NO; y n1, n2, n4, R1, X1, X2, R2, R3 y R4 son según la definición arriba o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

El séptimo subgrupo de los compuestos de este invento incluyen aquellos de las fórmulas (IV) o (V):



(IV)

or



(V)

donde:

n1 es un número íntegro desde 1 hasta 3;

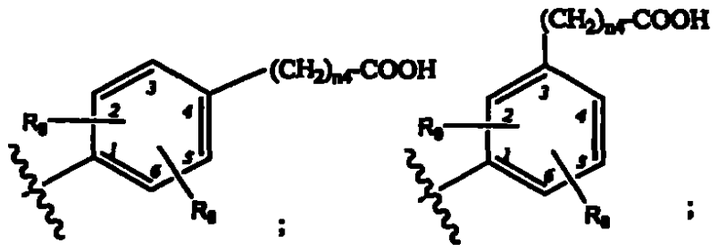
n2 es un número íntegro desde 1 hasta 3;

R_5, R_6 y $R_{6'}$ son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$.

X_1 es seleccionado entre un enlace químico, -S-, -O-, -NH-, N(alquilo con C_1-C_6)-,

X_2 es seleccionado entre -O-, $-SO_2$-, o $-CH_2$-;

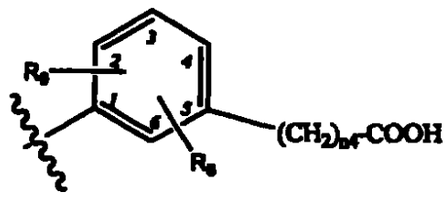
R_2 es una mitad seleccionada entre el grupo de:



;

;

or



;

R8 y R9 son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$.

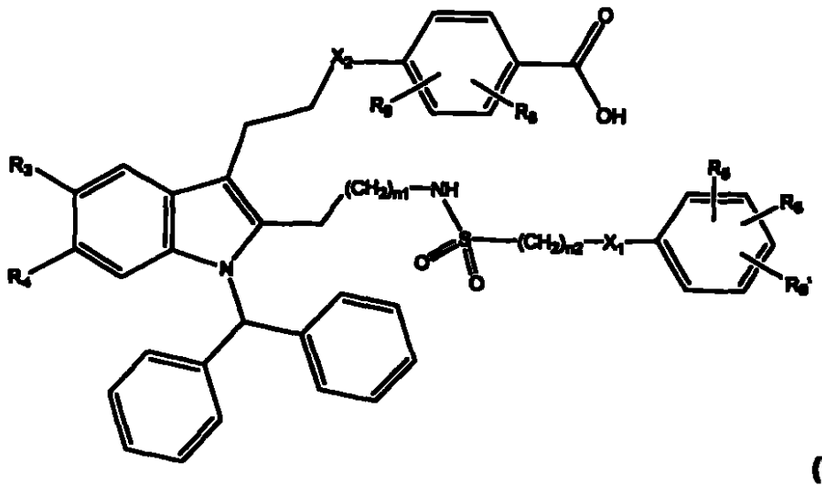
n4 es un número integro desde 0 hasta 2;

R3 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$ y

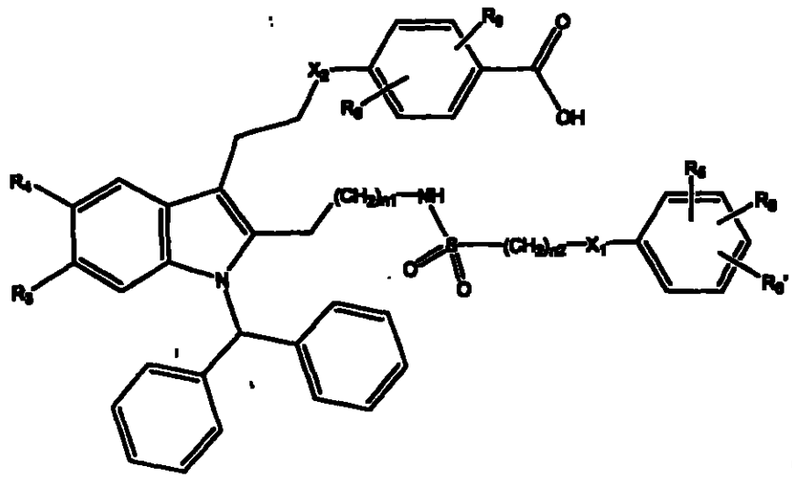
R4 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, tioalquilo con C_1-C_6, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, morfolino u otros heterociclos como por ejemplo pirrolidino, piperidina, piperazina, furan, tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazol, imidazol, oxazol e isoxazol;

o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

El octavo subgrupo de compuestos de este invento incluye aquellos de las fórmulas (VI) o (VII):



(VI)



(VII)

donde:

X_1 es seleccionado entre un enlace químico, -S-, -O-, -NH-, N(alquilo con C_1-C_6)-,

X_2 es seleccionado entre -O-, $-SO_2-$, o $-CH_2-$;

R3 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$ y

R4 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, tioalquilo con C_1-C_6, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, morfolino u otros heterociclos como por ejemplo pirrolidino, piperidina, piperazina, furan, tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazol, imidazol, oxazol e isoxazol;

n1 es un número íntegro desde 1 hasta 2;

n2 es un número íntegro desde 1 hasta 2;

R_5, R_6 y $R_{6'}$ son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$.

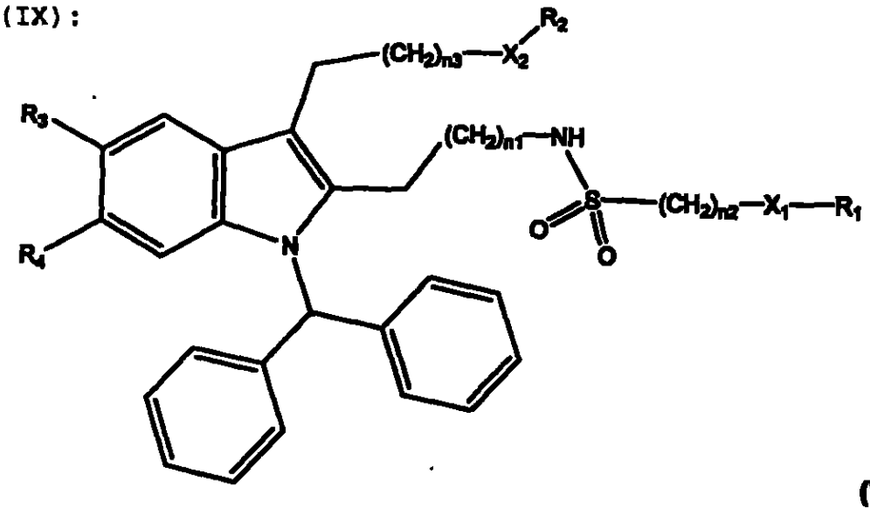
R_8 y R_9 son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), o $-NO_2$

o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

El noveno subgrupo de los compuestos de este invento incluye aquellos de las fórmulas (VI) o (VII) en las cuales: n1 es 1; n2 es 1; y X1, X2, R3, R4, R5, R6, R6', R8 y R9 son según la definición en el octavo subgrupo de arriba, o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

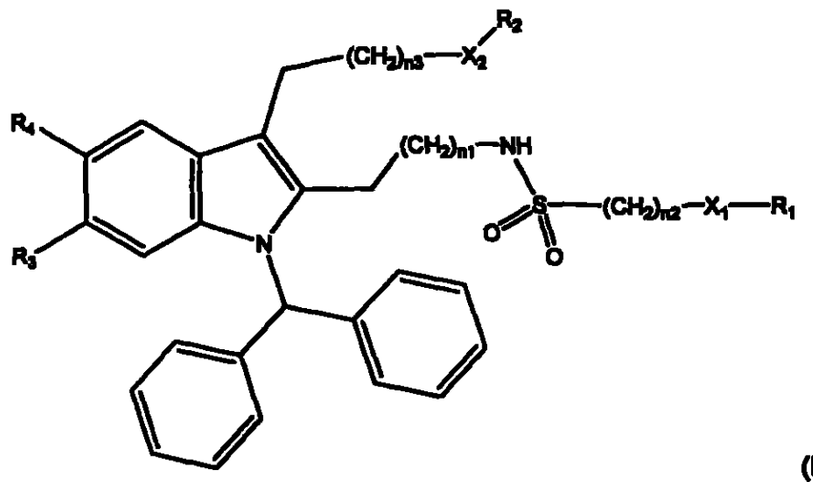
El décimo subgrupo de este invento comprende el noveno subgrupo de arriba, donde X1 es un enlace químico y n1, n2, X2, R3, R4, R5, R6, R6', R8 y R9 son según la definición en el noveno subgrupo de arriba o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

El onceavo subgrupo de los compuestos de este invento comprende aquellos de las fórmulas (VIII) o (IX):



(VIII)

or



(IX)

donde:

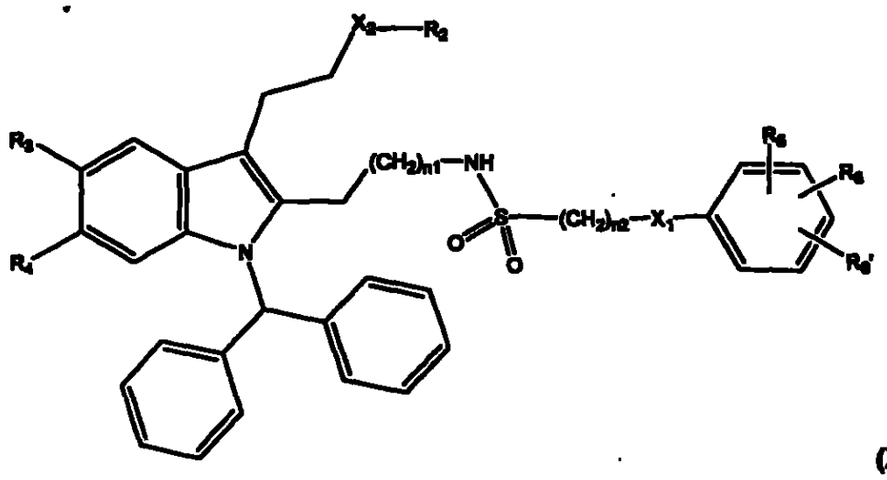
n1 es un número íntegro desde 1 hasta 3;

n2 es 0;

X1 es un enlace químico;

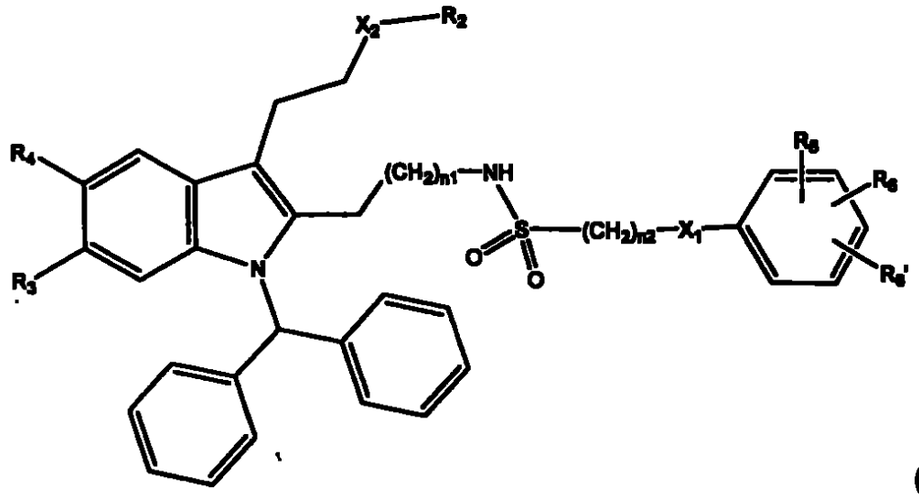
n3, n4, X2, R1, R2, R3 y R4 son según la definición de arriba o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

El doceavo subgrupo de los compuestos de este invento comprenden aquellos de la fórmula (X) u (XI):



(X)

or



(XI)

Donde:

n1 es un número íntegro desde 1 hasta 3;

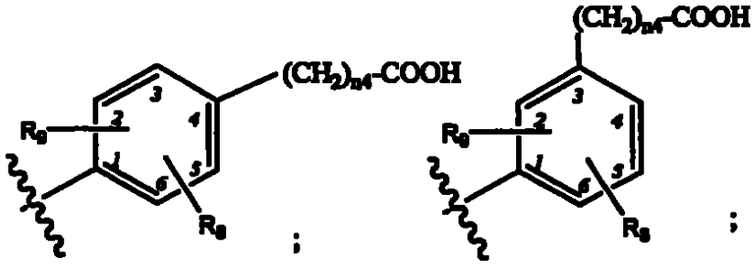
n2 es 0;

R5, R6 y R6' son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$.

X1 es un enlace químico

X2 es seleccionado entre -O-, -SO2-, o -CH2-;

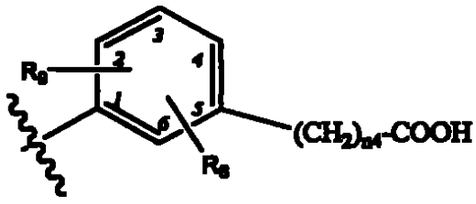
R2 es una mitad seleccionada del grupo de:



;

;

or



;

R8 y R9 son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$;

n4 es un número íntegro desde 0 hasta 2;

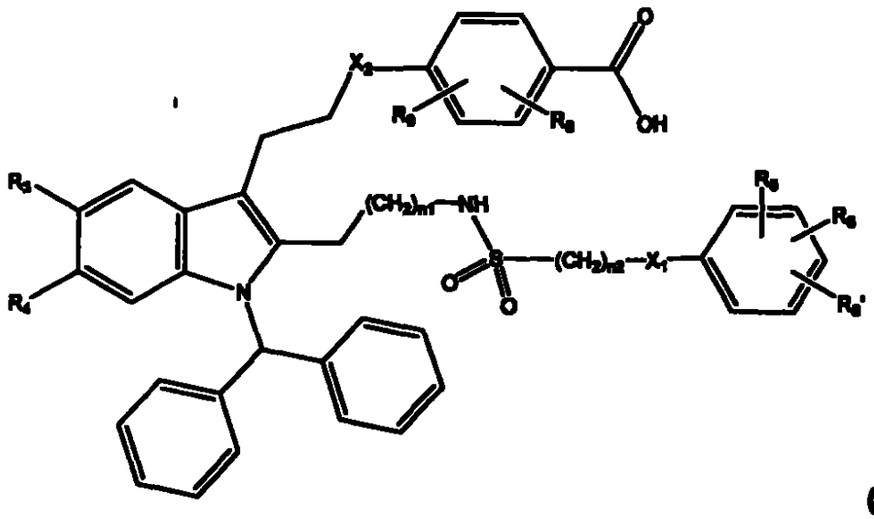
R3 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$.

y

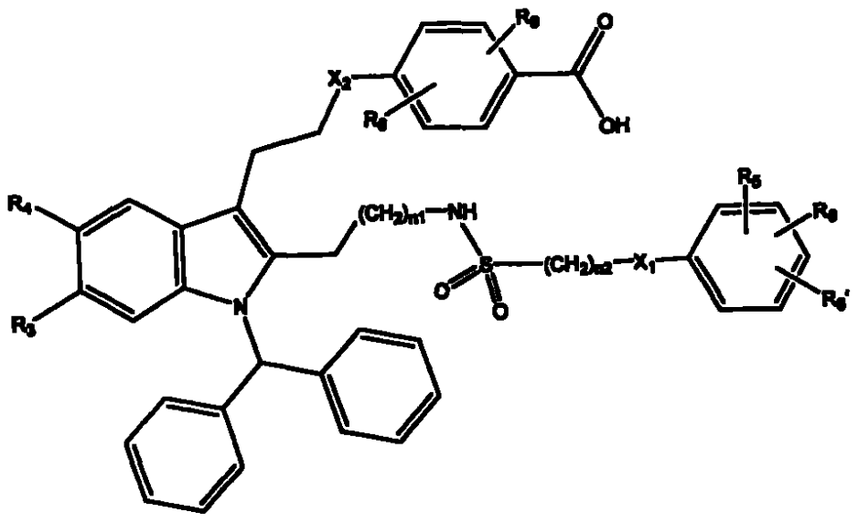
R4 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, morfolino u otros heterociclos como por ejemplo pirrolidino, piperidina, piperazina, furan, tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazol, imidazol, oxazol e isoxazol;

o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

El treceavo grupo de los compuestos de este invento incluye aquellos de las fórmulas (XII) o (XIII):



(XII)



(XIII)

Donde X1 es un enlace químico;

X2 es seleccionado entre -O-, -SO2-, o -CH2;

R3 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, -CF_3, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, -NH_2, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), -NO_2. y

R4 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, -CF_3, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, -NH_2, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), -NO_2, morfolino u otros heterociclos como por ejemplo pirrolidino, piperidina, piperazina, furan, tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazol, imidazol, oxazol e isoxazol;

n1 es un número íntegro desde 1 hasta 2;

n2 es 0;

R5, R6 y R6' son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, -CF_3, -OCF_3, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, -NH_2, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), -NO_2.

R8 y R9 son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6) o $-NO_2$;

o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

Los compuestos de este invento pueden ser utilizados en el tratamiento, para la inhibición, atenuación de asma y de las condiciones asmáticas. Los métodos de este invento de tratamiento, inhibición o atenuación de asma o de las condiciones asmáticas incluye aquellos para Asma Extrínseca (también conocida como Asma Alérgica o Asma Atópica), Asma Intrínseca (también conocida como Asma No-Alérgica o Asma NO-Atópica) o las combinaciones de ambas que son denominadas como Asma Mixta. Los métodos para aquellas personas que experimentan o padecen el Asma Extrínseca o Alérgica incluyen incidentes causados por o relacionados con muchos alérgenos como por ejemplo polen, esporas, grama o hierbas, caspa de las mascotas, polvo, gorgojos, etc. Los alérgenos y otros irritantes se presentan en diferentes puntos durante el año; estos tipos de incidentes también se llaman Asma Estacional. En el grupo de Asma Extrínseca está incluida el asma bronquial y la aspergilosis bronco-pulmonar alérgica.

Las Asmas Intrínsecas que pueden ser tratadas o atenuadas por medio de los métodos de este invento incluyen aquellas causadas por los agentes infecciosos

como por ejemplo los virus de resfriado e influenza en adultos y el virus respiratorio sincitial (RSV), rinovirus y virus de influenza común en niños. También se incluye las condiciones asmáticas que pueden ser suscitadas en algunos asmáticos por el ejercicio y/o aire frío. Estos métodos son útiles para Asmas Intrínsecas relacionadas con la exposición al ambiente industrial u ocupacional, como por ejemplo humo, ozono, gases nocivos, dióxido de azufre, óxido nitroso, gases de emanación, incluyendo isocianatos, de las pinturas plásticas, poliuretanos, barnices, etc., madera, plantas o polvo orgánico, etc. Los métodos también son útiles en incidentes relacionados con los aditivos para alimentos, preservativos o agentes farmacológicos. Los materiales comunes de este tipo son colorantes de alimentos como por ejemplo Tartrazina, preservativos como bisulfitos y metabisulfitos, y agentes farmacológicos como por ejemplo aspirina y agentes antiinflamatorios no esteroidales (NSAIDs). También están incluidos los métodos de tratamiento, inhibición o atenuación de los tipos de asma que se llama Asma Silenciosa o Asma Variante de Tos.

Los métodos de este invento también son útiles en el tratamiento y atenuación de la Asma Intrínseca relacionada con el reflujo del gastro-esófago (GERD), que puede estimular la bronco-constricción. GERD, junto con las secreciones retenidas en el cuerpo, tos

suprimida y la exposición a los alérgenos e irritantes en el dormitorio pueden contribuir a las condiciones asmáticas que en conjunto se llaman Asma Nocturna. En los métodos de tratamiento, inhibición o atenuación de asma relacionada con GERD, se puede utilizar una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de este invento según está descrito aquí, en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente para tratar GERD. Entre estos agentes se encuentran, sin implicar ninguna limitación, agentes inhibidores de bomba protónica como de la marca PROTONIX^{R} de tabletas de sodio de pantoprazola con liberación postergada, omeprazola de marca PRILOSEC^{R} - cápsulas de liberación postergada, sodio de rebeprazola de marca ACIPHEX^{R} - tabletas de liberación postergada, o cápsulas de lansoprazola de liberación postergada de marca PREVACID^{R}. Está entendido que las cantidades farmacéuticamente efectivas de estos agentes incluyen aquellos descritos en la literatura médica convencional, incluyendo las dosis farmacéuticamente efectivas y los regímenes para estos agentes descritos en La Referencia Médica de Escritorio del 2001 (edición 55), publicada por Medical Economics Company, Montvale, New Yersey 07645-1742.

Los compuestos de este invento son útiles para atenuar, inhibir, aliviar y tratar los trastornos artríticos en un mamífero. Los métodos de este invento

incluyen el alivio, inhibición y tratamiento en un mamífero de trastornos artríticos incluyendo, sin limitación alguna, el artritis reumatoide, spondiloartropatías, artritis de gota, artritis infecciosa, osteoartritis, (que incluye la osteoartritis erosiva y es conocida como osteoartrosis o enfermedad degenerativa de las articulaciones o DJD) lupus sistémico eritomatoso y el artritis juvenil. Cada uno de estos métodos consta en administrar a un mamífero necesitado de este tipo de acción una cantidad farmacéuticamente efectiva de un indol sustituido de este invento, según describimos aquí, o de una sal o éster farmacéuticamente aprobado de los mismos.

Los métodos de este invento incluyen aquellos para las condiciones artríticas relacionadas con spondilitis, incluyendo spondilitis anquilosante, artritis reactiva (síndrome de Reiter), artritis psoriática, artritis relacionada con la enfermedad de intestino crónicamente inflamatorio y spondiloartropatía seronegativa relacionada con SIDA.

Este invento también proporciona los métodos de tratamiento, atenuación o inhibición de enfermedades y trastornos reumáticos. Estos métodos son útiles para el tratamiento de lupus sistémico eritomatoso, esclerosis sistémica y las formas de escleroderma, plimiositis, dermatomiositis, vasculitis necrotizante y otras vasculopatías, vasculitis de hipersensibilidad

(incluyendo púrpura de Henoch-Schönlein), granulomatosis de Wegener, arteritis celular de Giant, síndrome de tumor linfático mucocutáneo (enfermedad de Kawasaki) síndrome de Bahcet, Crioglobulinemia, dermatomiositis juvenil, síndrome de Sjögren, síndrome de traslapo (incluye la enfermedad del tejido conectivo mixto), polimialgia reumática, eritema tumoral, policondritis recurrente, tendonitis (tenosinovitis) tenditis de Bicipital, bursitis, sursitis de Olecranon, capsulitis adhesiva del brazo, (abrazo congelado), "trigger finger" (dedo gatillo), y la enfermedad de Whipple.

Los compuestos de este invento también son útiles en el tratamiento, atenuación o inhibición de enfermedades metabólicas y endocrinas con estados reumáticos, incluyendo gota, seudo-gota, condrocalcinosis, amiloidosis, escorbuto, estados de la deficiencia de la enzima específica (incluyendo enfermedad de Fabry, alcaptonuria, ochonosisi, síndrome de Lesch-Nyhan y la enfermedad de Gaucher), hiperlipoproteinemias (tipo II, IIa, IV), síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, seudoxantoma elástica, enfermedad de Wilson. Con los métodos de este invento también son tratables los estados reumáticos relacionados con las enfermedades endocrinas, como por ejemplo diabetes melitus, acromegalia, hiperparatiroidismo,.miositis ossificans progresiva, síndromes de hiper-movilidad, artrogriposis múltiple

congénita y las enfermedades de la tiroides como por ejemplo tiroiditis, hipotiroidismo e hipertiroidismo. Estos métodos también pueden ser utilizados para tratar las condiciones reumáticas relacionadas con neoplasmas como por ejemplo neoplasmas primarios (sinovioma), neoplasmas metastáticos, mieloma múltiple, leucemia y linfomas, sinovitis villonodular pigmentada, osteocondromatosis y otras. Entre los métodos de este invento también está incluido el alivio de las condiciones reumáticas relacionadas con los trastornos neuropáticos incluyendo articulaciones de Charcot, síndrome de vibración de mano-brazo, (también conocido como "dedo blanco" inducido por vibración o fenómeno de Raynaud), síndromes de estrés recurrente, distrofia del reflejo simpático y las neuropatías de compresión como por ejemplo "trampa" periferal (incluyendo síndrome de túnel de carpo bilateral, síndrome de pronator, síndromes de salida torácica y el síndrome de del túnel tarsal), radiculopatía y la estenosis espinal.

Los compuestos y los métodos de este invento son útiles en el tratamiento, atenuación e inhibición de estas condiciones, del dolor y de la inflamación con las cuales están relacionadas. Los métodos de tratamiento, atenuación o inhibición de cada una de estas condiciones en un mamífero, constan en administrar a dicho mamífero necesitado una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de este invento, sólo o en combinación con

otro agente, como por ejemplo un agente farmacéutico anti-reumático, anti-inflamatorio o analgésico.

Otro método de tratamiento de asma de este invento consta en administrar a un mamífero necesitado de dicho tratamiento una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de este invento, según se ha descrito arriba, y de una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o varios agentes adicionales anti-asmáticos.

Los agentes anti-asmáticos útiles en estas combinaciones incluyen los medicamentos de control a largo plazo, como por ejemplo corticosteroides (glucocorticoides), sodio de cromolin (cromoglicato de disodio - DSCG), nedocromil, metilxantinas (como por ejemplo teofilina) y modificadores de leucotrieno. Los útiles modificadores de leucotrieno incluyen los antagonistas del receptor de leucotrieno, como por ejemplo zafirlukast (ACCOLATE^{R}) y monetlukast (SINGULAIR^{R}), e inhibidores de 5-lipoxigenasa, como por ejemplo zileuton (ZYFLO^{R}). Entre los útiles corticosteroides se encuentran los productos para inhalación, como por ejemplo dipropionato de Belcomethasona, Budesonide, Flunisolide, Fluticasone, y Triamcinolone, como también las sales farmacéuticamente aprobadas de éstos. También, los corticosteroides sistémicos son útiles, como por ejemplo prednisona, prednisolona, y metilprednisolona.

También son útiles los medicamentos anti asmáticos que proporcionan alivio rápido, como por ejemplo beta2-agonistas de actuación prolongada, beta2-agonistas de actuación corta, anticolinérgicos y corticosteroides sistémicos. Entre los agentes β-Andrenérgicos que pueden ser utilizados se encuentran epinefrina, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina, isoetarina, albuterol, bitolterol y perbuterol. Entre los agentes anticolinérgicos útiles se encuentran atropina (y su derivado de bromuro de ipatropio) y glicopirrolato. Los compuestos de este invento también pueden ser utilizados para tratar el asma conjuntamente con inmuno-terapias de alergia, que también se llaman en este campo tecnológico como terapias de hipo-sensitización. Estos compuestos pueden ser administrados de acuerdo con la dosificación y los regímenes conocidos en este campo científico.

Otros agentes adicionales antiasmáticos que pueden ser utilizados en las combinaciones de este invento incluyen pranlukast, anakinra, seratrodast, hidrocloruro de olopatadina, lisetil de cromoglicato, ramatroban, receptro de interleukin-4 (Immunex), urodilatin, colforsin, daropato, salbutamol, LCB-2183, andolast, ciclesonide, budesonide, formoterol, omalizumab, tranilast, saredutant, CDP-835 (anti-IL-5 Mab), fexofenadina HCl, N-(1-(clorfenil)-1-metiletil)-3-(imidazol-1-il)propilaminodihidrocloruro (CTS-71-321),

cilomilast,bimosiamose, 3,4-dihidro-4,4-dimetilo (BTX-51072), atreleuton, (R)-salbutamol, 8-metoxiquinolina-5-(N-(2,5-dicloropiridin-3-il))carboxamida(D-4418), acetonida de triamcinolona, KW-4490 (KF-19514), LAX-300 (LX-109), IDEC-152 (ST-152); anticuerpo de anti-CD23), citoquina Traps, anandamida, SRL-172, salmeterol + Fluticasona, KCA-757, ácido 2-piridinocarboxílico, 6-(2-3,4-dietoxifenil)-4-tiazolilo)-(OPC-6535), PM-56D9, salbutamol, CT-2820 (inhibidores de PDEIV), beclometasona, nepadutant, fumarato de ketotifen, DHEAS (PB-005), Farmaproyectos NO. 5163, NO. 5278 y NO. 5297, sulfato de salbutamol, EPI-2010(EpiGenRx), mepolizumab, Benzamida, N-(5-(3-((4-clorfenil)sulfonil)propil)-2-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)fenil)-3-((4-(1,1-dimetiletil)-2-tiazolil)metoxi)-, sal de monosodio (YM-158), 2-(4-etoxicarbonilaminobencil)-6-(3,4-dimetoxifenil)-2,3,4,5-tetrahidro-piridazin-3-ona Farmaproyectos (No.5450), Sch-205528, L-826141 (Farmaproyectos No. 5477), Budesonide, duramicina, sal de sodio del ácido 4,4-Bis(4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenil)pentanóico (VML-530), inhibidor de IL-9, dipropionato de beclometasona, formoterol, ciclo(MePhe-Leu-Asp-Val-D-Arg) (ZD-7349), salbutamol, Ethanaminium, 2-(((2-acetil-4((1-oxohexadecil)amino)fenoxi)hidroxifosfinil)oxi)-N,N,N-trimetil, sal interna (CPR-2015), PD-168787 (Cl-1018), inhibidores de catepsin S, SB-240683 (anti-IL-4 Mab), BIIL-284, APC-2059, budesonide + formoterol, Bay-16-9996

(antagonista de IL-4), beclometasona, GW-328267, antagonistas de VLA-4, 4-hidroxi-1-metil-3-octiloxi-7-sinapinoilamino-2)1H)-quinolinona (TA-270), CpG-7909 (ProMune), DNK-333ª (Farmaproyectos No. 6070), AWD-12-281, LM-1507 (LM-1484), formoterol, MOL-6131, inhibidores de catepsin S, CS-615, ibudilast, ácido 2-{N-(4-(4-clorofenilsulfonilamino)butil)-N-{3-(2-(4-ciclobutiltiazol-2-il)etil)bencil}sulfamoil}benzóico (S-36527), y el ácido 2-{N-(4-(4-clorofenil-sulfonilamino)butil)-N-{3-((4-isopropiltiazol-2-il)metiloxi)bencil}sulfamoil}benzóico (S-36496).

Este invento también abarca las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de este invento o de una sal farmacéuticamente aprobada del mismo, y uno o varios portadores o excipientes farmacéuticamente aprobados.

Los compuestos de este invento pueden ser utilizados en una composición farmacéutica cuando son combinados con un portador farmacéuticamente aprobado. Esta composición puede contener también (además de un compuesto o compuestos de este invento y un portador) diluyentes, rellenadores, sales, amortiguadores, estabilizantes, solubilizantes, y otros materiales bien conocidos en este campo tecnológico. El término "farmacéuticamente aprobado" significa un material no tóxico que no interfiere con la efectividad de la

actividad biológica de los ingredientes activos. Las características del portador dependerán de la ruta de administración. Estos factores adicionales además pueden contener otros agentes anti-inflamatorios. Estos factores adicionales y/o agentes pueden ser incluidos en la composición farmacéutica para producir un efecto sinergístico con los compuestos de este invento, o para minimizar los efectos secundarios causados por el compuesto de este invento.

Las composiciones farmacéuticas de este invento pueden tener forma de una liposoma en la cual los compuestos de este invento están combinados, además de otros portadores farmacéuticamente aprobados, con agentes amfipáticos como por ejemplo lípidos que existen en forma agregada como micelas, monocapas insolubles, cristales líquidos o capas laminosas en solución acuosa. Los lípidos apropiados para la forma liposomal incluye, sin implicar ninguna limitación, monoglicéridos, diglicéridos, sulfatidos, lisolecitina, fosfolípidos, saponina, ácidos biliares, y otros similares. La preparación de las fórmulas de estos liposomas es un práctica bien conocida por los expertos de este campo científico.

Según su aplicación en este resumen, los términos "cantidad farmacéuticamente efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" significan la cantidad total de cada uno de los componentes activos de la composición

farmacéutica o del método que es suficiente para lograr un beneficio significante para el paciente, es decir, tratamiento, prevención, curación, inhibición o mejoramiento de estas condiciones. Cuando se trata de un ingrediente activo individual administrado solo, el término se refiere a este ingrediente exclusivamente. Cuando es aplicado en combinación, el término se refiere a las cantidades combinadas de los ingredientes activos que proporcionan el efecto terapéutico, administrados en combinación, en serie o simultáneamente.

Cada uno de los métodos de tratamiento o de aplicación de este invento, según está descrito aquí, consta en administrar a un mamífero necesitado de dicho tratamiento, una cantidad efectiva farmacéuticamente o terapéuticamente de un compuesto de este invento o de una sal farmacéuticamente aprobada del mismo. Los compuestos de este invento pueden ser administrados de acuerdo con el método de este invento solos o en combinación con otras terapias como por ejemplo los tratamientos que utilizan otros agentes anti-inflamatorios, citoquinas, linfoquinas, u otros factores hematopoiéticos. Cuando son co-administrados con uno o varios otros agentes anti-inflamatorios, citoquinas, linfoquinas, u otros factores hematopoiéticos, los compuestos de este invento pueden ser administrados ya sea simultáneamente o con los otros agentes anti-inflamatorios, citoquinas, linfoquinas, u otros factores

hematopoiéticos, factores trombolíticos o anti-trombolíticos, o secuencialmente. Si son administrados secuencialmente, el médico tratante decidirá sobre la secuencia apropiada de la administración de los compuestos de este invento en combinación con los otros agentes anti-inflamatorios, citoquinas, linfoquinas, u otros factores hematopoiéticos, factores trombolíticos o anti-trombolíticos.

La administración de los compuestos de este invento utilizados en la composición farmacéutica o para realizar el método de este invento puede ser ejecutada de varias formas convencionales, como por ejemplo a través de la ingestión oral, inhalación, o la vía cutánea, subcutánea o intravenosa.

Cuando una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de este invento es administrada oralmente, los compuestos de este invento tendrán forma de una tableta, cápsula, polvo, solución o elixir. Cuando son administrados en forma de una tableta, la composición farmacéutica de este invento adicionalmente puede contener un portador sólido como por ejemplo gelatina o un adyuvante. Una tableta, cápsula, y polvo contienen desde alrededor de 5 hasta alrededor de 95% del compuesto de este invento, preferiblemente desde alrededor de 5% hasta 90% del compuesto de este invento. Cuando es administrado en forma líquida, se puede agregar un portador líquido como por ejemplo agua,

petróleo, aceites de procedencia animal o vegetal como por ejemplo aceite de cacahuete, aceites minerales fosfolípidos, "tweens", triglicéridos, incluyendo triglicéridos de cadena media, aceite de soya, aceite de ajonjolí, o aceites sintéticos. La forma líquida de las composiciones farmacéuticas además puede contener la solución salina fisiológica, dextrosa, u otras soluciones de sacárido, o glicoles como por ejemplo etileno glicol, propileno glicol o polietileno glicol. Cuando es administrado en forma líquida, la composición farmacéutica de este invento contiene desde alrededor de 0.5 hasta 90% por peso del compuesto de este invento y preferiblemente desde alrededor de hasta 50% del compuesto de este invento.

Cuando una cantidad terapéuticamente efectiva de este compuesto del invento actual es administrada por medio de una inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, los compuestos de este invento serán en forma de una solución acuosa libre de pirógeno, parenteralmente aceptable. La preparación de estas soluciones proteínicas parenteralmente aceptables, con apropiado pH, isotonicidad, estabilidad, y otras características, es bien conocida por los expertos de este campo tecnológico. Las composiciones farmacéutica predilectas para inyecciones intravenosas, cutáneas o subcutáneas deben comprender, además del compuesto de este invento, un vehículo isotónico como por ejemplo

Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer Lactada, u otro vehículo bien conocido en este campo tecnológico. La composición farmacéutica de este invento también puede comprender estabilizantes, preservativos, amortiguadores, antioxidantes u otros aditivos bien conocidos por los expertos de este campo tecnológico.

La cantidad de los compuestos de este invento en la composición farmacéutica de compuestos de este invento dependerá de la naturaleza y la severidad de la condición tratada, y de la naturaleza de los tratamientos anteriores que el paciente haya recibido. Finalmente, el médico tratante decidirá la cantidad del compuesto de este invento con el cual se debe tratar a cada paciente individual. Inicialmente, el médico tratante administrará dosis bajas del compuesto de este invento y observará la reacción del paciente. Se puede incrementar la administración de dosis del compuesto de este invento hasta que se obtenga el efecto terapéutico óptimo para el paciente, y en este punto la dosis queda detenida. Se ha considerado que las diferentes composiciones farmacéuticas utilizadas para practicar el método de este invento deben contener alrededor de 0.1 g hasta alrededor de 10 mg (preferiblemente alrededor de 1 mg hasta alrededor de 50 mg, más preferiblemente

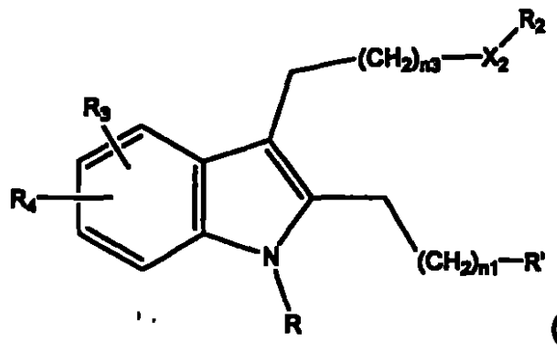
alrededor de 1 mg hasta alrededor de 2 mg) del compuesto de este invento por kg del peso del cuerpo.

La duración de la terapia intravenosa utilizando la composición farmacéutica de este invento varía dependiendo de la severidad de la enfermedad tratada y dela condición y de la reacción idiosincrásica potencial de cada paciente individual. Se ha considerado que la duración de cada aplicación de los compuestos de este invento estará dentro de los márgenes de 12 hasta 24 horas de administración intravenosa continua. Finalmente, el médico tratante decidirá sobre la duración apropiada de la terapia intravenosa con las composiciones farmacéuticas de este invento.

La fórmula oral predilecta basada en lípidos de este invento ha sido preparada mezclando 50% de PHOSOL^{R}53MCT (American Lecithin Company), 5% de Polisorbato 80, 15% de LABRASOL^{R} glicéridos de macrogol-8 de Caprilocaproil (Gattefosse Corp.), 15% de Carbonato de Propileno y 15% de (los) compuesto(s) inhibidor(es) de $cPLA_2$ activo(s) de este invento, cada porcentaje es indicado por peso.

Este invento también proporciona un proceso de preparación de los compuestos de este invento que estriba en uno de los siguientes pasos:

a) reaccionar un compuesto de la fórmula A



(A)

en la cual X2, n, n1, n2, n3, n4, R, R2, R3 y R4 son según la definición expuesta aquí y R' es NH2 con un haluro de sulfonilo de la fórmula:

$$hal\text{-}SO_2(CH_2)_{n2}X_1R_1$$

donde hal es un halógeno apropiado y n2 , X1 y R1 son según se ha definido aquí, para proporcionar el compuesto correspondiente de la fórmula (I),

o

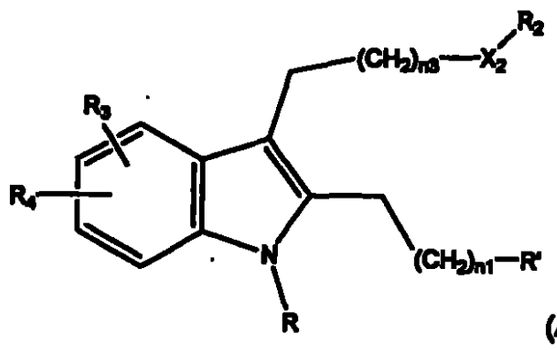
b) hidrolizar un compuesto de la fórmula I donde R2 comprende un éster para proporcionar el ácido correspondiente,

o

c) convertir un compuesto de la fórmula I con el sustituyente reactivo en un compuesto diferente de la fórmula I,

o

d) reaccionar un compuesto de la fórmula A



(A)

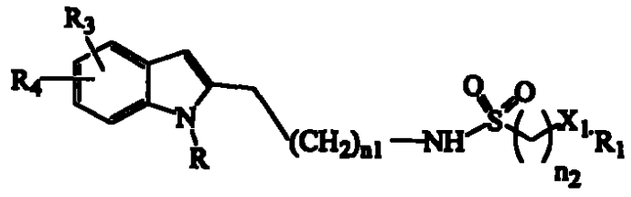
donde X2, n, n1, n2, n3, n4, R, R2, R3 y R4 son según la definición aquí y R' es -NH-S(O)2-(CH2)n2-halo o -NH-S(O)2-CH=CH2 y n2 es según se ha definido aquí, con un nucleofilo de la fórmula

$$HX_1R_1$$

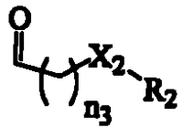
donde X1 y R1 son según se ha definido aquí, para proporcionar un compuesto correspondiente de la fórmula (I);

o

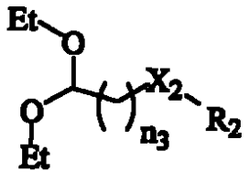
e) alquilación de un compuesto de la fórmula:



donde R, R1, R3, R4, X1 y n2 son según se ha definido aquí, con un aldehído o acetal de la fórmula:

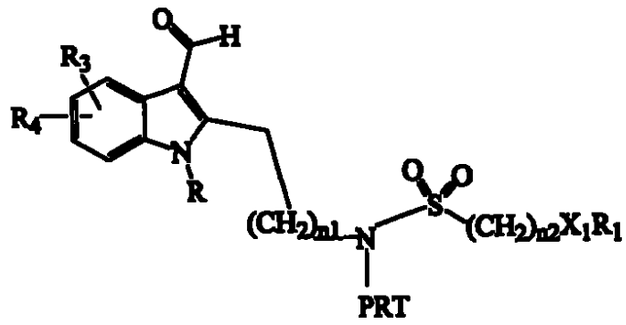


o



donde R2, X2 y n3 son según se ha definido aquí, o

f) reaccionar un indol de 3 formilo de la fórmula:



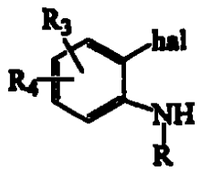
donde PRT es un grupo protector, R, R1, R3, R4, X1 y n2 son según se ha definido aquí,

con una amina de la fórmula :

$$R_{111}HN\text{-}CH_2\text{-}R_2$$

donde R_{111} es hidrógeno o alquilo con C1-C3 y R2 es según se ha definido aquí, para proporcionar un compuesto de la fórmula I donde X2 es $-R_{111}N\text{-}CH2-$, o

g) reaccionar una amina de alquilo de la fórmula:

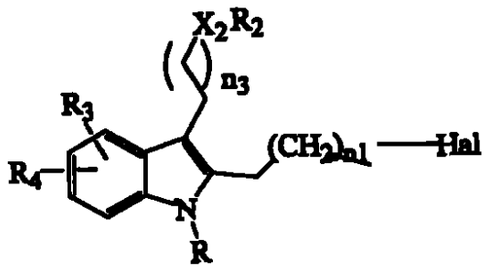


donde hal es un halógeno apropiado y R, R3 y R4 son según se ha definido aquí, con un alquino de la fórmula:

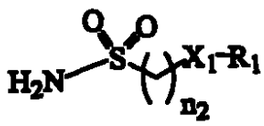


donde R1, R2, y X2 son según se ha definido aquí, para proporcionar un compuesto de la fórmula (I), o

h) reaccionar un haluro de la fórmula:

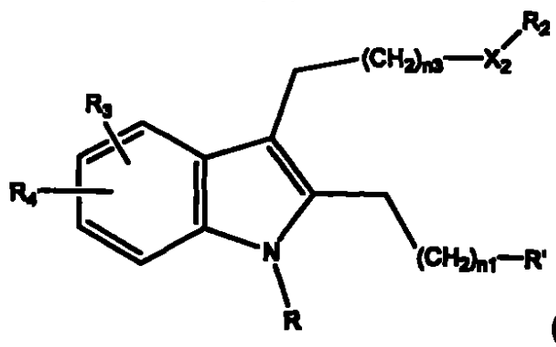


donde halo es un halógeno apropiado y R, R2, R3, R4, X2, n1 y n3 son según se ha definido aquí, con una sulfonamida de la fórmula:



donde R1, X1 y n2 son según se ha definido aquí para proporcionar un compuesto de la fórmula (I).

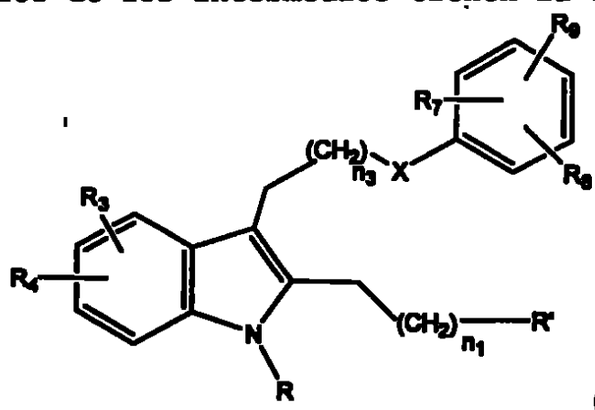
Este invento también proporciona productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos de la fórmula (I); entre estos intermedios se encuentran aquellos de la fórmula (A):



(A)

donde X2, n, n1, n2, n3, n4, R, R2, R3 y R4 son según la definición de arriba y R' es seleccionado del grupo que consiste de -OH, -NH-S(O)2-(CH2)n2-halo, -NH-S(O)2-CH=CH2, -NH2 o una forma protegida del -NH2;

Los ejemplos de los intermedios tienen la fórmula (B):



(B)

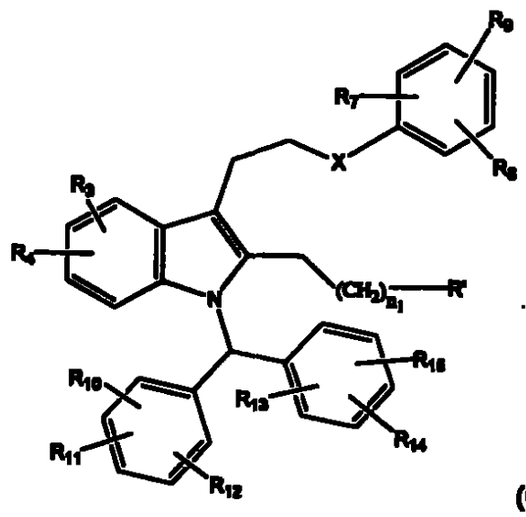
donde n, n1, n2, n3, n4, R', R, R3 y R4 son según la definición de arriba; y

R8 y R9 son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_5, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)2, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$.;

R7 representa -(CH2)n4-CO2H, una forma de éster de -(CH2)n4-CO2H, o un mímico o mimético del ácido farmacéuticamente aprobado; y

X es un grupo de enlace seleccionado del grupo que consiste de -O-, -CH2-, -SO2-, -NH-, y -N(alquilo con C1-C6)-.

La estructura predilecta de los productos intermedios comprende los compuestos de indol de benzhidrilo de la fórmula)C):



en la cual: (C'

R', R3, R4, R7-9, X, n1, n2 y n4 son según se ha definido aquí arriba; y

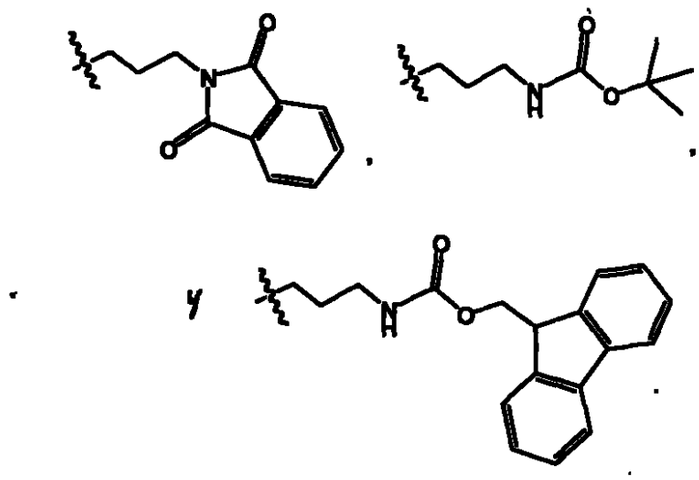
R10, R11, R12, R13, R14 y R15 son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)2, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$ o un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 o 6 elementos que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N o S.

El término halógeno o halo es utilizado en esta especificación para referirse a F, Cl, Br e I. Los átomos predilectos de halógeno en el grupo R' -NH-S(O)2-(CH2)n2-halo incluye bromo y cloro.

Las formas predilectas de éster de los compuestos de la fórmula C donde R7 es -(CH2)n4-CO2H, son los ésteres

de alquilo con C1-C8, incluyendo los grupos de alquilo recto, ramificado y cíclico y ésteres de bencilo.

Los grupos protectores de amina disponibles en el mercado y reconocidos en este campo tecnológico, son útiles para formar las formas protegidas de los grupos -(CH2)n1-NH2 descritos arriba. Entre éstos están incluidos aquellos representados por la fórmula que presentamos abajo, donde el número de átomos de carbono en la cadena son meramente representados para ilustrar y no para limitar el número de carbonos en la cadena de carbono correspondiente de este invento.



Otros ejemplos no limitativos de los grupos protectores de amina útiles con los compuestos de este invento incluyen, sin implicar ninguna limitación, los siguientes:

1) en forma de amida como por ejemplo formilo, acetilo, cloroacetilo, tricloroacetilo, o-nitrofenilacetilo, o-nitrofenoxiacetilo, trifluoroacetilo, acetoacetilo, ftalilo, y p-toluenosulfonilo;

2) en forma de carbamato aromático como por ejemplo benziloxicarbonilo (CBZ), y bencilo sustituido una o varias veces con alquilo, ciano, nitro, cloro, fluoro, bromo, y metoxi; difenilmetil, 1-(p-bifenil)-1-metiletil, 9-fluorenilmetil (Fmco), 2-feniletil, y grupos de cinamilo;

3) enforma de carbamato alifático como por ejemplo tert-butiloxicaarbonilo (Boc), etilo, diisopropilmetilo, alilo, vinilo, t-amilo, diisopropilmetilo, e isobutilo;

4) en forma de carbamato de alquilo cíclico como por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, cicclopropilmetilo y adamantilo;

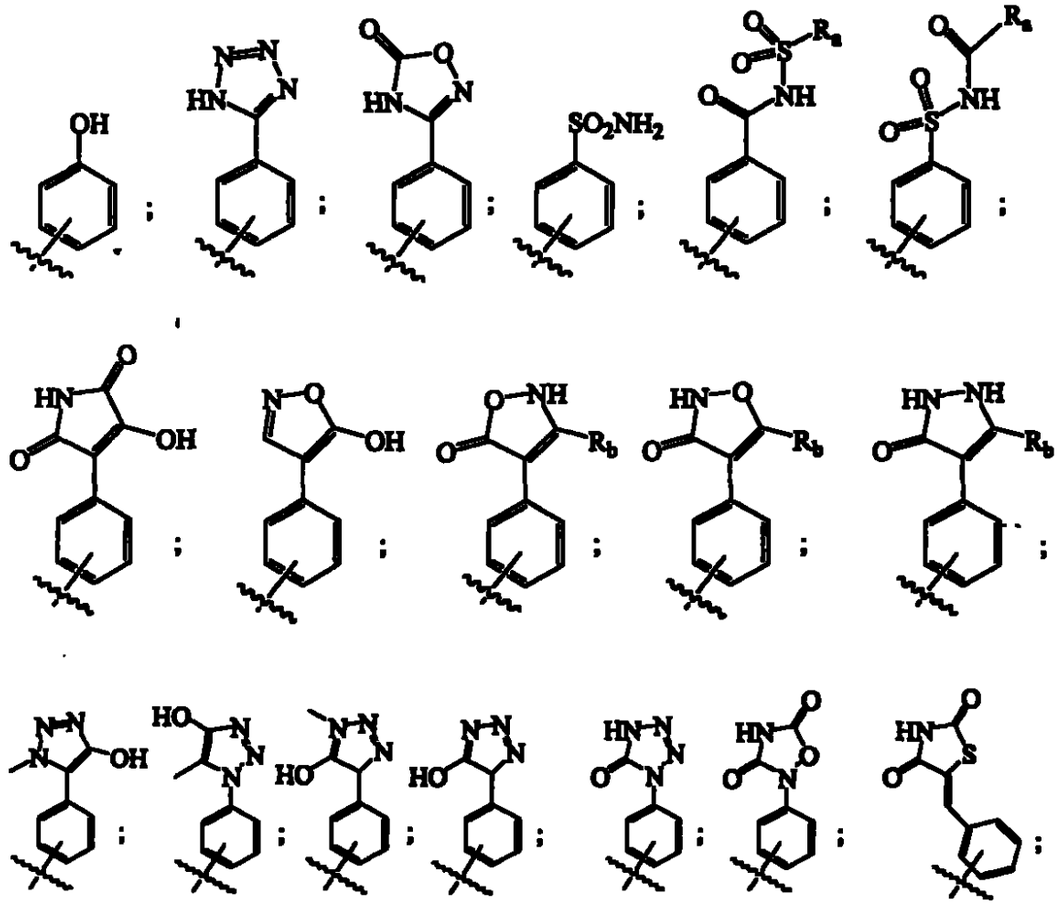
5) grupos protectores de amina tipo alquilo como por ejemplo trifenilmetilo (tritilo) y bencilo;

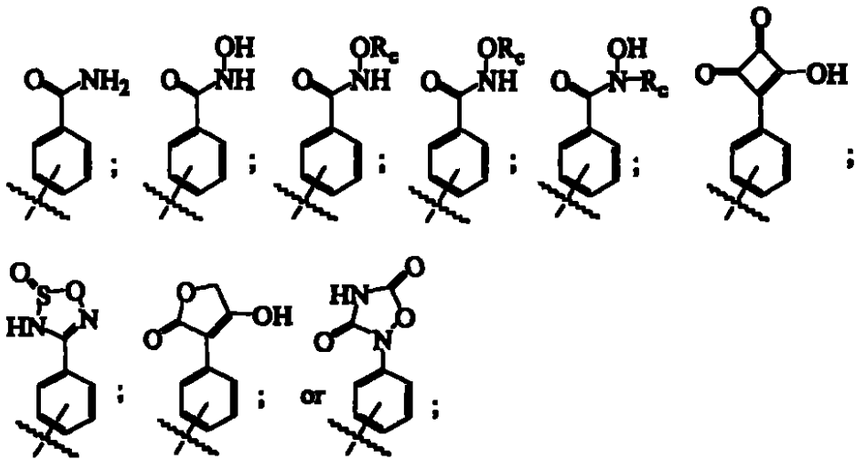
6) grupos de trialquilsilano como por ejemplo trimetilsilano, trietilsilano, metildifenilsilano, dinaftilmetilsilano, como por ejemplo grupos protectores de feniltiocarbonilo y ditiasuccinoilo.

Otros predilectos grupos protectores de amina para el uso con este invento son los grupos de etoxicarbonilo,

grupos de acilo, incluyendo isobutirilo de 4-clorobutirilo, o-nitrocinamoilo, picolinoilo, acilisotiocianato, aminocaproilo, benzoilo y otros similares, y los grupos de aciloxi incluyendo metoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilo, carbonilo de 2-trimetilsililetoxi, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1,1-dimetilpropiniloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo, y otros similares.

Los mimicos o miméticos de ácidos farmacéuticamente aprobados que pueden aparecer en R7 incluyen aquellos seleccionados de la fórmula:





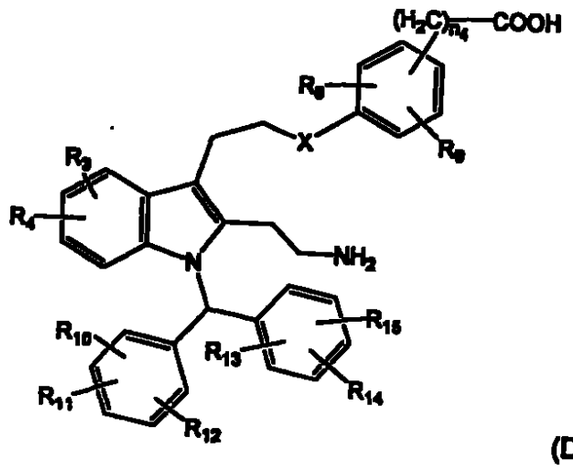
donde

Ra es seleccionado entre -CF3, -CH3, fenilo o bencilo, con los grupos de fenilo o bencilo que son opcionalmente sustituidos por desde 1 hasta 3 grupos seleccionados entre alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, -CF3, halógeno, -OH, o -COOH;

Rb es seleccionado entre -CF3, -CH3, -NH2, fenilo o bencilo, con los grupos de fenilo o bencilo que son opcionalmente sustituidos por desde 1 hasta 3 grupos seleccionados entre alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, -CF3, halógeno, -OH, o -COOH;

y Rc es seleccionado entre -CF3 o alquilo con C_1-C_6.

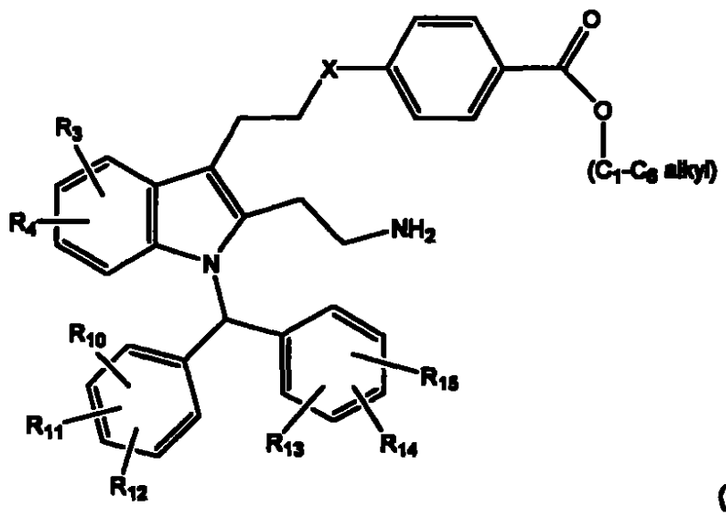
Otras estructuras predilectas de los compuestos de este invento son representadas por la fórmula D:



(D)

donde cada una de las variables R3, R4, R8 hasta R15, X y n4 son según se ha definido arriba. Una estructura particularmente predilecta son los compuestos de la fórmula (D) en la cual cada uno desde R10 hasta R15 es hidrógeno.

Otra estructura predilecta de los productos intermedios de este invento son aquellos de la fórmula E:



(E)

en la cual cada una de las variables desde R3 hasta R15, y X son según se ha definido arriba.

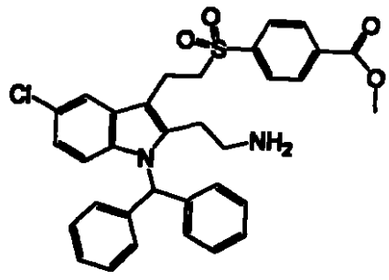
Una estructura particularmente predilecta de este invento son los compuestos de la fórmula E en la cual cada uno desde R10 hasta R15 es hidrógeno.

Entre los productos intermedios más predilectos de este invento están los compuestos enumerados abajo que son nombrados Intermedio No.1, 2 y 3. También se indica un método ilustrativo para producir estos intermedios. Estos ejemplos de compuestos altamente predilectos y los métodos correspondientes no deben ser considerados como limitantes de los alcances y principios de este invento.

La preparación de los productos intermedios está ilustrada a través de los siguientes procesos:

Producto Intermedio No. 1

Éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzohidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etanosulfonilo}-benzóico



Paso 1: 2-bromo-4-cloroanilina (1.0 eq) fue disuelta en CH2Cl (.25M), luego se agregó trietilamina y anhidrido de trifluoroacetilo (cada uno 1.1 eq.). La mezcla obtenida fue agitada en la temperatura de ambiente durante 1 hora. Luego se separó el solvente de la mezcla de reacción y el residuo fue purificado por medio de la cromatografía instantánea con el diclorometano como eluente para proporcionar el producto descrito con el rendimiento de 97%.

m/z $(M-H)^-$300.0.

Paso 2: N-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoro-acetamido (paso 1, 1.0 eq.) fue mezclado con 3-butin-1-ol (2.0 eq), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (2.5% eq), trietilamina (3.0eq), CuI(5% eq) en dDMF (0.2M) en un recipiente sellado bajo N2 y calentado hasta 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue luego diluida con acetato de etilo, lavada con saluera y secada sobre Na2SO4. Posteriormente, se evaporó el solvente y el residuo fue purificado por medio de la cromatografía de columna instantánea con 2% de MeOH/CH2Cl2 proporcionando el 2-(5-cloro-1H-indol-2-il)etanol descrito con rendimiento de 67%.

m/z $(M-H)^-$194.09

Paso 3: El 2-(5-cloro-1H-indol-2-il)etanol (1eq) fue agregado a una solución (bajo N2) que contenía tert-

butildifenilclorosilano (1.2eq), imidazol (2.5 eq), y DMF (1.8M). La reacción fue agitada durante la noche. Templada con NaHCO3 (aq) y extraída con una mezcla de Et2O/EtOAc. La capa orgánica fue lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con la columna de gel de sílice y el eluente en proporción de 1:44 de Hexano/CH2Cl2. Se obtuvo 2({[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol (aceite amarillo) con rendimiento de 98%.

Paso 4: Metilo 4-[(2-oxoetil)sulfanil]benzoato (3.7eq) fue agregado a una solución que contenía 2({[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol (1eq), TFA (3eq), y 1,2-dicloroetano (0.1M) en la temperatura de 0 °C bajo N2. Luego se agregó Et3SiH (12eq) y la reacción fue calentada hasta la temperatura de ambiente y agitada durante la noche. La reacción fue templada con $NaHCO_{3(aq)}$ y extraída con EtOAc y lavada con saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con la columna de gel de sílice y 1:5 de EtOAc/Hexano como eluente. Se obtuvo metilo 4-({2-[2-(2-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfanil)benzoato (aceite amarillo) con el rendimiento de 79%.

Paso 5: metilo 4-({2-[2-(2-{[tert-butil(difenil) silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-

il]etil}sulfanil)benzoato (1eq) fue agregado a una suspensión de NaH (1.1eq) en DMF (0.37M) en la temperatura de 0 °C bajo N2. Después de 30m minutos se agregó Ph2CHBr (1.8eq) y la reacción fue calentada hasta la temperatura de ambiente. Después de 3 horas la reacción fue templada con NH4Cl(aq) y extraída con la mezcla de EtOAc/Et_2O y lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con la columna de gel de sílice y 1:5 de EtOAc/Hexano. Se obtuvo metilo 3-[4-({2-[1-benzhidril-2-(2-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfanil)fenil]benzoato con el rendimiento de 65%.

Paso 6: NMO (4eq) fue agregado a una solución/suspensión que contenía metilo 3-[4-({2-[1-benzhidril-2-(2-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfanil)fenil]benzoato (1eq), ACN (0.1M), y cedazos moleculares (1g/mmol de benzoato) bajo N2. Después de 10 minutos se agregó TPAP (0.12 eq) yla mezcla fue calentada hasta 40 °C. Después de 1.5 horas la reacción fue enfriada y filtrada y el producto filtrado fue recolectado. Fue purificado con la columna de gel de sílice y 1:5 EtOAc/Hexano. Se obtuvo metilo 3-[4-({2-[1-benzhidril-2-(2-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]benzoato (material sólido blanco) con el rendimiento de 71%.

Paso 7: Fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF) (1.2 eq) fue agregado a una solución de metilo 3-[4-({2-[1-benzhidril-2-(2-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]benzoato (1eq) en THF (0.1M) en la temperatura de 0 °C bajo N2. Se calentó la reacción hasta al temperatura de ambiente y después de una hora fue templada con NH4Cl(aq). Fue extraída con EtOAc y lavada con saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con la columna de gel de sílice y 1:9 de EtOAc/CH2Cl2. Se obtuvo metilo 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]benzoato (material sólido blanco) con el rendimiento de 86%.

Paso 8: A la solución de metilo 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]benzoato (1eq) en CH2Cl2 (0.02M) en la temperatura de 0 °C bajo N2 se agregó CH3SO2Cl (2eq) y Et3N (2.5eq). Después de 1 hora la reacción fue calentada hasta al temperatura de ambiente. Después de 1 hora adicional se agregó el agua y se extrajo con CH2Cl2 y se efectuó el lavado con saluera y se secó sobre el sulfato de sodio. Se eliminó el solvente para obtener metilo 3-(4-{[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[{metilsulfonil)oxi]etil}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}fenil)benzoato (material sólido de color amarillo claro) con el rendimiento de 99%.

Paso 9: Metilo 3-(4-{[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[{metilsulfonil)oxi]etil}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}fenil)benzoato (1eq), azida de sodio (5eq), y DMF (0.05M) fueron colocados juntos bajo N2 y calentados hasta la temperatura de 60 °C. Después de 1 horas la reacción fue enfriada y se agregó el agua. Se extrajo con la mezcla de EtOAc/Et_2O y se lavó con agua y saluera y se secó sobre el sulfato de sodio. Se retiró el solvente para obtener metilo 3-[4-({2-[2-(2-azidaetil)-1-benzihidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]benzoato (material sólido de color amarillo claro) con el rendimiento de 99%.

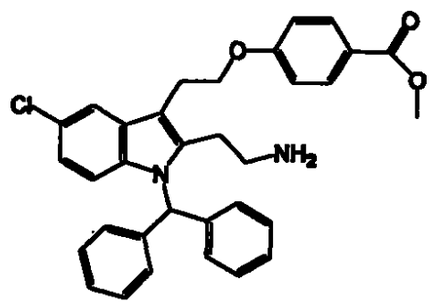
Paso 10: metilo 3-[4-({2-[2-(2-azidaetil)-1-benzihidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]benzoato (1eq), PPh3 (2eq), y THF (0.1M) fueron colocados juntos bajo N2 y agitados durante la noche. Se agregó el agua (1mL/1 mmol) y la reacción nuevamente fue agitada durante la noche. La solución fue concentrada y purificada con la columna de gel de sílice y 3:1 EtOAc/Hexano seguido con MeOH de 5% en CH2Cl2. Se obtuvo metil 3-[4-({2-[2-(2-aminoetil)-1-benzihidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]benzoato (material sólido de color amarillo claro) con el rendimiento de 99%.

La síntesis del Producto Intermedio No. 1 también está descrita abajo en el Ejemplo 135, pasos 1-8. Este

intermedio también podría ser sintetizado por medio del método K o el método M, que están explicados abajo.

Producto Intermedio No. 2

Éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzohidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico



Paso 1: Al éster de metilo de ácido 4-hidroxi-benzóico (1.0 eq) en DMF (0.83M) se agregó K2CO3 (2.0eq) seguido por 2-bromo-1,1-dietoxi-etano y la mezcla de reacción fue agitada en la temperatura de 110 °C durante 2 días. TLC mostró una nueva mancha. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con 1N NaOH, agua y saluera, secada sobre el sulfato de sodio, y el solvente fue retirado para proporcionar el producto deseado con el rendimiento de 84%. Este material fue utilizado en el siguiente paso sin más purificación.

Paso 2: al producto de arriba (1.0eq) y 5-cloro-2-metil-indol (1.0 eq) en CH2Cl2 (0.12 M) se agregó

trietilsilano (3.0eq) seguido por el ácido trifluoroacético (3.0eq). Después de agitarlo durante la noche en la temperatura de ambiente, se agregó el agua y el ácido trifluoroacético (1.0eq) a la mezcla de reacción, se agitó en temperatura de ambiente durante dos días, se diluyó con CH2Cl2, se lavó con 1N de NaOH, agua, saluera, se secó sobre el sulfato de sodio. La trituración del material con CH2Cl2 y hexanos proporcionó el indol alquilado C3 con el rendimiento de 92%.

Paso 3: Al indol de arriba (1.0eq) en DMF (0.36M) en la temperatura de 25 °C se agregó NaH (1.2 eq, dispersión de 60% en aceite), y la solución marrón se agitó en la temperatura de 0 °C hasta -5 °C durante 1 hora y posteriormente se agregó el compuesto bromodifenilmetano (1.1 eq), y luego la mezcla de reacción fue agitada durante la noche. Luego fue templada con agua, diluida con el acetato de etilo, lavada con agua y saluera , secada sobre el sulfato de sodio y purificada por medio de la cromatografía de columna con el rendimiento de 72% del producto deseado.

Paso 4: Al indol alquilado con N del paso anterior (1.0eq) en CCl_4 (0.2M) se agregó N-bromosuccinimida (2.0eq) y una canatidad catalítica de poróxido de benzoilo. La solución fue calentada hata reflujo durante

3 horas, enfriada hasta 25 °C , filtrada, y el sólido fue lavado con CCl_4. El material filtrado fue concentrado hasta obtener una espuma que se procedió a secar. La espuma se disolvió en acetona y se agregó Ag2CO3 (1.1eq) seguido por agua y la mezcla de reacción fue agitada durante la noche en la temperatura de ambiente. El material fue filtrado y lavado con acetona. El producto filtrado fue concentrado hasta obtener un residuo al cual se agregó el agua. La mezcla fue extraída con acetato de etilo, lavada con saluera, secada con sulfato de sodio y luego purificada con cromatografía proporcionando el producto deseado con el rendimiento de 85%. Alternativamente, el dibromuro de cada reacción con NBS podría ser vertido en DMSO (10-20% de concentración por peso), agitado durante 30 minutos en la temperatura de ambiente. Cuando se consideró que la reacción fue completada, fue vertida en agua y el precipitado obtenido fue aislado por medio de la filtración; la torta fue lavada con agua y secada con el rendimiento esencialmente cuantitativo.

Paso 5: Al aldehído de arriba (1.0eq) en CH2NO2 (0.2M) se agregó acetato de amonio (4 eq) y la mezcla obtenida fue calentada hasta reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción de reacción fue luego diluida con EtOAc y lavada con saluera. La fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los extracots orgánicos combinados fueron lavados

con saluera, secados sobre el sulfato de sodio y concentrados hasta se precipitó un sólido cristalino anaranjado. La mezcla de reacción fue refrigerada durante la noche y se recolectó la nitroolefina (76% de rendimiento) por medio de la filtración. La evaporación de la fase de solución y la purificación del residuopor medio de la cromatografía de columna (elución de gradiente 100% tolueno →1% EtOAc-tolueno) arrojó una cantidad adicional de nitroolefina con el rendimiento de 23%.

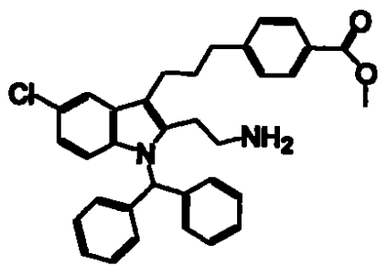
Paso 6: Polvo de zinc (20 eq) fue suspendido en la solución de HCl acuosa de 5%(8M Zn/5%HCl). A esta mezcla se agregó HgCl2 (0.28eq). La mezcla de fue agitada durante 10 minutos, la fase acuosa fue decantada y reemplazada conh HCl de 5%, y nuevamente la mezcla fue agitada durante 5 minutos y la fase acuosa fue retirada. La amalgama de zinc-mercurio generada de esta manera fue agregada a una mezcla de la nitroolefina (1.0eq) y conc. HCl (80 eq) en THF (0.04M nitroolefina/THF). La mezcla fue mantenida bajo reflujo suave durante 1 hora. La formación del producto fue seguido por el análisis TLC. La mezcla fue enfriada hasta la temperatura de ambiente y los sólidos fueron retirados por medio d la filtración a través de Celite. Se agregó NH4OH conc. a la fase de solución y la mezcla fue concentrada sobre el evaporador giratorio. El residuo fue disuelto en CH2Cl2 y NH4OH

conc. La fase acuosa fue extraída con CH2Cl2 y la fase orgánica fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y concentrada. La purificación por medio de la cromatografía de columna proporcionó el producto deseado (65% de rendimiento).

La síntesis del Intermedio No.2 también está descrita en el Ejemplo 1, pasos 1-6. Este intermedio podría ser sintetizado utilizando los métodos K, L, o M según indicamos abajo.

Producto Intermedio No. 3

Éster de metilo de ácido 4-{3-[2-(2-amino-etil)-1-benzohidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-propil}-benzóico



Paso 1: Una mezcla de metil-4-yodobenzoato (5.3g, 20.2 mmol), alcohol de alilo (1,78g, 30.3 mmol),NaHCO3 (4.24g, 50.5 mmol), Pd(Oac)2 (0.14g, 0.60 mmol), (n-Bu)4NBr (6.55g, 20.2 mmol), y cedazos moleculares 4-A (4.1g) en DMF anhidro (69 mL) fue agitado en la temperatura de ambiente durante 4 días. la mezcla de

reacción fue filtrada a través de celita y el filtrado fue vertido sobre el agua y extraído con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con saluera, secada (Na2SO4) y concentrada bajo vacío. La cromatografía instantánea (gel de sílice, 10-20% EtOAc -hexanos) proporcionó 2.11 g /85% basado sobre el material inicial recuperado) del deseado éster de metilo de ácido (3-oxo-propil)-benzóico en forma de aceite transparente.

Paso 2: A una solución de 5-cloro-2-metilindol (0.86g, mmol) y éster de metilo de ácido (3-oxo-propil)-benzóico (1.0g, 5.2 mmol) en cloruro de metileno (50 mL), se agregó TFA (1.78g, 15.6 mmol), seguido por trietilsilano (1.681g, 15.6 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche, templada con sat. La solución de NaHCO3 (50 mL), y la capa orgánica fue lavada con sat. solución de NaHCO3, agua, saluera, y secado con Na2SO4. el solvente fue retirado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por medio de la cromatografía instantánea de columna con 10-20% de EtOAc/hexanos con el rendimiento de 94% (1.76g) del producto deseado.

Paso 3: A una solución del producto del paso 2 (1.66g, 4.86 mmol) en DMF (20mL) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 0.24g, 5.83 mmol) bajo la atmósfera de N2. la mezcla fue agitada durante 1 hora en la

temperatura de ambiente, seguido por adición con gotero de bromuro de benzhidrilo (1.8g, 7.29 mmol) en DMF (5mL). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche en la temperatura de ambiente. Se agregó el agua (500mL) a la mezcla de reacción, fue extraída con EtOAc, lavada cn saluera, secada (Na2SO4) y concentrada bajo la presión reducida hasta un sirope marrón que fue purificado por medio de la cromatografía de gel de sílice utilizando EtOAc /hexanos como eluente para aislar 4 en forma de sólido blanco con el rendimiento de 59% (1.47g).

Paso 4: el producto del paso anterior (1.46g, 2.87 mmol) fue disuelto en CCl4 /14.5 mL) seguido por la adición de NBS (1.02g, 5.73 mmol) y peróxido de benzoilo (2 mg). La mezcla de reacción fue calentada hasta reflujo durante 1 hora (hasta que desapareció todo el material inicial). La mezcla fue enfriada hasta al temperatura de ambiente, filtrada y el sólido fue lavado con CCl4. el filtrado fue evaporado hasta obtener un residuo marrón, que fue disuelto en acetona (40 mL) y agua (4 mL), Ag2CO3 (1.75g, 3.16 mmol) fue agregado a esta solución y después de agitación durante la noche en la temperatura de ambiente, fue filtrado a través de celita, el solvente fue evaporado bajo presión reducida y se agregó el agua al residuo. Luego fue extraído con EtOAc, lavado con saluera, secado (Na2SO4), y evaporado

hasta obtener un sirope que fue purificado por medio de EtOAc/hexanos de 10% para aislar el indol de 2-formilo (1.13g) con el rendimiento de 75%. Alternativamente el dibromuro de la reacción con NBS podría ser vertido en DMSO (10-20% de concentración por peso) y agitado durante 30 minutos en la temperatura de ambiente. Cuando se consideró que la reacción fue completada, se vertió en agua y el precipitado obtenido fue aislado por medio de la filtración, la torta fue lavada con agua y secada para proporcionar un rendimiento esencialmente cuantitativo.

Paso 5: A una solución de indol de 2-formilo de arriba (0.53g, 1 mmol), en CH3NO2 (6.2 mL) se agregó NH4OAC (0.077g, 1 mmol), la mezcla fue calentada hasta el reflujo durante 1 hora, y se agregó NH4Oac (0.077g, 1 mmol), se continuó el reflujo durante otra hora más y nuevamente se agregó NH4Oac (0.077g, 1 mmol) y se continuó el calentamiento durante 1 hora más. La mezcla de reacción obtuvo la temperatura de ambiente y se agregó EtOAc (50 mL), seguido por la adición del 100 mL de agua. La capa acuosa fue extraída con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con saluera, secadas (Na2SO4)y evaporadas hasta obtener una espuma amarilla que fue sometida a la purificación con cromatografía utilizando EtOAc/hexanos de 10% como

eluente para proporcionar 6 en forma de espuma amarilla con el rendimiento de 68%, (0.38g).

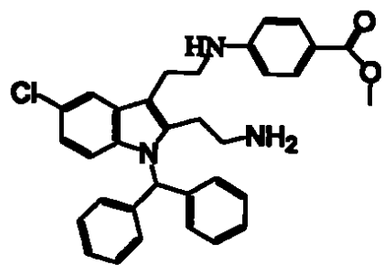
Paso 6: Se preparó Zn(Hg) agregando HgCl2 (3.4g, 7.2 mmol), a una mezcla de polvo de Zn (34.68g, 530.35 mmol) y 5% HCl (38 mL) en una cubeta de 100 mL, esta mezcla fue agitada vigorosamente durante 10 minutos. La fase acuosa fue decantada y se agregó 38 mL de HCl de 5% nuevamente y la mezcla fue agitada durante 10 minutos. La fase acuosa fue decantada. Esta sólido fue agregado al compuesto de nitro vinilo 6 (15g, 26.57 mmol) en THF (660mL) y conc. HCL (64.5 mL). Esta mezcla fue agitada en la temperatura de ambiente durante 1 hora, luego bajo reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada hasta al temperatura de ambiente y filtrada a través de celita. Al filtrado se agregó solución de NH4OH Aq. (200 mL), se agitó durante 15 minutos y el THF se retiró bajo la presión reducida. La capa orgánica fue extraída con CH2Cl2, la capa orgánica combinada fue lavada con saluera, secada (Na2SO4) y concentrada hasta obtener una espuma marrón, que fue purificada por medio d la cromatografía de columna eluyendo la columna con CHCl3 al principio para eliminar las impurezas no polares, luego con MeOH/CHCl3 de 2% para aislar la amina deseada con el rendimiento de 46%, (6.1g).

La síntesis del Intermedio No. 3 también etá descrita en el Ejemplo 42 abajo, Pasos 1-6. Este

producto intermedio también podría ser formado utilizando los Métodos J, K, o M, según se explica más adelante.

Producto Intermedio No. 4

Éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzohidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etilamino}-benzóico



Paso 1: A una solución de 4-cloro-2-yodoainilina (16.5 g, 65.1 mmol) en DMF (250 mL) en "rt" se agregó □-bromidifenilmetano(21.5g, 84.6 mmol) y ^{i}Pr2Net (23 mL, 130 mmol) y la mezcla de reacción de fue calentada hasta al temperatura de 45 °C durante la noche Después de retirar los materiales volátiles bajo presión reducida, el residuo fue disuelto en EtOAc, lavado con agua (3x) y saluera y secado sobre MgSO4. La purificación sobre SiO2 de la cromatografía de columna (hexanos hasta EtOAc/hexanos de 5%) proporcionó el producto deseado Benzhidrol-(4-cloro-2-indo-fenil)-amina (26.1g, 97% de rendimiento) en forma de un material sólido amarillento.

Paso 2: Una mezcla de Benzhidrol-(4-cloro-2-indo-fenil)-amina (26.1g, 62.2 mmol), PdCl2(PPh3)2 (1.90g, 2.67 mmol), CiI (1.2g, 6.2 mmol), 3-butin-1-ol, y Et3N (120 mL) fue agitado en la temperatura de 45 °C durante 20 horas. El filtrado fue concentrado, nuevamente disuelto en EtOAc, lavado con agua (3x) en saluera y secado sobre MgSO4. El crudo 4-[2-(benzohidrol-amino)-5-cloro-fenil]-but-3-in-1-ol (25.5g) fue utilizado en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 3: Una solución de 4-[2-(benzohidrol-amino)-5-cloro-fenil]-but-3-in-1-ol crudo (25.2g) y CuI (2.7g, 14.1 mmol) en DMF (200 mL) fue calentada hasta la temperatura de 125 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción fue filtrada con celita y enjuagada con EtOAc. El producto filtrado fue concentrado en EtOAc, lavado con agua (3x) y saluera, y secado sobre MgSO4. La cromatografía instantánea de columna de gel de sílice (30% de EtOAc /hexanos) proporcionó el deseado 2-(1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-2-il)-etanol en forma de un sólido amarillo (14.5 g, 73% en dos pasos).

Paso 4: A una solución de 2-(1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-2-il)-etanol (15.3g, 42.3 mmol) en CH2Cl2 (190 mL) en 0 °C se agregó imidazola (3.72g, 55.0 mmol) y TBDPSCI (13.2 mL, 50.8 mmol). Después de agitar en la misma temperatura durante 1.5 horas, la mezcla de

reacción fue lavada con agua fría (3x) y saluera, y secada sobre MgSO4. El éter de sililo crudo fue utilizado en el paso siguiente directamente sin purificación adicional.

Paso 5: A una solución del éter de sililo crudo en Et2O (200 mL) en 0 °C se agregó cloruro de oxalilo (4.84 mL, 55.5 mmol) utilizando un gotero. La mezcla de reacción se calentó hasta al temperatura de ambiente y la agitación continuó durante 4 horas antes de agregar Et3N (35 mL) y MeOH (10 mL). La mezcla fue lavada con agua, saluera y secada sobre MgSO4. El éster de keto crudo fue utilizada directamente en el paso siguiente.

Paso 6: Al éster de keto en THF (300 mL) fue agregado BH3.Me2S (10 M, 36 mL) por gotas en la temperatura de ambiente y la mezcla de reacción fue reflujada durante la noche. El mezcla fue enfriada hasta 0 °C antes de agregar NaOH (30%, 150 mL) y se continuó la agitación durante 30 minutos. THF fue retirado bajo presión reducida y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc, lavada con agua, saluera, y secada sobre MgSO4. La purificación sobre la cromatografía de columna (15 hasta 20% EtOAc /hexanos) proporcionó el producto deseado como sólido blanco (15.9g, 24.7b mmol, 58% en los 3 pasos).

Paso 7: A una solución de cloruro de oxalilo (0.372 mL, 4.27 mmol) en CH2Cl2 (10 mL) en 78 °C se agregó DMSO (0.661 mL, 9.31 mmol) con un gotero. La mezcla de reacción fue agitada en la misma temperatura durante 55 minutos antes de introducir la solución de 2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etanol (2.50 g, 3.88 mmol) en CH2Cl2 (8 mL). Después de adicional agitación durante 40 minutos, ^{i}Pr2Net (3.38 mL, 19.4 mmol) fue agregado y la reacción fue templada con agua fría (5 mL) y extraída con CH2Cl2. la capa orgánica fue secada sobre MgSO4 y evaporada. El {1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-acetaldehído crudo fue utilizado directamente en el siguiente paso.

Paso 8: A una solución de aldehído crudo (3.88 mmol) en 1,2-dicloroetano (39 mL) en 0 °C se agregó metil 4- aminobenzoato (645 mg, 4.27 mmol), ácido acético (1.333 mL), y NaBH(OAc)3. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura de ambiente durante la noche y fue templada con NaHCO3. La extracción proporcionó el éster de metilo de ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etilamino)-benzóico que fue utilizado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 9: Al éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etilamino}-benzóico (3.88 mmol) en THF (25 mL) en 0 °C se agregó una mezcla de HOAc:1M TBAF (en THF) (2.3 mL:5.8 mL) y la mezcla de reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante 18 horas. La extracción seguida por trituración con 5% de EtOAc/hex proporcionó el éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il}-etilamino}-benzóico con ligeras impurezas como un sólido blancuzco (92%, en los tres pasos).

Paso 10: A una solución de éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il}-etilamino}-benzóico (1.64 g, 3.04 mmol) en CH_2Cl_2 en 0 °C se agregó Et_3N (0.636 mL, 4.56 mmol) y MsCl (0.282 mL, 3.64 mmol). Después de agitación en la misma temperatura durante 35 minutos, la mezcla de reacción fue templada con agua fría. Una extracción reveló el mesilato crudo en forma de sólido blancuzco (1.70 g, 90%).

Paso 11: La solución de mesilato crudo (1.70 g, 2.75 mmol) y NaN_3 (89 mg, 13.8 mmol) en DMF (14 mL) fue agitada en la temperatura de 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y sometida a tratamiento acuoso seguido por la cromatografía

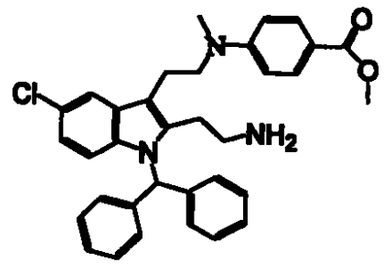
instantánea de columna para proporcionar el éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-azida-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il}-etilamino}-benzóico (813 mg, 52% de rendimiento).

Paso 12: Al éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-azida-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il}-etilamino}-benzóico (400 mg, 0.709 mmol) en THF (4 mL) en 0 °C se agregó Ph3P (223 mg, 0.851 mmol) por partes la mezcla de reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante 11 horas y 35 °C durante 4 horas antes de agregar agua (50 uL) y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc, secada con MgSO4 y purificada por medio de la cromatografía instantánea de columna (EtOAc hasta 20% MeOH/EtOAc con 1% de Et3N) para proporcionar el éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il}-etilamino}-benzóico (201 mg, 53%) en forma de un sólido.

La síntesis del Producto Intermedio No. 4 también está descrita en el Ejemplo 142, pasos 1-12.

Producto Intermedio NO. 5

Éster de metilo de ácido 4-({2-[2-(2-amino-etil)-1-benzohidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etil}-metil-amino)-benzóico



Paso 1: El {1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-acetaldehído crudo del Paso 7 de la síntesis de Producto Intermedio NO. 4 fue tratado con el éster de metilo de ácido 4-metilamino-benzóico de acuerdo con el procedimiento en el Paso 8 de la síntesis de Producto Intermedio NO. 4 proporcionando éster de metilo de ácido 4-[(2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etil)-metil-amino]-benzóico con el rendimiento de 73%.

Paso 2: El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en al Paso 9 del Producto Intermedio 4. El éster de metilo de ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etil}-metil-amino)-benzóico fue utilizado

directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

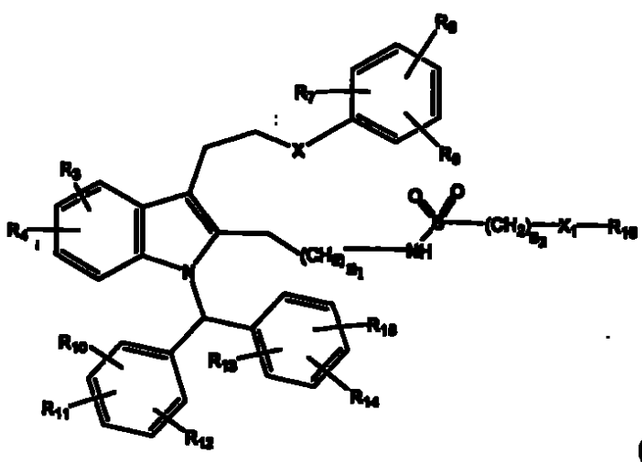
Paso 3-6: De acuerdo con el procedimiento descrito en pasos 10-12 del Producto Intermedio No. 4 se preparó éster de metilo de ácido 4-({2-[2-(2-azida-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il}-etil}-metil-amino)-benzóico.

Paso 7: A la solución de éster de metilo de ácido 4-({2-[2-(2-azida-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il}-etil}-metil-amino)-benzóico (410 mg, 0.709 mmol) y 10% de Pd/C (155mg) en MeOH:CH2Cl2 (=7 mL:1mL) fue agitada bajo atmósfera de H2 (1 atm) durante 2 horas y 15 minutos. La mezcla de reacción fue filtrada a través de celita y se enjuagó con MeOH y CH2Cl2. la cromatografía de columna (CH2Cl2 hasta 8% de MeOH/CH2Cl2) del residuo proporcionó el éster de metilo de ácido 4-({2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etil}-metil-amino)-benzóico con el rendimiento de 78% (305 mg).

La síntesis del Producto Intermedio NO. 5 también está descrita en el Ejemplo 146, Pasos 1-7.

Los compuestos de este invento pueden ser utilizados como productos intermedios en la síntesis de

los compuestos útiles farmacéuticamente de la fórmula I, incluyendo aquellos cuya fórmula es IA:



(IA)

donde:

X es un grupo de enlace seleccionado entre -O-, -CH2-, -SO2-, -N((alquilo con C_1-C_6),

R10, R11, R12, R13, R14, y R15 cada uno es seleccionado independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$ o un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 o 6 elementos que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N, o S;

R8 y R9 son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$,

N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$;

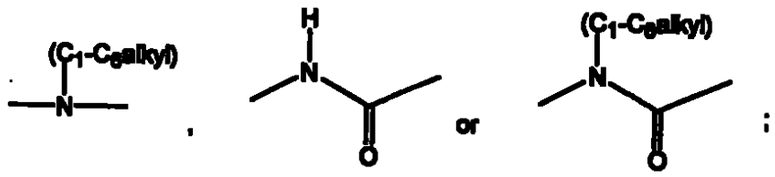
R7 es la fórmula -(CH2)n4-CO2H o un mímico o mimético, según se ha definido arriba;

R3 y R4 cada uno es según se ha definidc aquí,

n1 es un número íntegro desde 1 hasta 3;

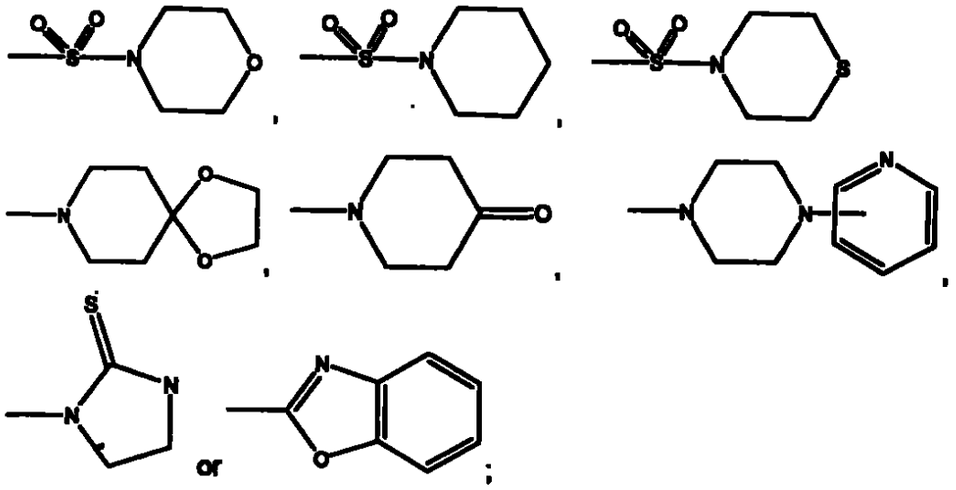
n2 es un número íntegro desde 0 hasta 4;

X1 es seleccionado entre las uniones químicas: -S-, -O-, -S(O)-, -S(O)2-, -NH-, -NHC(O)-, -C=C-,



R16 es una mitad de anillo seleccionada entre alquilo con C_1-C_6, alquilo fluorinado con C_1-C_6, cicloalquilo con C_3-C_6, tetrahidropiranilo, camforilo, adamantilo, CN, -N((alquilo con C_1-C_6)2, fenilo, piridinilo, piriminidilo, furilo, tienilo, naftilo, morfolinilo, triazolilo, pirazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrazol, indol, benzoxazol, benzofuran, imidazolidina-2-tiona, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona o grupos de pirrolilo, cada uno sustituido opcionalmente por desde 1 hasta 3, preferiblemente 1 hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente

entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, SO_2 (alquilo con C_1-C_6), SO_2NH_2, SO_2NH(alquilo con C_1-C_6), SO_2N(alquilo con C_1-C_6), OCF3, -COOH, $-CH_2$-COOH, $-CH_2$-N(alquilo con C_1-C_6),$-CH_2$-N(alquilo con C_1-C_6)2, $-CH_2-NH_2$, piridina, o



o una sal o éster de los mismos farmacéuticamente aprobados.

Entre las formas de éster más predilectos de los compuestos de la fórmula (IA) donde R7 es la fórmula -(CH2)n4-CO2H, son los ésteres de alquilo C_1-C_6, incluyendo los grupos de alquilo recto, ramificado o cíclico, o ésteres de bencilo.

Los compuestos de este invento pueden ser preparados por medio de cualquier proceso descrito aquí. Donde sea apropiado, las mitades o sitios reactivos pueden ser protegidos durante la reacción con agentes protectores apropiados que posteriormente pueden ser retirados cuando la reacción es completada. Los reagentes apropiados son muy bien conocidos en este campo tecnológico.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser preparados por medio de un proceso que consta de reacción de un compuesto de la fórmula A donde R' es NH2 con un haluro de sulfonilo de la fórmula hal-$SO_2(CH_2)_{n2}X_1R_1$, donde hal es un halógeno apropiado, por ejemplo Cl y n2 , X1 y R1 son según se ha definido aquí. Esta reacción s puede llevar a cabo apropiadamente bajo las condiciones bifásicas, por ejemplo utilizando el bicarbonato de sodio acuoso/diclorometano, o en un solvente orgánico con la adición de una base de amina orgánica impedida.

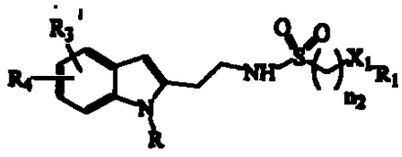
Los compuestos de la fórmula I también pueden ser preparados por medio de un proceso que consta en hidrolizar un compuesto dela fórmula I donde R2 comprende un éster para proporcionar el ácido correspondiente. Esta acción puede ser realizada apropiadamente bajo las condiciones básicas con el hidróxido de sodio en agua y metanol y THF en la temperatura de ambiente o en temperatura elevada.

Alternativamente, puede ser separado por medio del tratamiento con el tiometóxido de sodio en un solvente como por ejemplo THF o DMF en temperaturas elevadas (por ejemplo 50 - 100 °C).

Los compuestos de la fórmula I también pueden ser preparados por medio del proceso que consta en convertir un compuesto de la fórmula I con un sustituyente reactivo a un compuesto diferente de la fórmula I. Por ejemplo, un halo puede ser convertido en una amina correspondiente. Esta reacción puede ser realizada convenientemente utilizando una base, una amina, un ligand de fosfina y un reagente de paladio.

Los compuestos de la fórmula I también pueden ser preparados por medio de un proceso que consta en reaccionar un compuesto de la fórmula A donde R' es NH-S(O)2-(CH2)n2-halo o -NH-S(O)2-CH=CH2 y n2 es según se ha definido aquí, con un nucleofilo de la fórmula HX_1R_1 donde X1 y R1 son según se ha definido aquí. Esto puede ser realizado apropiadamente utilizando una base orgánica apropiada, por ejemplo una base de Hunigs, y calentando hasta que la reacción quede concluida.

Los compuestos de la fórmula I también pueden ser preparados por medio de un proceso que consta en alquilación de un compuesto de la fórmula:



donde R, R1, R3, R4, X1, y n2 son según se ha definido aquí,

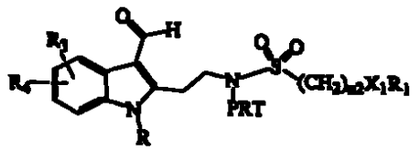
con un aldehído o acetal de la fórmula:



donde 2, X2 y n3 son según se ha definido aquí.

Esta reacción puede ser realizada apropiadamente bajo la acción de un ácido de Bronsted o Lewis como por ejemplo al ácido trifluoroacético y un agente de reducción como por ejemplo trietilsilano.

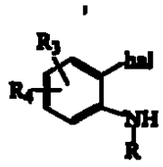
Los compuestos de la fórmula I donde X2 es $-R_{111}N-CH2-$ pueden ser preparados por medio de un proceso que consta en reaccionar un indol de 3-formilo de la fórmula



donde PRT es un grupo protector, R, R1, R3, R4, X1, y n2 son según se ha definido aquí, con una amina de la fórmula $-R_{111}HN-CH2-R2$, donde R_{111} es hidrógeno o alquilo con C_1-C_6, y R2 es según se ha definido aquí.

Esta reacción puede ser realizada apropiadamente en un agente de reducción como por ejemplo triacetoxihidruro de sodio y un ácido como por ejemplo el ácido acético. Los grupos protectores apropiados son bien conocidos en este campo tecnológico.

Los compuestos de la fórmula I también pueden ser preparados por medio de un proceso que consta en reaccionar una amina de alquilo de la fórmula



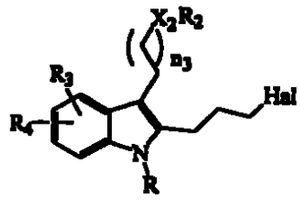
donde hal es un halógeno apropiado, por ejemplo I o Br, y R, R3, y R4 son según se ha definido aquí,
con una alquino de la fórmula



donde R1, R2, X1, y X2 son según se ha definido aquí.

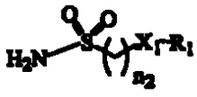
Esta reacción puede ser realizada apropiadamente bajo las condiciones catalizadas de con paladio en la presencia de una fuente de cloruro, una base y con o sin una fosfina.

Los compuestos de la fórmula I también pueden ser preparados por medio de un proceso que consta en reaccionar un haluro de la fórmula



donde halo es un halógeno apropiado, por ejemplo Br, y R, R2, R3, R4, X2, y n3 son según se ha definido aquí,

con una sulfonamida de la fórmula

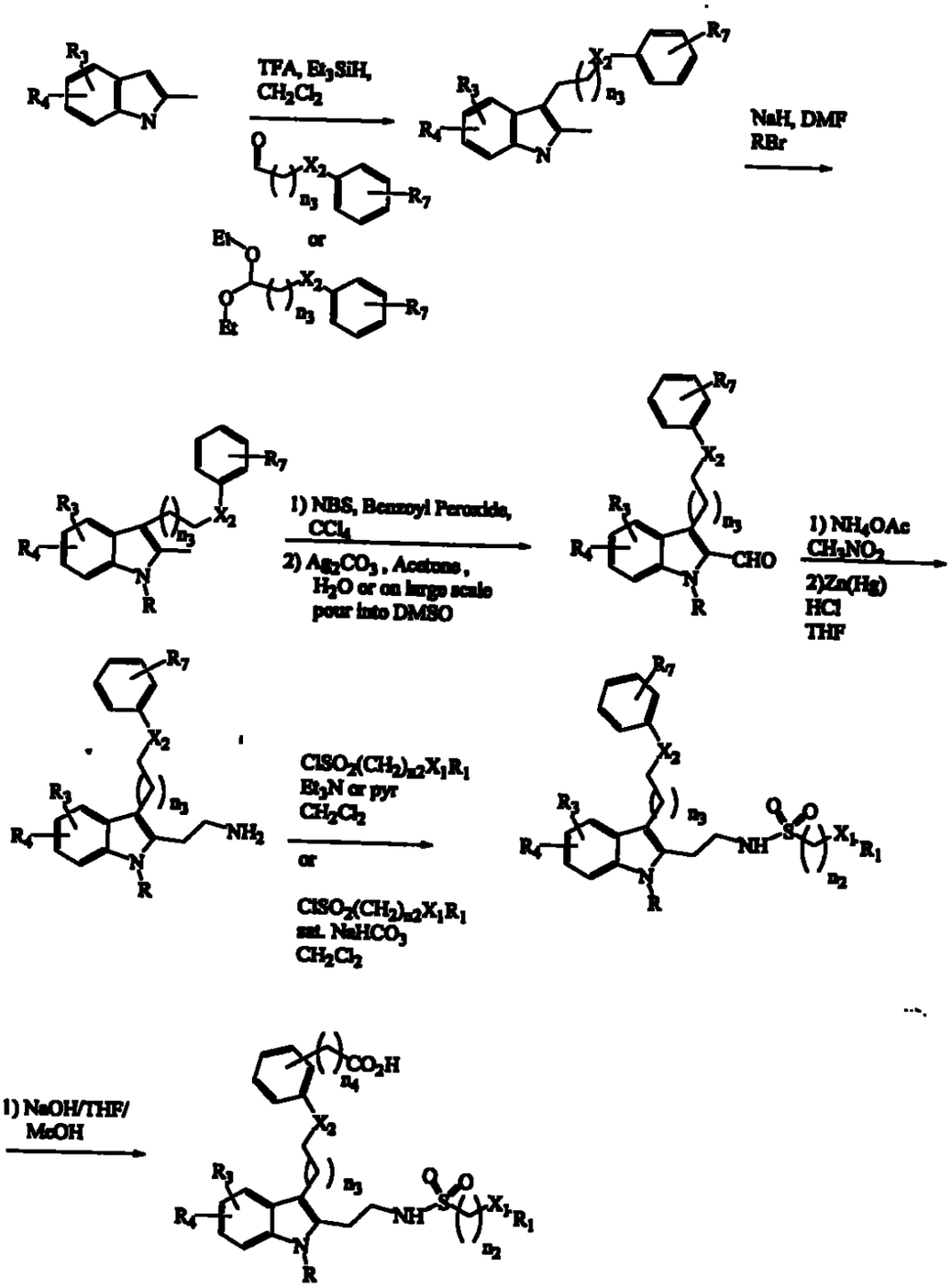


donde R1, X1, y n2 son según se ha definido aquí.

Esta reacción puede ser realizada utilizando una base fuerte como por ejemplo NaH, nBuLi, etc.

Este invento puede ser comprendido mejor a través de los siguientes ejemplos específicos que ilustran la preparación de los compuestos de este invento.

Método A

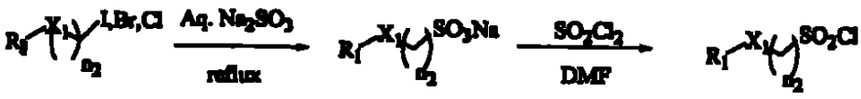

TFA, Et3SiH, CH2Cl2
or
NaH, DMF
RBr
1) NBS, Benzoyl Peroxide, CCl4
2) Ag2CO3, Acetone, H2O or on large scale pour into DMSO
1) NH4OAc CH3NO2
2)Zn(Hg) HCl THF
ClSO2(CH2)n2X1R1 Et3N or pyr CH2Cl2
or
ClSO2(CH2)n2X1R1 sat. NaHCO3 CH2Cl2
1) NaOH/THF/ MeOH

Método A

El indol inicial del Método A puede ser alquilado en la posición 3 (el átomo de carbono en la posición 3 de la mitad del indol) con aldehídos de los acetales correspondientes en la presencia de un ácido Lewis o Bronsted, como por ejemplo el etarato de trifluoruro de boro y el ácido trifluoroacético. El nitrógeno de indol puede ser alquilado por medio del tratamiento con una base fuerte como por ejemplo la amida de bis(trimetilsililo) de sodio, n-BuLi, hidruro de sodio, o hidruro de potasio en un solvente como por ejemplo DMF, DMSO o THF seguido por la exposición a un haluro de alquilo apropiado. El producto obtenido puede ser tratado con el tetrabromuro de carbono en tetracloruro de carbono y una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo para efectuar la dibrominación del grupo de metilo C2. El dibromuro puede se luego mezclado con el carbonato de plata en agua de acetona o vertido en DMSO y agitado. Ambos procedimientos generan el aldehído que es posteriormente sometido a la reacción de nitro aldol con nitrometano y una cantidad catalítica de acetato de amonio en reflujo. El producto intermedio obtenido de nitrovinilo es reducido hasta amina bajo el tratamiento con la amalgama de mercurio de cinc en una mezcla de THF y HCL conc. en reflujo. Esta amina luego puede ser tratada con el cloruro de sulfonilo indispansable bajo las condiciones bifásicas, bicarbonato de sodio

acuoso/diclorometano, o en un solvente orgánico con la adición de una base de amina orgánica impedida. La hidrólisis final fue realizada bajo las condiciones básicas con el hidróxido de sodio en agua y metanol y THF en la temperatura de ambiente o en temperatura elevada. Alternativamente puede ser separado por medio del tratamiento con el tiometóxido de sodio en un solvente como por ejemplo THF o DMF en temperaturas elevadas (50 - 100 °C). Este método fue utilizado en la síntesis de los Ejemplos 1-88, 108-112, y 126-128.

Método B



Método B

El haluro inicial del Método BB es reflujado en el sulfito de sodio acuoso y un co-solvente apropiado si fuera necesario, como por ejemplo alcohol, dioxano, etc., para la cantidad necesaria del tiempo para formar el sulfonato de sodio deseado. Este producto intermedio fue tratado con el cloruro de tionilo, pentacloruro fosforoso o el cloruro de oxalilo, en diclorometano con una pequeña cantidad de DMF y agitado por varias horas

en la temperatura de ambiente hasta que se forme el cloruro de sulfonilo. Formado de esta manera, el cloruro de sulfonilo es utilizado en forma cruda en el Método A. Este método fue utilizado en la síntesis de los Ejemplos 1-88, 108-112 y 126-128, cuando el cloruro de sulfonilo no estuvo disponible en el mercado.

Ejemplo 1:

Ácido 4-[2-(-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil) amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Este síntesis está descrito en el Método A.

Paso 1: Al éster de metilo de ácido 4-hidroxi-benzóico (1.0eq) en DMF (0.83M) fue agregado K2CO3 (2.0 eq) seguido por 2-bromo-1,1-dietoxi-etano y la mezcla de reacción fue agitada en la temperatura de 110 °C durante 2 días. TLC mostró una nueva mancha. La mezcla de reacción fue diluida con el acetato de etilo, lavada con 1N NaOH, agua y saluera, secada sobre el sulfato de sodio, y el solvente fue retirado para proporcionar el producto deseado con el rendimiento de 84%. Este material fue utilizado en el siguiente paso sin más purificación.

Paso 2: Al producto de arriba (1.0 eq) y el indol de 5-cloro-2-metilo (1.0 eq) en CH2Cl2 (0.12M) se agregó trietilsilano (3.0eq) seguido por el ácido trifluoroacético (3.0 eq). Después de agitación durante

la noche en temperatura de ambiente, se agregó el agua y el ácido trifluoroacético (1.0 eq) a la mezcla de reacción, se agitó en la temperatura de ambiente durante dos días, se diluyó con CH2Cl2, se lavó con 1N NaOH, agua, saluera, se secó sobre el sulfato de sodio. La trituración del material con CH2Cl2 y hexanos proporcionó el indol alquilado C3 con el rendimiento de 92%.

Paso 3: Al indol de arriba (1.0eq) en DMF (0.36M) en la temperatura de 25 °C se agregó NaH (1.2 eq, dispersión de 60% en aceite), y la solución marrón fue agitada en 0 hasta -5 °C durante 1 hora y luego el compuesto bromodifenilmetano fue agregado (1.1 eq) y luego la mezcla de reacción fue agitada durante la noche. Luego fue templada con agua, diluida con acetato de etilo, lavada con agua y saluera, secada sobre el sulfato de sodio, y purificada por medio de la cromatografía de columna ara proporcionar el 72% del producto deseado.

Paso 4: Al indol de arriba alquilado con N (1.0 eq) en CCl4 (0.2M) se agregó N-bromosuccinamida (2.0 eq) y una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo. La solución fue calentada hasta el reflujo durante 3 horas, enfriada hasta 25 °C, filtrada, y el sólido fue lavado con CCl4. El filtrado fue concentrado hasta lograr

estado de espuma que fue secada. La espuma fue disuelta en acetona y Ag2CO3 (1.1 eq) fue agregado seguido por agua y la mezcla de reacción fue agitada durante la noche en temperatura de ambiente. Fue filtrado y lavado con acetona. El filtrado fue concentrado hasta obtener un residuo al cual se agregó agua. La mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo, lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y luego la purificación cromatográfica proporcionó el producto deseado en 85% de rendimiento. Alternativamente, el dibromuro de la reacción con NBS podría ser vertido en DMSO (10-20% de concentración por peso) agitado por 30 minutos en temperatura de ambiente. Cuando la reacción fue considerada terminada, fue vertida en agua y el precipitado obtenido fue aislado por medio de filtración, la torta fue lavada con agua y secada proporcionando un rendimiento esencialmente cuantitativo.

Paso 5: Al aldehído de arriba (1.0 eq) en CH2NO2 (0.2M) fue agregado el acetato de amonio (4 eq) y la mezcla obtenida fue calentada hasta reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción fue posteriormente diluida con EtOAc y lavada con saluera. La fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con saluera, secados sobre el sulfato de sodio, concentrados hasta obtener un precipitado sólido

cristalino anaranjado. La mezcla fue refrigerada durante la noche y se recolectó notroolefina /76% de rendimiento) por medio de la filtración. La evaporación de la fase de solución y purificación del residuo por medio de cromatografía de columna (elución de gradiente 100% tolueno →1% EtOAc-tolueno) arrojó una cantidad adicional de nitroolefina (23% de rendimiento).

Paso 6: El polvo de cinc (20 eq) fue suspendido en la solución de HCl acuosa de 5% (8 MZn/HCl 5%). A esta mezcla se agregó HgCl2 (0.28 eq). La mezcla fue agitada durante 10 minutos, la fase acuosa fue decantada y reemplazada con el HCl de 5% fresco, y nuevamente la mezcla fue agitada por 5 minutos y la fase acuosa fue retirada. La amalgama de cinc-mercurio generada de esta manera fue agregada a una mezcla de nitroolefina (1.0 eq) y HCl conc. (80 eq) en THF (0.04 M nitroolefina/THF). La mezcla fue mantenida en un reflujo suave durante 1 hora. Después de la formación del producto se realizó el análisis TLC. La mezcla fue enfriada hasta la temperatura de ambiente y los sólidos fueron retirados por medio de la filtración a través de Celia. A la fase de solución se agregó NH4OH concentrado y la mezcla fue concentrada sobre el evaporador giratorio. El residuo fue disuelto en CH2Cl2 y NH4OH conc. la fase acuosa fue extraída con CH2Cl2 y la fase orgánica fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato

de sodio y concentrada. La purificación por medio de la cromatografía de columna arrojó el producto deseado (65% de rendimiento).

Paso 7: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (1.0eq) y NaHCO3 sat. (0.14M) en CH2Cl2 (0.07M) fue agregado cloruro de alfa-toluenosulfonilo (1.0 eq). Después de 1 hora la mezcla fue vertida en el bicarbonato de sodio saturado y extraída con CH2Cl2. La fase orgánica combinada fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y purificada por medio de la cromatografía de columna (elución de gradiente utilizando 20% EtOAc-hexanos → 50% EtOAc-hexanos) para proporcionar 86% del producto deseado.

Paso 8: El éster obtenido fue hidrolizado mezclando con 1N NaOH (5 eq) en THF (0.07M) y suficiente MeOH para producir una solución clara. La reacción fue monitoreada por medio de TLC (10% de MeOH-CH2Cl2) para lograr la desaparición del material inicial. La mezcla fue calentada en un baño de aceite de 60 °C durante 1 hora. La mezcla fue concentrada, diluida con agua y acidificada hasta pH 2-4 utilizando 1 M HCl. La fase acuosa fue extraída con EtOAc y la fase orgánica fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y

concentrada para arrojar el producto deseado con el rendimiento de 92%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{.35}ClN_2O_5.S$ + H] 679.2028 hallado 679.2031.

Ejemplo 2:

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-cloro-2-{2-[(isopropilsulfonil)-amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de isopropilsulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 55%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 81%.

HRMS calculado para [$C_{35}H_{.35}ClN_2O_5.S$ + H] 631.2028 hallado 631.2029.

Ejemplo 3:

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(butilsulfonil)-amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 1-betanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{36}H_{37}ClN_2O_5S$ + H] 645.2185 hallado 645.2185.

Ejemplo 4:

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(1-metilo -1H-imidazol-4-il)sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) (1.0eq) y Et3N (3.0 eq) o piridina (3.0eq) en CH2Cl2 (0.05 M) fue agregado el cloruro de 1-metilo imidazola-4-sulfonilo (1.2 eq). La reacción fue monitoreada por TLC (10% MeOH-CH2Cl2) y calentada si fuera necesario. Después de 30 minutos la mezcla fue vertida en el bicarbonato de sodio saturado y extraída con CH2Cl2. La fase orgánica combinada fue lavada con saluera,, secada

sobre el sulfato de sodio y purificada por medio de cromatografía de columna para arrojar 92% del producto deseado.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 89%.

HRMS calculado para [$C_{36}H_{.33}ClN_2O_5.S$ + H] 669.1913 hallado 669.1932.

Ejemplo 5

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-(2-{[(5-bromo-6-cloro-3-piridinil)sulfonil]amino}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 3-bromo-2-cloropiridina-5-sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 74%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 98%.

HRMS calculado para [$C_{36}H_{.30}BrCl2N_3O_5.S$ + H] 778.0539 hallado 778.0544.

Ejemplo 6

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({[(1R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metil}sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de (1R)-(-)-10-camforsulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 77%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 94%.

HRMS calculado para [$C_{42}H_{43}ClN_2O_6S$ + H] 739.2603 hallado 739.26.

Ejemplo 7

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[(metilsulfonil)metil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro

de (metanosulfonil)metanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 4 Paso 1 con el rendimiento de 43%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 2 del Ejemplo 117 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 95%.

HRMS calculado para [$C_{34}H_{33}ClN_2O_7.S$ + H] 681.1491 hallado 681.1489.

Ejemplo 8

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(1-naftil)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de 2-(1-naftil)etanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 60%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{44}H_{39}ClN_2O_5.S$ + H] 743.2341 hallado 743.2338.

Ejemplo 9

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-nitrobencil}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de 2-nitro-α-toluenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 82%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 85%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{34}ClN_3O_7.S$ + H] 724.1879 hallado 724.1877.

Ejemplo 10

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de [(3,4-diclorofenil)-metil]sulfonil de acuerdo con el

procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 82%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 86%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}Cl3N_2O_5.S$ + H] 747.1249 hallado 747.1249.

Ejemplo 11

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,5-diclorobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de [(3,5-diclorofenil)-metil]sulfonil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 100%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 98%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5.S$ + H] 747.1249 hallado 747.1249.

Ejemplo 12

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[(3-(trifluorometil)-bencil]sulfonil}-amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de [(3-trifluorometil(-fenil]metil]sulfonil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 74%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 86%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{34}ClF_3N_2O_5.S$ + H] 747.1902 hallado 747.1904.

Ejemplo 13

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[(4-(trifluorometil)-bencil]sulfonil}-amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de [[4-trifluorometil(-fenil]metil]sulfonil de acuerdo

con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 77%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 83%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{34}ClF_3N_2O_5.S$ + H] 747.1902 hallado 747.1901.

Ejemplo 14

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-fluorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de [(4-fluorofenilmetil]sulfonil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 86%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 94%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{34}ClFN_2O_5.S$ + H] 697.1934 hallado 697.1938.

Ejemplo 15

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-clorobencil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de [(4-clorofenil-)metil]sulfonil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 73%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 99%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{34}Cl2N_2O_5.S$ + H] 713.1638 hallado 713.1643.

Ejemplo 16

Ácido 2-(2-{[(2aminobencil)sulfonil]amino}etil)-4-{-[1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-nitrobencil]bencil}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzoato (Paso 1, Ejemplo 9) (1.0 eq) en CH2Cl2 (0.014 M) se agregó una mezcla de dihidrato de cloruro de estaño (II) (3.0 eq) disuelto en HCl concentrado.

Después de 16 horas la mezcla fue basificada (pH 10) con 3N de NaOH y extraída con CH2Cl2. La fase orgánica combinada fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y purificada por medio de la cromatografía de columna (elución de gradiente 20% EtOAc-hexanos → 50% EtOAc-hexanos) arrojó 83% del producto deseado.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 83%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{36}ClN_3O_5.S$ + H] 694.2137 hallado 694.2136.

Ejemplo 17

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(dimetilamino)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de dimetilo sulfamoilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 49%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para

proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 95%.

HRMS calculado para [$C_{34}H_{34}ClN_3O_5.S$ + H] 632.1981 hallado 632.1984.

Ejemplo 18

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-({[(3,4-difluorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al bromuro de 3,4-difluorobencilo (1.0 eq) en agua (0.74 M) se agregó el sulfito de sodio (1.1 eq). La mezcla fue calentada hasta reflujo durante 16 horas, luego enfriada hasta la temperatura de ambiente. El precipitado blanco fue filtrado y secado para arrojar 95% del producto intermedio de sulfonato de sodio.

Paso 2: El sulfonato de sodio de 3,4-difluorobencilo (7.6 eq) en CH2Cl2 (0.76 M) fue agregado DMF (5.6 eq) en SOCl2 (30 eq). Después de 1 hora la mezcla fue concentrada y azeotropiada con tolueno. El residuo fue suspendido en CH2Cl2 (0.38 M) y metilo o 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) (1.0 eq) y se agregó el NaHCO3 (0.76 M) saturado. Después de 1 hora la mezcla fue vertida en agua y extraída con CH2Cl2. La fase orgánica combinada fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y purificada por medio de cromatografía de columna (elución de gradiente 20%

EtOAc-hexanos → 50% EtOAc-hexanos) arrojó 94% del producto intermedio de éster de metilo o.

Paso 3: El metilo éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 98%.
HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}ClF2N_2O_5S$ + H] 715.184 hallado 715.1843.

Ejemplo 19

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-naftilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo fue preparado a partir del 2-(bromometil)naftaleno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18 Pasos 1-2 con el rendimiento de 34%.

Paso 2: El metilo éster fue preparado a partir de cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 58%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 74%.
HRMS calculado para [$C_{43}H_{37}ClN_2O_5S$ + H] 729.2185 hallado 729.2189.

Ejemplo 20

Ácido 3-({[(2-{1-benzhidril-3-[2-(4-carboxifenoxi)-5-cloro-1H-indol-2-il}etil)-amino]sulfonil}metilo)benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo fue preparado a partir del 3-(bromometil)benzoato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18 Pasos 1-2.

Paso 2: El metilo éster fue preparado a partir de cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 23%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el diácido del título con el rendimiento de 93%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{35}ClN_2O_7S$ + H] 723.1926 hallado 723.1932.

Ejemplo 21

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[(E)-2-feniletenil]sulfonil}amino)etil'1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de trans-α-estirenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 66%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 98%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{35}ClN_2O_5S$ + H] 691.2028 hallado 691.2034.

Ejemplo 22

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de trifluorometilo sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 49%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{33}H_{28}ClF_3N_2O_5S$ + H] 657.1432 hallado 657.1435.

Ejemplo 23

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(ciclopropilsulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de ciclopropanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 75%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 84%.

HRMS calculado para [$C_{35}H_{33}ClN_2O_5S$ + H] 629.1872 hallado 629.1874.

Ejemplo 24

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]sulfonil}amino)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el 3,5-bis-(trifluorometil)bencilsulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 79%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 81%.

HRMS calculado para [$C_{41}H_{33}ClF_6N_2O_5S$ + H] 815.1776 hallado 815.1776.

Ejemplo 25

Ácido 2-({[2-{1-benzhidril-3-[2-(4-carboxifenoxi)etil]-5-cloro-1H-indol-2-il}etil)amino]sulfonil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el metilo (2-clorosulfonilo)benzoato de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 100%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 61%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}ClN_2O_7S$ + H] 709.177 hallado 709.1772.

.

Ejemplo 26

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(2-metilsulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de 2-naftalenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 53%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{42}H_{35}ClN_2O_5S$ + H] 715.2028 hallado 715.2034.

Ejemplo 27

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,5-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento

.

en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 60%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 88%.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{31}Cl_3N_2O_5S$ + H] 733.1092 hallado 733.1096.

Ejemplo 28

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 60%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 80%.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{31}Cl_3N_2O_5S$ + H] 733.1092 hallado 733.1094.

Ejemplo 29

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de (2,3-diclorofenil)-metil]sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 50%.

Paso 2: El éster obtenido fue hidrolizado mezclando cn KOH (67 mg, 5 eq) en THF (5 mL) MeOH (5 mL) y agua (2 mL). La reacción fue monitoreada por el TLC (10% de MeOH-CH2Cl2) para hacer desaparecer el material inicial. La mezcla fue agitada durante la noche en la temperatura de ambiente y luego concentrada, diluida con agua, y acidificada hasta pH 2-4 utilizando 1 M de HCl. La fase acuosa fue extraída con EtOAc y la fase orgánica fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y concentrada para arrojar el producto deseado con el rendimiento de 98%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S$ + H] 7471249 hallado 747.1254.

Ejemplo 30

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de (2,4-diclorofenil)metil]sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 98%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 2 del Ejemplo 29 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S$ + H] 747.1249 hallado 747.1255.

Ejemplo 31

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de (2-clorofenil)metil]sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 86%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 2 del Ejemplo 29 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ + H] 713.1638 hallado 713.1644.

Ejemplo 32

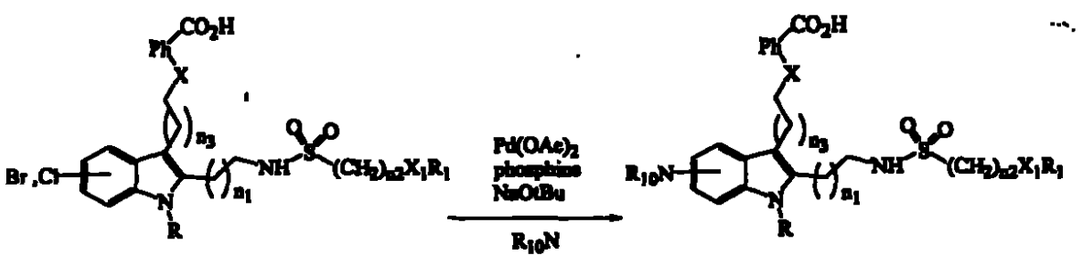
Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4- cloro-2-nitrobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de [(4-cloro-2-nitro)metil]sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 74%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 2 del Ejemplo 29 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}Cl_2N_3O_7S$ + H] 758.1489 hallado 758.1494.

Método I



El ácido obtenido del Método A, o de cualquier método subsiguiente podría ser utilizado como un sustrato para la reacción de aminación catalizada con paladio utilizando una base, una amina, un ligand de fosfnia y un reagente de paladio.

Ejemplo 33

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}-5-morfolin-4-il-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Un frasco fue cargado contris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (.01eq), 2-(di-t-butilfosfino)bifenil (0.04 eq), sodio t-butóxido (2.4 eq) y el ácido del paso 8 (1.0 eq). Al frasco se agregó el 1.5 ml de tolueno (1.0 M) seguido por morfolina (1.2 eq). La reacción fue calentada hasta el reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción fue dividida entre 5% de ácido hidroclórico y el éter de dietilo. La capa orgánica fue lavada con el agua destilada, seguida con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y concentrada. El producto fue purificado por medio del preparatorio LC-MS para proporcionar 7.8% del producto deseado.

HRMS calculado para [$C_{43}H_{43}N_3O_6S$ + H] 730.2945 hallado 730.2945.

Ejemplo 34

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-cianobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Se preparó el cloruro de (2-cinao-fenil)-metanosulfonilo de acuerdo con el Ejemplo 18 Pasos 1-2 (producto crudo 100%).

Paso 2: El compuesto del título fue preparado a partir del éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de (2-ciano-fenil)-metanosulfonilo de acuerdo con el Ejemplo 1 Paso 7 en forma de un sólido blanco con el rendimiento de 72%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 74%.

MS(ES) m/z (M-1) 702.0;

HRMS calculado para $C_{40}H_{35}ClN_3O_5S$ (M+1] 704.1980 hallado 704.1984.

Anal calc. para $C_{40}H_{34}ClN_3O_5S$: C, 68.22; H, 4.87; N, 5.97,

Hallado: C, 67.92; H, 5.11; N, 5.54,

Ejemplo 35

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,5-difluorobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Se preparó el producto intermedio de cloruro de sulfonilo a partir de 3,5-difluorobencilo de acuerdo con el Ejemplo 18 Pasos 1-2 con el rendimiento de 95%.

Paso 2: El éster de etilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 72%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 83%.

HRMS calculado para $C_{39}H_{33}ClF_2N_2O_5S$ +H] 715.184 hallado 715.1842.

Ejemplo 36

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-cianobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Se preparó el cloruro de (3-cyano-fenil)-metanosulfonilo de acuerdo con el Ejemplo 18 Pasos 1-2 (producto crudo 100%).

Paso 2: El producto del título fue preparado a partir del éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de (3-ciano-

fenil)-metanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Paso 7.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 81%.

MS(ES) m/z (M-1) 702.1;

HRMS calculado para $C_{40}H_{33}ClN_3O_5S$ (M-1] 702.1834 hallado 702.1833.

Anal calc. para $C_{40}H_{34}ClN_3O_5S.0.8H2O$: C, 67.00; H, 5.00; N, 5.86,

Hallado: C, 67.22; H, 5.19; N, 5.44,

Ejemplo 37

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-cianobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Se preparó el cloruro de (4-ciano-fenil)-metanosulfonilo de acuerdo con el Ejemplo 18 Pasos 1-2 (producto crudo 100%).

Paso 2: El producto del título fue preparado a partir del éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de (4-ciano-fenil)-metanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Paso 7.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para

proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 77%.

MS(ES) m/z (M-1) 702.1;

HRMS calculado para $C_{40}H_{33}ClN_3O_5S$ (M+1] 704.1980 hallado 704.1981.

Anal calc. para $C_{40}H_{34}ClN_3O_5S$: C, 68.22; H, 4.87; N, 5.97,

Hallado: C, 68.09; H, 4.97; N, 5.73,

Ejemplo 38

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-{[(4-(1-piperidinil-sulfonil)bencil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi}benzóico

Paso 1: Se preparó el cloruro de [4-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-metanosulfonil de acuerdo con el Ejemplo 18 Pasos 1-2 (producto crudo 100%).

Paso 2: El producto del título fue preparado a partir del éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (Paso 6, Ejemplo 1) y el [4-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-metanosulfonil de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Paso 7.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 73%.

MS(ES) m/z (M-1) 824.2;

HRMS calculado para $C_{44}H_{43}ClN_3O_7S$ (M-1] 824.2236 hallado 824.2246.

Anal calc. para $C_{44}H_{44}ClN_3O_7S.0.5H2O$: C, 63.25; H, 5.43; N, 5.03,

Hallado: C, 62.85; H, 5.64; N, 4.64.

Ejemplo 39

Ácido 4-(2-{2-[2-){[4-(aminosulfonil)bencil]sulfonil}amino)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Se preparó el cloruro de (4-sulfamoil-fenil]-metanosulfonil de acuerdo con el Ejemplo 18 Pasos 1-2 (producto crudo 100%).

Paso 2: El producto del título fue preparado a partir del éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de (4-sulfamoil-fenil]-metanosulfonil de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Paso 7.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 69%.

MS(ES) m/z (M-1) 755.9;

HRMS calculado para $C_{39}H_{35}ClN_3O_7S_2$ (M-1] 756.1613 hallado 756.1612.

Anal calc. para $C_{39}H_{36}ClN_3O_7S_2$: C, 61.77; H, 4.79; N, 5.54,
Hallado: C, 61.93; H, 5.12; N, 5.19.

Ejemplo 40

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(4-(metanosulfonil-fenilmetanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Se preparó el cloruro de ((4-(metanosulfonil-fenil)-metanosulfonilamino de acuerdo con el Ejemplo 18 Pasos 1-2 (producto crudo 100%).

Paso 2: El producto del título fue preparado a partir del éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de ((4-(metanosulfonil-fenil)-metanosulfonilamino de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Paso 7.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 75%.

MS(ES) m/z (M-1) 755.0;
HRMS calculado para $C_{40}H_{38}ClN_2O_7S_2$ (M+1] 757.1804 hallado 757.1804.
Anal calc. para $C_{40}H_{37}ClN_2O_7S_2.H2O$: C, 61.96; H, 5.07; N, 3.61,
Hallado: C, 61.82; H, 5.10; N, 3.48.

Ejemplo 41

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(4-(dietilsulfamoilfenilmetanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Se preparó el cloruro de (4-(dietilsulfamoil-fenil)-metanosulfonilamino de acuerdo con el Ejemplo 18 Pasos 1-2 (producto crudo 100%).

Paso 2: El producto del título fue preparado a partir del éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de (4-(dietilsulfamoil-fenil)-metanosulfonilamino de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Paso 7.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 66%.

MS(ES) m/z (M-1) 812.1;

HRMS calculado para $C_{43}H_{45}ClN_3O_7S_2$ (M+1] 814.2382 hallado 814.2385.

Anal calc. para $C_{43}H_{44}ClN_3O_7S_2.0.3H2O$: C, 62.99; H, 5.48; N, 5.14,

Hallado: C, 62.91; H, 5.67; N, 4.79.

Ejemplo 42: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cl r -2-(2-fenilmetano-sulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]propil}-benzóico

Paso 1: Una mezcla de metil-4-yodobenzoato (5.3g, 20.2 mmol), alcohol de alilo (1,78g, 30.3 mmol), NaHCO3 (4.24g, 50.5 mmol), Pd(OAc)2 (0.14g, 0.60 mmol), (n-Bu)$_4$NBr (6.55g, 20.2 mmol), y cedazos moleculares 4-A (4.1g) en DMF anhidro (69 mL) fue agitado en la temperatura de ambiente durante 4 días. la mezcla de reacción fue filtrada a través de celita y el filtrado fue vertido sobre el agua y extraído con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con saluera, secada (Na2SO4) y concentrada bajo vacío. La cromatografía instantánea (gel de sílice, 10-20% EtOAc -hexanos) proporcionó 2.11 g /85% basado sobre el material inicial recuperado) del deseado éster de metilo de ácido (3-oxo-propil)-benzóico en forma de aceite transparente.

Paso 2: A una solución de 5-cloro-2-metilindol (0.86g, mmol) y éster de metilo de ácido (3-oxo-propil)-benzóico (1.0g, 5.2 mmol) en cloruro de metileno (50 mL), se agregó TFA (1.78g, 15.6 mmol), seguido por trietilsilano (1.681g, 15.6 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche, templada con la solución sat. de NaHCO3 (50 mL), y la capa orgánica fue lavada con solución sat. de NaHCO3, agua, saluera, y secado con Na2SO4. el solvente fue retirado bajo presión reducida,

y el residuo fue purificado por medio de la cromatografía instantánea de columna con 10-20% de EtOAc/hexanos con el rendimiento de 94% (1.67g) del producto deseado.

Paso 3: A una solución del producto del paso 2 (1.66g, 4.86 mmol) en DMF (20mL) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 0.24g, 5.83 mmol) bajo la atmósfera de N2. la mezcla fue agitada durante 1 hora en la temperatura de ambiente, seguido por adición con gotero de bromuro de benzhidrilo (1.8g, 7.29 mmol) en DMF (5mL). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche en la temperatura de ambiente. Se agregó el agua (500mL) a la mezcla de reacción, fue extraída con EtOAc, lavada con saluera, secada (Na2SO4) y concentrada bajo la presión reducida hasta un sirope marrón que fue purificado por medio de la cromatografía de gel de sílice utilizando EtOAc /hexanos como eluente para aislar 4 en forma de sólido blanco con el rendimiento de 59% (1.47g).

Paso 4: el producto del paso anterior (1.46g, 2.87 mmol) fue disuelto en CCl4 /14.5 mL) seguido por la adición de NBS (1.02g, 5.73 mmol) y peróxido de benzoilo (2 mg). La mezcla de reacción fue calentada hasta reflujo durante 1 hora (hasta que desapareció todo el material inicial). La mezcla fue enfriada hasta al

temperatura de ambiente, filtrada y el sólido fue lavado con CCl4. el filtrado fue evaporado hasta obtener un residuo marrón, que fue disuelto en acetona (40 mL) y agua (4 mL), Ag2CO3 (1.75g, 3.16 mmol) fue agregado a esta solución y después de agitación durante la noche en la temperatura de ambiente, fue filtrado a través de celita, el solvente fue evaporado bajo presión reducida y se agregó el agua al residuo. Luego fue extraído con EtOAc, lavado con saluera, secado (Na2SO4), y evaporado hasta obtener un sirope que fue purificado por medio de EtOAc/hexanos de 10% para aislar el indol de 2-formilo (1.13g) con el rendimiento de 75%. Alternativamente el dibromuro de la reacción con NBS podría ser vertido en DMSO (10-20% de concentración por peso) y agitado durante 30 minutos en la temperatura de ambiente. Cuando se consideró que la reacción fue completada, se vertió en agua y el precipitado obtenido fue aislado por medio de la filtración, la torta fue lavada con agua y secada para proporcionar un rendimiento esencialmente cuantitativo.

Paso 5: A una solución de indol de 2-formilo de arriba (0.53g, 1 mmol), en CH3NO2 (6.2 mL) se agregó NH4OAC (0.077g, 1 mmol), la mezcla fue calentada hasta el reflujo durante 1 hora, y se agregó NH4Oac (0.077g, 1 mmol), se continuó el reflujo durante otra hora más y nuevamente se agregó NH4Oac (0.077g, 1 mmol) y se

continuó el calentamiento durante 1 hora más. La mezcla de reacción obtuvo la temperatura de ambiente y se agregó EtOAc (50 mL), seguido por la adición del 100 mL de agua. La capa acuosa fue extraída con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con saluera, secadas (Na2SO4)y evaporadas hasta obtener una espuma amarilla que fue sometida a la purificación con cromatografía utilizando EtOAc/hexanos de 10% como eluente para proporcionar 6 en forma de espuma amarilla con el rendimiento de 68%, (0.38g).

Paso 6: Se preparó Zn(Hg) agregando HgCl2 (3.4g, 7.2 mmol), a una mezcla de polvo de Zn (34.68g, 530.35 mmol) y 5% HCl (38 mL) en una cubeta de 100 mL, esta mezcla fue agitada vigorosamente durante 10 minutos. La fase acuosa fue decantada y se agregó 38 mL de HCl de 5% nuevamente y la mezcla fue agitada durante 10 minutos. La fase acuosa fue decantada. Esta sólido fue agregado al compuesto de nitro vinilo 6 (15g, 26.57 mmol) en THF (660mL) y conc. HCL (64.5 mL). Esta mezcla fue agitada en la temperatura de ambiente durante 1 hora, luego bajo reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada hasta al temperatura de ambiente y filtrada a través de celita. Al filtrado se agregó solución de NH4OH Aq. (200 mL), se agitó durante 15 minutos y el THF se retiró bajo la presión reducida. La capa orgánica fue extraída con CH2Cl2, la capa orgánica combinada fue

lavada con saluera, secada (Na2SO4) y concentrada hasta obtener una espuma marrón, que fue purificada por medio d la cromatografía de columna eluyendo la columna con CHCl3 al principio para eliminar las impurezas no polares, luego con MeOH/CHCl3 de 2% para aislar la amina deseada con el rendimiento de 46%, (6.1g).

Paso 7: A la amina (1.0eq) y NaHCO3 saturado (0.14 M) en CH2Cl2 (0.07 M) se agregó cloruro de α-toluenosulfonilo (1.0 eq). Después de 1 hora la mezcla fue vertida en el bicarbonato de sodio saturado y extraída con CH2Cl2. La fase orgánica combinada fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y purificada por medio de cromatografía de columna para proporcionar 84% del producto deseado.

Paso 8: El éster obtenido fue hidrolizado mezclando con 1N de NaOH (5eq) en THF (0.07 M) y suficiente MeOH para producir una solución transparente. La reacción fue monitoreada por medio del TLC (10% MeOH-CH2Cl2) para lograr desaparecer el material inicial. La mezcla fue agitada durante la noche en la temperatura de ambiente y luego concentrada, diluida con agua, y acidificada hasta el pH 2-4 utilizando 1M HCl. La fase acuosa fue extraída con EtOAc y la fase orgánica fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y concentrada para proporcionar el producto deseado con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{37}ClN_2O_4S$ +H] 671.2235 hallado 677.224.

Ejemplo 43

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,5-(diclorobencil)sulfonil]amino}-etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del producto intermedio en el Ejemplo 42, Paso 6 y el cloruro de (3,5-(diclorofenil)-metil]sulfonil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 43, Paso 7 que proporcionó 98% del producto deseado.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 42 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{35}Cl_3N_2O_4S$ +H] 745.1456 hallado 745.1458.

Ejemplo 44

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-(diclorobencil)sulfonil]amino}-etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del producto intermedio en el Ejemplo 42, Paso 6 y el cloruro de (3,4-(diclorofenil)-metil]sulfonil de acuerdo

con el procedimiento en el Ejemplo 43, Paso 7 que proporcionó 96% del producto deseado.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 42 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 98%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{35}Cl_3N_2O_4S$ +H] 745.1456 hallado 745.1458.

Ejemplo 45

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(metilsulfonil)amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de metanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 4 Paso 1 para generar el producto con el rendimiento de 92%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{33}H_{31}ClN_2O_5S$ + H] 603.1715 hallado 603.1717.

Ejemplo 46

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(fenilsulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 4 Paso 1 para generar el producto con el rendimiento de 90%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{33}ClN_2O_5S$ + H] 665.1872 hallado 665.1869.

Ejemplo 47

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[3-trifluorometil)bencil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de {[3-trifluorometil)fenil]metil}sulfonil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 74%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 86%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{34}ClF_3N_2O_5S$ + H] 747.1902 hallado 747.1904.

Ejemplo 48

Ácido 2-{[(2-{[(2-{1-benzhidril-3-[2-(4-carboxifenoxi)etil]-5-cloro-1H-indol-2-il}etil)amino]sulfonil]etil)amino]carbonil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de 2-ftalimidoetanosulfonil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 78%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 99%.

HRMS calculado para [$C_{42}H_{38}ClN_3O_8S$ + H] 780.2141 hallado 780.2148.

Ejemplo 49

Ácido 4-{2-[{1-benzhidril-5-cloro-2-{[(3-(piridinilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de (3-

piridilmetil)sulfonil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 52%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 94%.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{34}ClN_3O_5S$ - H] 678.18349 hallado 678.18277.

Ejemplo 50

Ácido 4-{2-[{1-benzhidril-5-cloro-2-{[(4-(piridinilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de (4-piridilmetil)sulfonil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 57%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{34}ClN_3O_5S$ - H] 678.18349 hallado 678.18249.

Ejemplo 51

Ácido 4-{2-[{1-benzhidril-5-cloro-2-{[(2-(piridinilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de (2-piridilmetil)sulfonil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 42%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 56%.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{34}ClN_3O_5S$ - H] 678.18349 hallado 678.18312.

Ejemplo 52

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-dimetilbencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del cloruro de 2,6-dimetilbencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 Paso 1-2 con el rendimiento de 100%.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y el producto intermedio en el

Ejemplo 42 Paso 6 de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 42 Paso 7 con el rendimiento de 30%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 42 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{42}H_{41}ClN_2O_4S$ - H] 703.24028 hallado 703.23973.

Ejemplo 53

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(ciclohexilmetil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del cloruro de (bromometil)ciclohexano de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 Paso 1-2 con el rendimiento de 100%.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 20%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 73%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{41}ClN_2O_5S$ - H] 683.23519 hallado 683.23474.

Ejemplo 54

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-nitrobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del bromuro de 4-nitrobencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 Paso 1-2 con el rendimiento de 95%.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 80%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{34}ClN_3O_7S$ + H] 724.18799 hallado 724.1884.

Ejemplo 55

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-nitrobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del bromuro de 3-

nitrobencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 Paso 1-2 con el rendimiento de 95%.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 85%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 85%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{34}ClN_3O_7S$ + H] 724.18799 hallado 724.1885.

Ejemplo 56

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-nitrobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 2-nitro-α-toluenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{36}ClN_3O_6S$ + H] 722.2086 hallado 722.2088.

Ejemplo 57

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-fluorobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de (4-fluoro-fenil)-metanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 77%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 68%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{36}ClFN_2O_4S$ + H] 695.2141 hallado 695.2145.

Ejemplo 58

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[4-(trifluorometil)bencil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de (4-trifluorometil-fenil)-metanosulfonilo de acuerdo con el

procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 50%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{41}H_{36}ClF_3N_2O_4S$ + H] 745.2109 hallado 745.2114.0

Ejemplo 59

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[3-(trifluorometil)bencil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de (3-trifluorometil-fenil)-metanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 56%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 82%.

HRMS calculado para [$C_{41}H_{36}ClF_3N_2O_4S$ + H] 745.2109 hallado 745.211.0

Ejempl 60

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-(clorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de (4-clorofenil)-metanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 74%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 79%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ + H] 711.1846 hallado 711.1847.

Ejemplo 61

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-piridinilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de piridin-2-il-metanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 4 Paso 1 con el rendimiento de 75%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para

proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 96%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{36}ClN_3O_4S$ + H] 678.2186 hallado 678.2187.

Ejemplo 62

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-piridinilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de piridin-3-il-metanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 4 Paso 1 con el rendimiento de 75%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 88%.

Ejemplo 63

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-piridinilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de piridin-4-il-

metanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 4 Paso 1 con el rendimiento de 75%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 77%.

HRMS calculado para $[C_{39}H_{36}ClN_3O_4S - H]$ 676.20423hallado 676.20405

Ejemplo 64

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del bromuro de 3-clorobencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 Paso 1-2.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 10%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ - H] 709.17000 hallado 709.16961

Ejemplo 65

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-nitrobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del bromuro de 3-nitrobencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 Paso 1-2.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 43%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 88%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{36}ClN_3O_6S$ - H] 720.19405 hallado 720.19398

Ejemplo 66

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-clorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del bromuro de 3-clorobencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 Paso 1-2.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 27%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 93%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{36}Cl_2N_3O_4S$ - H] 709.17000 hallado 709.16963

Ejemplo 67

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,5-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del bromuro de 2,5-diclorobencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 Paso 1-2.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso

6, Ejemplo 42) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 59%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{35}Cl_3N_2O_4S$ - H] 743.13103 hallado 743.13079.

Ejemplo 68

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-metoxibencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del bromuro de 3-metoxibencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 Paso 1-2.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 20%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{41}H_{39}ClN_2O_5S$ - H] 705.21954 hallado 705.21909.

Ejemplo 69

Ácido 4-{3-[2-(2-{[(2-aminobencil)sulfonil]amino}etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: El producto intermedio del Paso 1 ejemplo 56 fue tratado con SnCl2 de acuerdo con el procedimiento en el Paso 1 Ejemplo 16 pare proporcionar el amino éter con el rendimiento de 99%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{38}ClN_3O_4S$ - H] 690.21988 hallado 690.21941.

Ejemplo 70

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-metilbencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del bromuro de 2-metilbencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 Paso 1-2 con el rendimiento cuantitativo.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y el producto intermedio (Paso

6, Ejemplo 42) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 42 Paso 7 con el rendimiento de 50%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 42 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 93%.

HRMS calculado para [$C_{41}H_{39}ClN_2O_4S$ - H] 689.22463 hallado 689.22421.

Ejemplo 71

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-trifluorometoxibencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del bromuro de 4-trifluorometoxibencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 Paso 1-2 con el rendimiento cuantitativo.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 48%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 93%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{34}ClF3N_2O_6S$ - H] 761.17054 hallado 761.17031.

Ejemplo 72

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-fluoro-6-nitrobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del 2-fluoro, bromuro de 6-nitrobencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 Paso 1-2 con el rendimiento cuantitativo.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 91%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

M/z (M-1) 740.05

Ejemplo 73

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del bromuro de 3,5-diclorobencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 Paso 1-2 con el rendimiento teórico.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 100%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 81%. M/z (M-1) 742.2

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S$ - H] 745.11030 hallado 745.10954.

Ejemplo 74

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-difluorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del bromuro de 2,6-difluorobencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 Paso 1-2 con el rendimiento de 95%.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso

6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 86%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 71%. M/z (M-1) 714

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}ClF_2N_2O_5S$ - H] 713.16940 hallado 713.16906.

Ejemplo 75

Ácido 4-(2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[(6-cloro-3-piridinil)metil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: (6-cloro-3-piridinil)-metanol (1.0eq) fue absorbido en diclorometano y agitado durante la noche con el tetrabromuro de carbono (1.5 eq) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0.75 eq). A la solución se agregó éter y la filtración seguida por concentración del filtrado proporcionó (6-cloro-3-bromometil)piridina con el rendimiento de 62%.

Paso 2: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del producto del Paso 1 de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 pasos 1-2.

Paso 3: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso

6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 78%.

Paso 4: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 89%.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{33}Cl_2N_3O_5S$ - H] 712.14452 hallado 712.14420.

Ejemplo 76

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[(5,6-dicloro-2-[piridinil)metil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: 5,6-dicloro-3-piridometanol (1.0eq) fue absorbido en diclorometano y agitado durante la noche con el tetrabromuro de carbono (1.5 eq) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0.75 eq). A la solución se agregó éter y la filtración seguida de concentración del material filtrado proporcionó 5,6-dicloro-3-bromometilpiridina con el rendimiento de 130%.

Paso 2: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del producto del Paso 1 de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 pasos 1-2 con el rendimiento de 81%.

Paso 3: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso

6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 79%.

Paso 4: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 109%.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{32}Cl_3N_3O_5S$ - H] 746.10554 hallado 746.10549.

Ejemplo 77

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-metoxibencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del bromuro de 3-metoxibencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 pasos 1-2 con el rendimiento de 68%.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 68%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 93%.

HRMS calculado para [$C_{36}H_{33}Cl_3N_2O_5S$ +Na] 731.1953 hallado 731.1947.

Ejemplo 78

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,5-dimetilbencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del bromuro de 3,5-dimetilbencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 pasos 1-2 con el rendimiento de 38%.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 38%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 88%. M/z (M-1)705.0

HRMS calculado para [$C_{41}H_{39}ClN_2O_5S$ -H] 705.21954 hallado 705.21916

Ejemplo 79

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-metilbencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del bromuro de 2-metilbencilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 pasos 1-2 con el rendimiento de 35%.

Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 35%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%. M/z (M-1)691.0

HRMS calculado para [$C_{401}H_{37}ClN_2O_5S$ -H] 691.20389 hallado 691.20350

Ejemplo 80

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

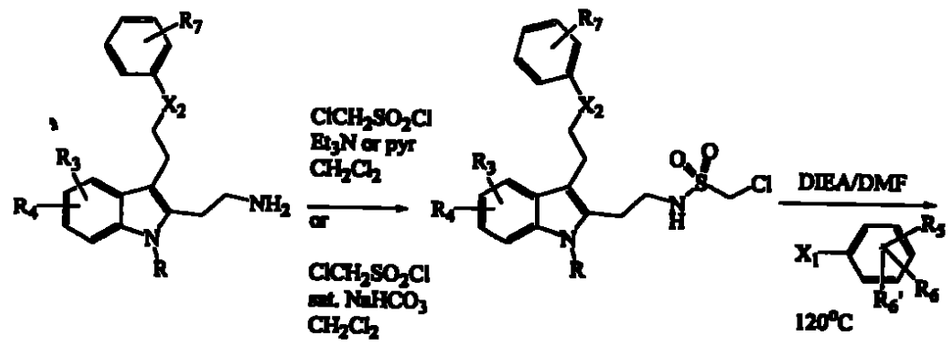
Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del bromuro de 2,6-diclorobencilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18 pasos 1-2 con el rendimiento de 30%.

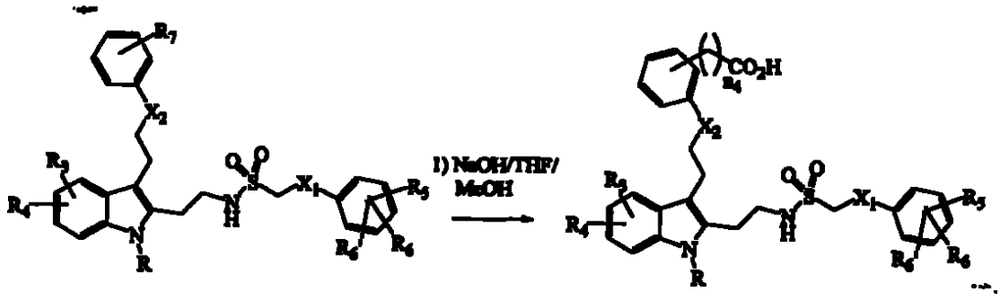
Paso 2: El éster de metilo fue preparado a partir del cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso

6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 3%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 92%. M/z (M-1)745.0

Método C





La amina del producto intermedio, sintetizada utilizando el método A, fue tratada con el cloruro de clorometilsulfonilo en condiciones de Schott y Baumman o en condiciones anhidras con una base orgánica proporcionando un producto intermedio de clorometilo sunfonamido. Este producto intermedio podía ser tratado con una variedad de nucleofilos en DMF con una base orgánica apropiada, base de Hunigs, trietilamina etc., y calentada hasta terminar la reacción. Los productos intermedios obtenidos fueron entonces hidrolizados para proporcionar el compuesto final.

Los siguientes ejemplos fueron sintetizados con 1 Método C: Ejemplos 81-86 y 118-121.

Ejemplo 81

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-[2-({[(fenilsulfanil)-metil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

El compuesto del título fue sintetizado según se ha descrito en el Método C.

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de clorometanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 99%.

Paso 2: Al metilo 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2{[(clorometil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (0.080M, 1.0eq) y iPr2Net (3.4 eq) en

N,N-dimetilformamida fue agregado el tiofenol (2.1-2.5 eq) y la mezcla fue agitada durante 3.5 días en la temperatura de 120 °C. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y saluera. La fase orgánica combinada fue secada sobre el sulfato de sodio y purificada por medio de la cromatografía instantánea.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 93%. m/z (M-1)709.11
HRMS calculado para [$C_{39}H_{35}ClN_2O_5S_2$ -H] 709.16031 hallado 709.15999.

Ejemplo 82

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,6-dimetil-fenilsulfanil metanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(clorometil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 1, Ejemplo 81) se agregó el 2,6-dimetiltiofenol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 81 Paso 2.El producto fue purificado por medio dela cromatografía instantánea con 25% de EtOAc /hexano con el rendimiento de 32%.

Paso 2 El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para

proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 80%. m/z (M-1)751.0
HRMS calculado para [$C_{41}H_{39}ClN_2O_5S_2$ -H] 737.19161 hallado 737.19128.

Ejemplo 83

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-metoxi-fenil-sulfanilmetanosulfonilamino)-etil]]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(clorometil)sulfonil]amino}etil)-'1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 1, Ejemplo 81) se agregó el 2-metoxitiofenol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 81 Paso 2. El producto fue purificado por medio dela cromatografía instantánea con 30% de EtOAc /hexano con el rendimiento de 36%.

Paso 2 El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 42 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 94%. m/z (M-1)753.3
HRMS calculado para [$C_{40}H_{37}ClN_2O_6S_2$ -H] 739.17088 hallado 7397.17052.

Ejemplo 84

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-cloro-6-metil-fenil-sulfanilmetanosulfonilamino)-etil]]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(clorometil)sulfonil]amino}etil)-'1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 1, Ejemplo 81) se agregó el 2-cloro-6-metiltiofenol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 81 Paso 2. El producto fue purificado por medio dela cromatografía instantánea con 25% de EtOAc /hexano con el rendimiento de 46%.

Paso 2 El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 42 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%. m/z (M-1)771.2

HRMS calculado para [$C_{40}H_{36}Cl_2N_2O_5S_2$ -H] 757.13699 hallado 757.13730.

Ejemplo 85

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3,5-dicloro-6-fenilsulfanil metanosulfonilamino)-etil]-]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(clorometil)sulfonil]amino}etil)-'1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 1, Ejemplo 81) se agregó el 3,5-diclorotiofenol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 81 Paso 2. El producto fue purificado por medio dela cromatografía instantánea con 25% de EtOAc /hexano con el rendimiento de 40%.

Paso 2 El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 42 para

proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 98%. m/z (M-1)793.2

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S_2$ -H] 777.08237 hallado 777.08159.

Ejemplo 86

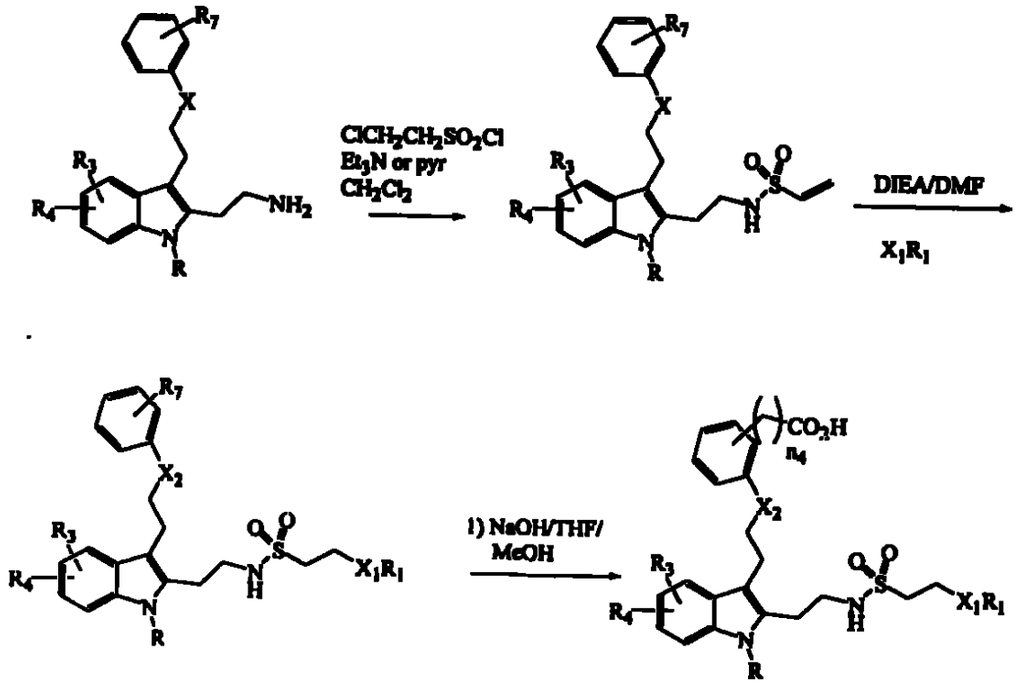
Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3,4-dimetoxi-fenilsulfanil metanosulfonilamino)-etil]-]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(clorometil)sulfonil]amino}etil)-'1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 1, Ejemplo 81) se agregó el 3,4-dimetoxitiofenol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 81 Paso 2. El producto fue purificado por medio dela cromatografía instantánea con 35% de EtOAc /hexano con el rendimiento de 40%.

Paso 2 El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 42 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 99%. m/z (M-1)783.3

HRMS calculado para [$C_{41}H_{39}ClN_2O_7S_2$ -H] 769.18144 hallado 769.18120.

Método D



La amina del producto intermedio, sintetizada utilizando el método A, fue tratada con el cloruro de cloroetanosulfonilo en condiciones anhidras con una base orgánica proporcionando un producto intermedio de vinil sulfonamido. Este producto intermedio podía ser tratado con una variedad de nucleofilos en DMF con una base orgánica apropiada, base de Hunigs, trietilamina etc., y calentada hasta terminar la reacción. Los productos intermedios obtenidos fueron entonces hidrolizados para proporcionar el compuesto final.

Los siguientes ejemplos fueron sintetizados con l Método D: Ejemplos 87-99 y 100-105, 113-117, 122-125 y 139..

Ejemplo 87

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-morfolin-4-sulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

El compuesto del título fue sintetizado según se ha descrito en el Método D.

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (0.16M, 1.0 eq), (Paso 6, Ejemplo 1) y trimetilamina (2.3 eq) en THF se agregó el cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (1.2 eq) utilizando un gotero. Después de 4 horas la mezcla fue vertida en saluera y extraída con EtOAc. La fase orgánica combinada fue secada sobre el sulfato de magnesio y purificada por medio de la cromatografía de columna para proporcionar 75% de sulfonamido de vinilo.

Paso 2: Al producto del paso 1 en 1-propanol se agregó la morfolina. Después de 5 horas de la mezcla de reacción fue evaporada hasta el estado seco antes de ser re-disuelta en EtOAc. La fase orgánica fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de magnesio y purificada por medio de la cromatografía de columna para proporcionar el éster de metilo deseado con el rendimiento de 89%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 89%. m/z (M-1)702.17
HRMS calculado para [$C_{38}H_{40}ClN_3O_6S_2$ -H] 700.2535 hallado 700.22500.

Ejemplo 88

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-pirazol-1-il-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y 1H-pirazol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 Paso 2, excepto que fue calentado hasta la temperatura de 80 °C durante 18 horas, con el rendimiento de 90%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 61%. m/z (M-1)681.24
HRMS calculado para [$C_{37}H_{35}ClN_4O_5S$ -H] 681.19439 hallado 681.19407.

Ejemplo 89

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-fenilamino-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y anilina de

acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 Paso 2, excepto que fue calentado hasta la temperatura de 80 °C durante 8 días, con el rendimiento de 50%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 98%. m/z (M-1)706.26

HRMS calculado para [$C_{40}H_{38}ClN_3O_5S$ -H] 706.21479 hallado 706.21452.

Ejemplo 90

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decano de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 Paso 2, excepto que fue agitado durante la noche, con el rendimiento de 82%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%. m/z (M-1)756.2

HRMS calculado para [$C_{41}H_{44}ClN_3O_7S$ -H] 756.25157 hallado 756.25142.

Ejemplo 91

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-({[2-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]etil}sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y 1-piridin-2-il-piperazina de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 Paso 2, excepto que fue agitado durante la noche, con el rendimiento de 86%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%. m/z (M-1)776.2

HRMS calculado para [$C_{43}H_{44}ClN_5O_5S$ -H] 776.26789 hallado 776.26750.

Ejemplo 92

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y 1H-[1,2,4]-triazol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 Paso 2, excepto que fue reflujado durante 4 días, con el rendimiento de 64%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para

proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%. m/z (M-1)682.1

HRMS calculado para [$C_{36}H_{34}ClN_5O_5S$ -H] 682.18964 hallado 682.18964.

Ejemplo 93

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y 3,5-dimetil-1H-pirazol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 Paso 2, excepto que fue reflujado durante 24 horas, con el rendimiento de 95%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 62%. m/z (M-1)709.2.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{39}ClN_4O_5S$ -H] 709.22569 hallado 709.22532.

Ejemplo 94

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y 3-metil-1H-

pirazol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 Paso 2, excepto que fue agitado durante la noche, con el rendimiento de 88%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado al 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 86%. m/z (M-1)695.2.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{37}ClN_4O_5S$ -H] 695.21004 hallado 695.20951.

Ejemplo 95

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y 4-metil-1H-pirazol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 Paso 2, excepto que fue reflujado durante dos días, con el rendimiento de 81%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado al 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 93%. m/z (M-1)695.2.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{37}ClN_4O_5S$ -H] 695.21004 hallado 695.20954.

Ejemplo 96

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-1piperidinil]etil}sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y 2,6-dimetil--piperidina de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 Paso 2, excepto que fue calentado durante la noche hasta 70 °C, con el rendimiento de 54%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado al 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 79%. m/z (M-1)726.3

HRMS calculado para [$C_{41}H_{46}ClN_3O_5S$ -H] 726.27739 hallado 726.27720.

Ejemplo 97

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(2-tioxo-1-imidazolidinil)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 e imidazolidina-2-tiona de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 Paso 2, excepto que fue reflujado durante 3 días, con el rendimiento de 17%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado al 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 88%. m/z (M-1)715.3.

HRMS calculado para [$C_{37}H_{37}ClN_4O_5S$ -H] 715.18211 hallado 715.18161.

Ejemplo 98

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(1,3-tiazolidin-3-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y tiazolidina de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 Paso 2, excepto que fue reflujado durante la noche, con el rendimiento de 33%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado al 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 93%. m/z (M-1)702.3.

HRMS calculado para [$C_{37}H_{38}ClN_3O_5S_2$ -H] 702.18686 hallado 702.18659.

Ejemplo 99

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2[1,2,3]triazol-1-il-etano sulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y 1H-[1,2,3]triazol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 Paso 2, excepto que fue reflujado durante5 días, con el rendimiento de 23%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado al 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%. m/z (M-1)682.0.

HRMS calculado para [$C_{36}H_{34}ClN_5O_5S$ -H] 682.18964 hallado 682.18933.

Ejemplo 100

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2morfolin-4-il-etano sulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (0.16M, 1.0 eq), (Paso 6, Ejemplo 42) y trimetilamina (2.3 eq) en THF se agregó el cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (1.2 eq) utilizando un gotero. Después de 4 horas la mezcla fue vertida en saluera y extraída con EtOAc. La fase orgánica combinada fue secada sobre el sulfato de

magnesio y purificada por medio de la cromatografía de columna para proporcionar el sulfonamido de vinilo.

Paso 2: Al producto del paso 1 en 1-propanol se agregó la morfolina. Después de 5 horas de la mezcla de reacción fue evaporada hasta el estado seco antes de ser re-disuelta en EtOAc. La fase orgánica fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de magnesio y purificada por medio de la cromatografía de columna para proporcionar el éster de metilo deseado con el rendimiento de 100%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 85%. m/z (M-1)698.12
HRMS calculado para [$C_{39}H_{42}ClN_3O_5S$ -H] 698.24609 hallado 698.24581.

Ejemplo 101

Ácido 4-[3-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etanosulfonilamino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 100 Paso 1 y 2,6-dimetilpiperidina de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 100 Paso 2, excepto que fue reflujado durante 1 día, 17 horas y calentado hasta al temperatura de 80 °C, con el rendimiento de 59%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 86%. m/z (M-1)724.20.

HRMS calculado para [$C_{42}H_{46}ClN_3O_4S$ -H] 742.29813 hallado 724.29776.

Ejemplo 102

Ácido 4-[3-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanosulfonilamino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 100 Paso 1 y 3,5-dimetil-1H-pirazola de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 100 Paso 2, excepto que fue reflujado durante 1 día, y calentado hasta al temperatura de 80 °C, con el rendimiento cuantitativo.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 89%. m/z (M-1)707.16.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{41}ClN_4O_4S$ -H] 707.24642 hallado 707.24597.

Ejempl 103 y 104:

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-tetrazol-2-il-etanosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico

y

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-tetrazol-1-il-etanosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico

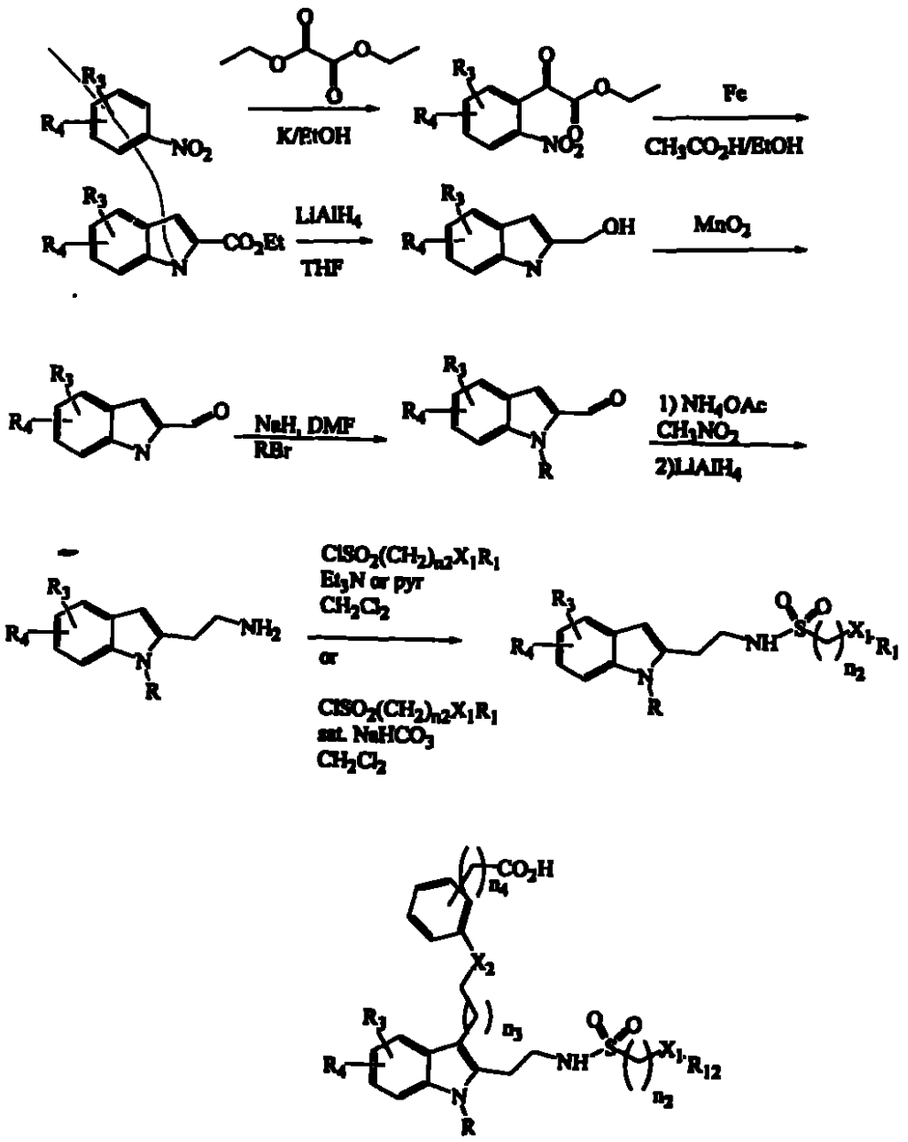
La mezcla de éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-etenosulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (0.2M, 1.0 eq), 1H-tetrazola (4.0 eq) y iPr2Net(4.3 eq) en 1-propanol fue reflujado durante la noche. Fue evaporado hasta el estado seco antes de la re-disolución en EtOAc. La fase orgánica fue lavada con agua y saluera, secada sobre el sulfato de magnesio, purificada por medio de la cromatografía de columna para proporcionar dos isómeros con el rendimiento de 41% y 52%, respectivamente.

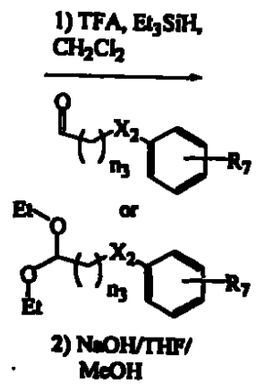
Paso 2: Los productos intermedios de éster fueron hidrolizados de acuerdo con el Paso 8, Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado al 4-5, para proporcionar los ácidos del título: el ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-tetrazol-2-il-etanosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico con el rendimiento de 92%, m/z (M-1) 683.3; y el ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-tetrazol-1-il-etanosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico con el rendimiento de 83%, m/z (M-1) 683.3;

HRMS calculado para [$C_{35}H_{33}ClN_6O_5S$ -H] 683.18489 hallado 683.18458; el ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-tetrazol-1-il-etanosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico con el rendimiento de 83%.

HRMS calculado para [$C_{35}H_{33}ClN_6O_5S$ -H] 683.18489 hallado 683.18435.

Método E





El aromático nitro sustituido fue tratado con el oxalato de etilo en la presencia de potasio o sodio en un solvente alcohólico. El obtenido éster de oxalato fue tratado con un agente reductor apropiado, como por ejemplo polvo de hierro, y la amina obtenida ciclizada hasta el indol bajo las condiciones de reacción. El carboxilato fue luego reducido con cualquier variedad de agentes reductores, hidruro de aluminio de litio, dibal, etc., y el alcohol obtenido fue oxidado utilizando reagentes como por ejemplo el dióxido de manganeso, condiciones de Swern NMO/TPAP, etc. Este indol de 2-formilo fue posteriormente alquilado por medio del tratamiento con una base fuerte como por ejemplo Na/KHMDS, NaH, etc., y luego fue alquilado con un haluro apropiado. El aldehído fue posteriormente tratado con nitrometano que podía ser reducido con una variedad de agentes como por ejemplo Hidruro de Aluminio de Litio o amalgama Zn(Hg) en HCl. La amina obtenida fue sulfonilada utilizando un cloruro de sulfonilo bajo las condiciones Schott y Baummen bifásicas o las condiciones anhidras con una base orgánica. Este producto intermedio

podría ser alquilado de manera reductiva en C3 utilizando un aldehído o un acetal bajo la acción de un ácido de Bronsted o Lewis como por ejemplo el ácido trifluoroacético y un agente reductor como por ejemplo trietilsilano. El producto intermedio fue hidrolizado utilizando una base, NaOH, KOH, LiOH y una mezcla de solventes incluyendo un solvente alcohólico, agua y tetrahidrofuran. Los siguientes ejemplos 105-107 fueron sintetizados utilizando el Método E.

Ejemplo 105

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-6-cloro-2-(2-fenilmetanosulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico

Paso 1: Al potasio (6.24 g) en éter en la temperatura de ambiente se agregó el etanol (40 mL, en 100 mL de éter), oxalato de dietilo (27.85g, en 60 mL de éter), y 4-cloro-2-nitrotolueno (en 40 mL de éter). La mezcla de reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante 15 horas y luego siguió la sonicación durante 7 horas antes de verterla en 1N HCl frío. Después de la neutralización, la capa acuosa fue extraída con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con saluera y secadas. Después de la evaporación, el éster de etilo de ácido 3-(4-cloro-2-nitro-fenil)-2-oxo-propiónico crudo fue utilizada

directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: Al éster de etilo de ácido 3-(4-cloro-2-nitro-fenil)-2-oxo-propiónico crudo (151 mmol) en etanol-HOAc glacial (1:1, v/v, 560 mL) en la temperatura de ambiente se agregó el polvo de hierro (74.4g) y la mezcla de reacción fue agitada en reflujo durante 4 horas. La mezcla fue filtrada y evaporada para proporcionar un residuo que fue redistribuido en diclorometano/1N HCl. La capa orgánica fue lavada con 1N HCl, NaHCO3, y saluera y fue secada. La evaporación seguida por la cristalización (DCM) proporcionó el éster de etilo de ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico en forma de un material sólido amarillo (16.8g, 50% en dos pasos).

Paso 3: Al éster de etilo de ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico (8.57g) en THF en 0 °C se agregó la solución de hidruro de aluminio de litio (1M, en THF) con un gotero y la mezcla de reacción fue agitada durante 3.5 horas. La mezcla fue templada con agua, 15% de NaOH, y agua antes de ser filtrada y enjuagada con THF. La evaporación del solvente proporcionó 7.88 g del (6-cloro-1H-indol-2-il)-metanol que fue utilizado directamente en el siguiente paso.

Paso 4: Al (6-cloro-1H-indol-2-il)-metanol (37.7 mmol) en THF en 0 °C se agregó el óxido de manganeso (IV) yla mezcla fue agitada en la temperatura de

ambiente durante 16 horas. La mezcla fue filtrada sobre la celita y enjuagada con THF y EtOAc y evaporada hasta lograr casi el estado seco. El sólido fue filtrado y lavado con EtOAc/hex frío para proporcionar el 6-cloro-1H-indol-2-carbaldehído (62%, 2 pasos).

Paso 5: Al 6-cloro-1H-indol-2-carbaldehído (1 eq) en DMF en 0 °C se agregó en porciones NaH (1.25 eq) seguido por el bromuro de benzhidrilo (1.46 eq) y Bu4NI (0.05 eq). La mezcla fue agitada en la temperatura de ambiente durante 42 horas antes del templado con el 0.4 N HCl frío en 0 °C. Después de la neutralización, la capa acuosa fue extraída con éter y la capa orgánica fue lavada con el agua fría y secada. La cromatografía instantánea sobre el gel de sílice proporcionó 1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-carbaldehído con el rendimiento de 40%.

Paso 6: La solución de 1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-carbaldehído (0.5M, 1 eq) y NH4Oac (1 eq) en nitrometano fue calentada en 95 °C durante 70 minutos. La mezcla fue diluida con EtOAc, lavada con agua y secada. La evaporación de los volátiles, seguida por la trituración con éter/hexano produjo 1-benzhidril-6-cloro-2-(2-nitro-vinil)-1H-indol con el rendimiento de 48%.

Paso 7: Al hidruro de aluminio de litio (1M en THF, 4 eq) en THF en 0 °C se agregó 1-benzhidril-6-cloro-2-(2-nitro-vinil)-1H-indol (0.1M, 1 eq) con un gotero y la

mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas. La mezcla de reacción fue templada con agua, NaOH de 15%, y agua, filtrada a través de celia y enjuagada con EtOAc. Después de la evaporación, el residuo fue purificado por medio de la cromatografía de columna para generar 2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etilamina con el rendimiento de 40%.

Paso 8: Al 2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etilamina se agregó el cloruro de tenilmetanosulfonil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar N-[2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etil]-C-fenil-metanosulfonamida con el rendimiento de 90%.

Paso 9: Al N-[2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etil]-C-fenil-metanosulfonamida (0.033M, 1 eq) en DCM en 0 °C se agregó el éster de metilo de ácido 4-(2-oxo-etoxi)-benzóico (3.3 eq), trietilsilano (6 eq9, y THF (5 eq). La mezcla de reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante 2 días y 20 horas antes de trabajo acuosa. La purificación por medio de la cromatografía de gel de sílice seguida por la fase inversa HPLC proporcionó el éster de metilo áido 4-{2-[1-benzhidril-6-cloro-2-(2-fenilmetanosulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico

Paso 10: El producto intermedio de éster del paso 9 fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 64%.

Ejemplo 106

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-6-cloro-2-[2-(3,4-dicloro-fenilmetano sulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzóico

Paso 1: A la 2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etilamina, ejemplo 105, paso 7 se agregó el cloruro de (3,4-dicloro-fenil)-metanosulfonilo de acuerdo con el procedimeinto del Ejemplo 105 paso 7 para generar N-[2-(1-benzhidril-6-cloro—1H-indol-2-il)-etil]-C(3,4-dicloro-fenil)-metanosulfonamida con el rendimiento cuantitativo.

Paso 2: El N-[2-(1-benzhidril-6-cloro—1H-indol-2-il)-etil]-C(3,4-dicloro-fenil)-metanosulfonamida fue alquilada de manera reductiva según la descripción en el ejemplo 105 paso 9 para proporcionar el éster de metilo de ácido 4-(2-{1-benzhidril-6-cloro-2-[2-(3,4-dicloro-fenilmetano sulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzóico con el rendimiento de 38%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 96%. M/z (M-1) 747.27.

Ejemplo 107

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-6-cloro-2-[2-(3,5-dicloro-fenilmetano sulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzóico

Paso 1: A la 2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etilamina, ejemplo 105, paso 7 se agregó el cloruro de (3,5-dicloro-fenil)-metanosulfonilo de acuerdo con el procedimeinto del Ejemplo 105 paso 7 para generar N-[2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etil]-C-(3,5-dicloro-fenil)-metanosulfonamida con el rendimiento cuantitativo.

Paso 2: El N-[2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etil]-C-(3,4-dicloro-fenil)-metanosulfonamida fue alquilada de manera reductiva según la descripción en el ejemplo 105 paso 9 para proporcionar el éster de metilo de ácido 4-(2-{1-benzhidril-6-cloro-2-[2-(3,5-dicloro-fenilmetanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzóico con el rendimiento de 31%.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 95%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}CI3N_2O_5.S$ + Na] 769.1068 hallado 769.1079.

Ejemplo 108

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-cianobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo fue preparado a partir del 2-

(bromometil)benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18 Pasos 1-2 con el rendimiento de 100%.

Paso 2: El metilo éster fue preparado a partir de cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 72%.

HRMS calculado para $[C_{40}H_{35}ClN_3O_5S$ (M+1]:704.1980; hallado 704.1984. HRMS calculado para $[C_{40}H_{35}ClN_3O_5S$ (M+1]:704.1980; hallado 704.1984.

Ejemplo 109

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo fue preparado a partir del 2-bromometil-tetrahidro-piran de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18 Pasos 1-2 con el rendimiento de 100%.

Paso 2: El metilo éster fue preparado a partir de cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6,

Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 20%.

HRMS calculado para $[C_{38}H_{38}ClN_2O_6S$ (M-1]: 685.2145; hallado 685.2143.

Ejemplo 110

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-(2-{[(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)sulfonil]amino}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo fue preparado a partir del 2-bromometil-benzooxazol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18 Pasos 1-2 con el rendimiento de 100%.

Paso 2: El metilo éster fue preparado a partir de cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 26%.

HRMS calculado para $[C_{40}H_{35}ClN_3O_6S$ (M+1]: 720.1930; hallado 720.1924.

Ejemplo 111

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(cianometil) sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo fue preparado a partir del 2-bromometil-[1,2,4]oxadiazol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18 Pasos 1-2 con el rendimiento de 100%.

Paso 2: El metilo éster fue preparado a partir de cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 59%.

HRMS calculado para $[C_{34}H_{31}ClN_3O_5S$ (M+1]: 628.1668; hallado 628.1662.

Ejemplo 112

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-tienilmetil) sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo fue preparado a partir del 3-bromometil-3-

bromometil-tiofeno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18 Pasos 1-2 con el rendimiento de 100%.

Paso 2: El metilo éster fue preparado a partir de cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 25%.

HRMS calculado para $[C_{32}H_{31}ClN_2O_5S_2$ (M-1]: 683.1447; hallado 683.1445.

Ejemplo 113

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)etanosulfonilamino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y 2-metil-pirrolidina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 87 Paso 2 con el rendimiento de 91%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 99%.

HRMS calculado para $[C_{39}H_{42}ClN_3O_5S$ -H]: 698.24609; hallado 698.24572.

Ejemplo 114

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-(2-metil-piperidin-1-il)etanosulfonilamino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y 2-metil-piperidina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 87 Paso 2 con el rendimiento de 91%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 96%. HRMS calculado para [$C_{40}H_{44}ClN_3O_5S$ -H]: 712.26174; hallado 712.26113.

Ejemplo 115

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)etanosulfonilamino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y 2,5-dimetil-pirrolidina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 87 Paso 2 con el rendimiento de 81%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 96%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{44}ClN_3O_5S$ -H]: 712.26174; hallado 712.26114.

Ejemplo 116

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-tiomorfolin-4-il-etanosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y tiomorfolina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 87 Paso 2 con el rendimiento de 93%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 90%.
HRMS calculado para [$C_{38}H_{40}ClN_3O_5S$ -H]: 716.20251; hallado 716.20217.

Ejemplo 117

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-piperidin-1-il-etanosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y piperidina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 87 Paso 2 con el rendimiento de 99%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1

excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 92%.
HRMS calculado para [$C_{39}H_{42}ClN_3O_5S$ -H]: 698.24609; hallado 698.24570.

Ejemplo 118

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-o-tolilsulfanilmetano sulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(clorometil)sulfonil]amino}etil)-'1H-indol-3-il]etoxi}benzoato del ejemplo 81 Paso 1 se agregó o-tiocresol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 81 Pasos 2 y 3. el producto fue purificado por medio del preparativo HPLC con el rendimiento de 45%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 42 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 98%. M/z (M-1) 723.07.
HRMS calculado para [$C_{40}H_{37}ClN_2O_5S$ -H]: 723.17596; hallado 723.17596.

Ejemplo 119

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-clorofenilsulfanil metanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(clorometil)sulfonil]amino}etil)-'1H-indol-3-il]etoxi}benzoato del ejemplo 81 Paso 1 se agregó 2-clorotiofenol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 81 Paso 2. El producto fue purificado por medio del preparativo HPLC con el rendimiento de 53%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 42 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 100%. m/z (M-1) 743.08.

HRMS calculado para $[C_{39}H_{34}Cl_2N_2O_5S_2 - H]$: 743.12134; hallado 743.12111.

Ejemplo 120

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,6-dicloro-fenilsulfanil metanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(clorometil)sulfonil]amino}etil)-'1H-indol-3-il]etoxi} benzoato del ejemplo 81 Paso 1 se agregó 2,6-diclorotiofenol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 81 Paso 2. El producto fue purificado por medio del preparativo HPLC con el rendimiento de 15.7% e hidrolizado con ácido en 37%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 42 para

proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 98%. m/z (M-1) 776.93.
HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S_2$ -H]: 777.08237; hallado 777.08205.

Ejemplo 121

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,5-dimetoxi fenilsulfanil metanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(clorometil)sulfonil]amino}etil)-'1H-indol-3-il]etoxi} benzoato del ejemplo 81 Paso 1 se agregó 2,5-dimetoxitiofenol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 81 Paso 2. El producto fue purificado por medio de la cromatografía instantánea 35% EtOAc/hexano con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 42 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 99.5%. m/z (M-1) 769.18
HRMS calculado para [$C_{41}H_{39}ClN_2O_7S_2$ -H]: 769.18144; hallado 769.18121.

Ejemplo 122

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-(3-hidroxi-pirolidina-1-il)-etanosulfonilamino]-etil}-1H-indol-3-il)-etoxi]-benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y 3-pirrolidinol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 87 Paso 2 con el rendimiento de 90% sin la purificación de columna.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 84%. m/z (M-1) 699.99

HRMS calculado para [$C_{38}H_{40}ClN_3O_6S$ -H]: 700.22535; hallado 700.22490.

Ejemplo 123

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil}-1H-indol-3-il)-etoxi]-benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y 4-hidroxipiperidina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 87 Paso 2 con el rendimiento de 95% sin la purificación de columna.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 42%. m/z (M-1) 714.03.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{42}ClN_3O_6S$ -H]: 714.24100; hallado 714.24085.

Ejemplo 124

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-(2-dimetilaminometil-piperidin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil}-1H-indol-3-il)-etoxi]-benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y N-(2-piperidilmetil)-dimetilamina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 87 Paso 2 con el rendimiento de 90% sin la purificación de columna.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 71%. m/z (M-1) 754.94.

HRMS calculado para [$C_{42}H_{49}ClN_4O_5S$ -H]: 755.30394; hallado 755.30344.

Ejemplo 125

Ácido 4-[2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-imidazol-1-il)-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 y imidazol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 87 Paso 2

excepto que fue calentado hasta 120 °C durante 4.5 días, con el rendimiento de 90%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 60%. m/z (M-1) 681.17.

HRMS calculado para [$C_{37}H_{35}ClN_4O_5S$ -H]: 681.19439; hallado 681.19409.

Ejemplo 126

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-difluorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]-propil}benzóico

Paso 1: El producto intermedio de cloruro de sulfonilo fue preparado a partir del bromuro de 2,6-difluorobencil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18, Pasos 1-2 con el rendimiento cuantitativo.

Paso 2: El éster de metilo fue a partir del cloruro de sulfonilo y metil 4-{2-[2-(aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato del Ejemplo 42 Paso 6, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Paso 7.

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 92%. m/z (M-1) 711.2.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{35}ClF_2N_2O_4S$ -H]: 711.19013; hallado 711.18965.

Ejemplo 127

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]-propil}benzóico

Paso 1: 2-metilindol fue tratado con el producto intermedio del ejemplo 42 paso 1 y el procedimiento del ejemplo 42 paso 2 para proporcionar el producto deseado con el rendimiento de 88%.

Paso 2: El producto de arriba fue alquilado con el bromuro de benzhidrilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 42 paso 3 con el rendimiento de 65%.

Paso 3: El producto de arriba fue oxidado utilizando las condiciones especificadas en el Ejemplo 42 paso 4 para proporcionar el indol de 2-formilo con el rendimiento de 85%.

Paso 4: El indol de arriba fue sometido alas condiciones de nitro aldol indicadas en el ejemplo 42 paso 6.

Paso 5: El compuesto de nitro de vinilo de arriba fue reducido bajo las condiciones indicadas en el Ejemplo 42 paso 6 con el rendimiento de indol de amina deseada en 39%.

Paso 6: La amina del paso 5 fue tratada con el cloruro de (3,4-diclorofenil)-metil]sulfonilon de

acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 43 Paso 7 con el rendimiento de 100% del producto deseado.

Paso 7: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 24%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{36}ClN_2O_4S$ -H]: 709.1700; hallado 709.16951.

Ejemplo 128

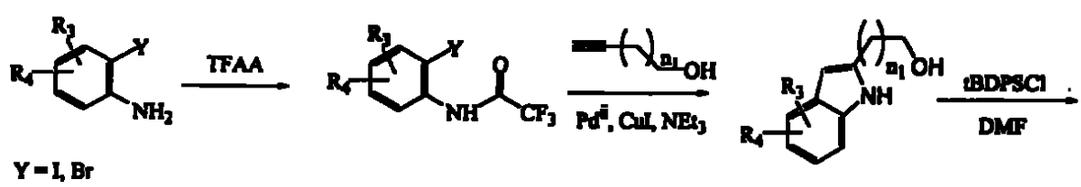
Ácido 4-[3-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)-propil]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del Ejemplo 127 Paso 5 cloruro de α-toluenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 43 Paso 7 con el rendimiento de 83% del producto deseado.

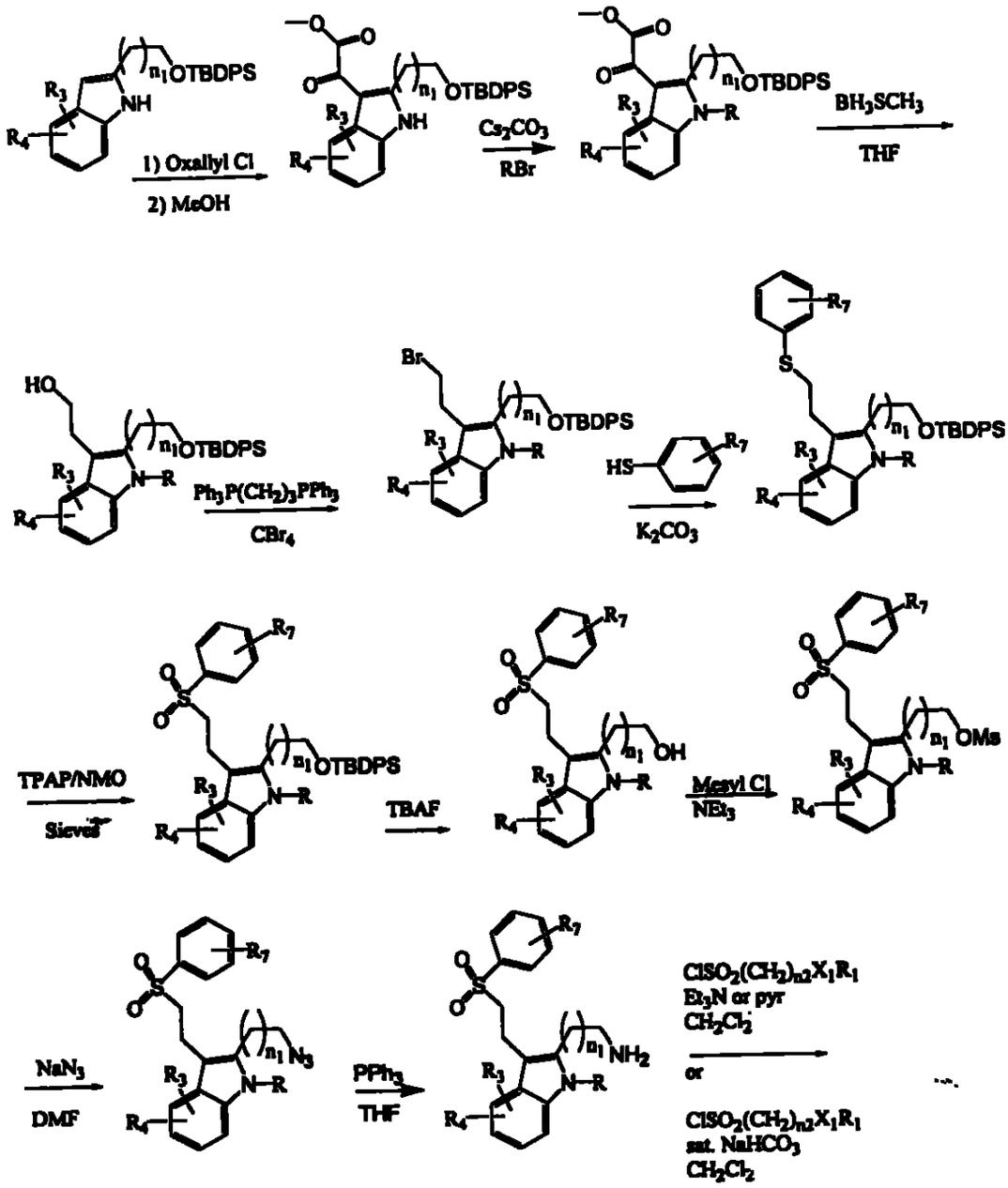
Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 42 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 95%.

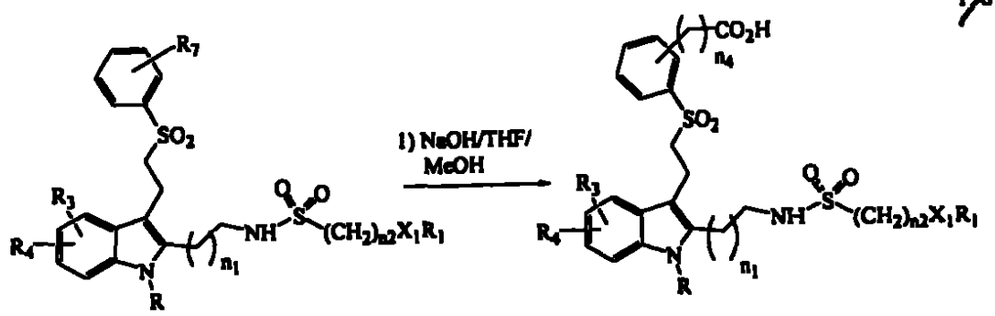
HRMS calculado para [$C_{40}H_{38}N_2O_4S$ -H]: 641.24795; hallado 641.24761.

Método F.



Y = I, Br


1) Oxallyl Cl
2) MeOH
Cs_2CO_3
RBr
BH_3SCH_3
THF
$Ph_3P(CH_2)_3PPh_3$
CBr_4
K_2CO_3
TPAP/NMO
Sieves
TBAF
Mesyl Cl
NEt_3
NaN_3
DMF
PPh_3
THF
$ClSO_2(CH_2)_{n2}X_1R_1$
Et_3N or pyr
CH_2Cl_2
or
$ClSO_2(CH_2)_{n2}X_1R_1$
sat. $NaHCO_3$
CH_2Cl_2



La halo amina sustituida apropiadamente es reaccionada con anhidro trifuoroacético proporcionando un producto intermedio que podría ser tratado con un catalizador Pd_{II} en la presencia de una base como por ejemplo trietilamina y CuI y un alquino apropiado en las condiciones de calor proporcionando el producto intermedio del indol deseado. El alcohol primario fue protegido como un éter de sililo utilizando un cloruro de sililo como por ejemplo cloruro de sililo t-butildifenilo y una base como por ejemplo imidazol. El indol protegido es luego tratado con el cloruro de oxalilo seguido por metanol que produjo el éster de oxalato deseado que podría ser alquilado utilizando una base apropiada como por ejemplo carbonato de cesio en acetonitrilo en reflujo y un haluro. El oxalato, posteriormente, podría ser reducido vía la acción de un agente reductor apropiado como por ejemplo borano. El alcohol primario obtenido fue convertido en un haluro utilizando por ejemplo CBr4 y una fosfnia que luego podría ser un nucleofilo como por ejemplo un tiofenol. El tioéter obtenido podría ser oxidado utilizando una variedad de agentes oxidantes incluyendo oxono y

TPAP/NMO. La sulfona obtenida puede ser desprotegida vía la acción de una fuente de fluoruro como por ejemplo TBAF, CsF, o HF. El alcohol obtenido podría ser convertido en un haluro o mesilato, por ejemplo utilizando el cloruro de sulfonilo de metano y una base orgánica que luego podría ser desprotegida por el azido de sodio en DMF. El azido de alquilo obtenido podría ser reducido bajo la acción de una fosfina de tritrifenilo y THF húmedo. La amina podría ser sulfonilatada por la acción de un cloruro de sulfonilo bajo las condiciones bifásicas de Schoff y Baumman, bicarbonato y diclorometano Aq., o bajo las condiciones anhidras consistentes de diclorometano y una base orgánica como por ejemplo una base de Hunigs. El producto intermedio obtenido fue hidrolizado utilizando una base, NaOH, KOH, LiOH y una mezcla de solventes incluyendo un solvente alcohólico, agua y tetrahidrofuran. Los siguientes ejemplos 129-132 fueron sintetizados utilizando el Método F.

Ejemplo 129

Ácido 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-cloro-bencil)sulfonil]amino}-1H-indol-3-il]etil}sulfonil) fenil]propanóico

Paso 1: 2-bromo-4-cloroanilina (1.0eq) fue disuelto en CH2Cl2 0.25M), luego se agregó la trietilamina y anhídrido de trifluoroecetilo (1.1eq). la mezcla

obtenida fue agitada en la temperatura de ambiente durante 1 hora. El solvente fue luego separado de la mezcla de reacción y el residuo fue purificado por medio de la cromatografía instantánea con el diclorometano como eluente para proporcionar el producto descrito con el rendimiento de 97% m/z $(M-H)^-$ 300.0.

Paso 2: N-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (paso 1, 1.0eq) fue mezclado con 3-butin-1-ol (2.0eq), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2.5% eq), trietilamina (3.0 eq), CuI(5%eq) en DMF (0.2M) en un envase sellado bajo N2 y calentado hasta la temperatura de 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue luego diluida con el acetato de etilo, lavada con saluera y secada sobre Na2SO4, Además, el solvente fue evaporado y el residuo fue purificado por medio de la cromatografía de columna instantánea con 2% de MeOH/CH2Cl2 proporcionando el producto descrito (A) con el rendimiento de 67%. m/z $(M-H)^-$ 194.09..

Paso 3: 2-(5-cloro-1H-indol-2-il)etanol (paso 2, 1.0 eq) y el imidazol (2.0 eq) fueron disueltos en DMF (0.3M) en la temperatura de ambiente con agitación antes de agregar el tert-butilclorodifenilsilno (1.2 eq). La mezcla de reacción se siguió agitada durante la noche en la temperatura de ambiente antes de ser templada con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y extraída con el acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y saluera y secada sobre Na2SO4. El

solvente fue eliminado y el residuo fue purificado con la columna con CH2Cl2 como eluente proporcionando el producto deseado en forma de una goma marrón con el rendimiento de m/z (M-H)⁻433.0.

Paso 4: 2-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol (paso 3, 1.0 eq) fue disuelto en éter (0.4M) y la solución fue enfriada hasta 0 °C. El cloruro de oxalilo (1.2 eq) fue agregado a la solución fría de arriba con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se siguió agitando en la temperatura de 0 °C durante 1 hora antes de agregar el EtOH, seguido por Net3. La mezcla de reacción fue luego diluida con más cantidad de EtOH antes de verterlo en agua. Fue extraído con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con saluera, secada sobre Na2SO4, concentrada hasta proporcionar el producto deseado en forma de un sólido amarillento con el rendimiento de 70%. m/z (M-H)⁻533.0.

Paso 5: Etil [2-({[tert-butil(difenil)silil] oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il](oxo)acetato (paso 4, 1 eq), Ph2CHBr (1.5 eq) y Cs2CO3 (1.5 eq) fueron mezclados en acetonitrilo seco (0.1 M). La mezcla de reacción fue reflujada con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta la temperatura de ambiente, se agregó el agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica fue concentrada y el residuo fue tratado en columna con CH2Cl2 como eluente para proporcionar el

producto deseado en forma de goma anaranjada con el rendimiento de 45%. m/z $(M+H)^+$701.3.

Paso 6: Etil [1-benzhidril-2-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il](oxo)acetato (paso 5, 1 eq) fue disuelto en THF (0.1M), luego se agregó BH3.Me2S (2M en THF) (2eq). La mezcla obtenida fue reflujada con agitación durante la noche bajo el N2. la mezcla de reacción fue enfriada hasta la temperatura de ambiente, luego templada lentamente con 1N NaOH. Seguido por la extracción con EtOAc, lavado de saluera. El solvente fue separado proporcionando el producto deseado con el rendimiento de 65%. m/z $(M+H)^+$645.0

Paso 7: 2-[1-benzhidril-2-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etanol (paso 6, 1 eq) fue disuelto en CH2Cl2 (0.8 M), luego se agregó 1,3-bis(difenilfosfino)-propano (DPPP, 0.75 eq). La solución fue enfriada hasta 0 °C bajo N2, luego se agregó CBr4 (1.25 eq) con agitación. La agitación se continuó durante 2 horas mientras la temperatura de reacción regresó a la temperatura de ambiente. El solvente fue separado y el residuo fue purificado pasando por una columna corta con CH2Cl2 como eluente proporcionando el producto deseado con el rendimiento cuantitativo. m/z $(M+H)^+$ 708.0.

Paso 8: 1-benzhidril-3-(2-bromoetil)-2-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol (paso 7,

1 eq) fue mezclado con el metil-3-(4-mercaptolfenil)propionato (1.5 eq) y K2CO3 (1.5 eq) en DMF (0.1 M). La mezcla obtenida fue agitada en temperatura de ambiente bajo N2 durante dos horas, luego se agregó el agua, seguido por la extracción con acetato de etilo, lavado con saluera y la purificación con columna (CH2Cl2 como eluente) proporcionando 80% del producto deseado en forma de goma marrón. m/z (M+H)823.0.

Paso 9: Metil-3-[4-({2-[1-benzhidril-2-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfanil)fenil]propanoato (paso 8, 1 eq) fue disuelto en acetonitrilo (0.1M), luego el cedazo molecular (polvo, 4A) y se agregó 4-metilmorfolina N-óxido(NMO) (4eq) bajo N2. Después de 5 minutos se agregó n-Pr4NruO4 (TPAP) (5%eq). La mezcla obtenida fue calentada hasta 40 °C con agitación y mantenida durante 1.5 horas. El solvente fue eliminado, el residuo fue pasado por columna con CH2Cl2, luego EtOAc/CH2Cl2 de 1% como eluente proporcionando el producto deseado en forma de espuma blanca con el rendimiento de 44%. m/z $(M+H)^+$ 855.1.

Paso 10: Metil-3-(4-{2-[1-benzhidril-2-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}fenil)propanoato (paso 9, 1 eq) fue disuelto en THF (0.1M) y enfriado hasta 0 °C, seguido por nBU4NF (1M en THF) (1.2 eq). La mezcla obtenida fue agitada en 0 °C

durante 5', luego calentada hasta la temperatura de ambiente y agitada durante 30'. El solvente fue separado. El residuo feu pasado por columna con EtOAc/CH2Cl2 (1:9 hasta 1:4) como eluente proporcionando el producto intermedio descrito den forma de espuma blanca con el rendimiento de 90%. m/z $(M+H)^+$ 616.20.

Paso 11: Metil-3-[4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(hidroxietil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]propanoato (paso 10, 1 eq) en diclorometano fue tratado en la temperatura de 0 °C con MeSO2Cl (2.0 eq) y Et3N (2.5 eq) y agitado durante 1 hora. El baño de hielo fue retirado y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora más en la temperatura de ambiente antes de dilución con CH2Cl2, lavada con NaH2PO4, saluera y secado sobre el Na2SO4. el solvente fue evaporado proporcionando el producto descrito con el rendimiento cuantitativo. m/z $(M+H)^+$ 695.0.

Paso 11: Metil-3-(4-{[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[metilsulfonil)oxi]etil}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}fenil)propanoato (paso 11, 1.0 eq) fue disuelto en DMF (0.03M) y tratado con NaN3 (3.0 eq). La mezcla obtenida fue calentada hasta 60 °C y agitada durante 2 horas, luego fue agregada agua, extraída con acetato de etilo, lavada con saluera y secada con

Na_2SO_4. La evaporación del solvente proporcionó el producto descrito cuantitativamente. m/z $(M+H)^+$ 641.1.

Paso 12: Metil-3-[4-({2-[2-(2-azidoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-i])etil}sulfonil)fenil]propanoato (paso 12, 1eq) fue disuelto en THF (0.1 M), y tratado con trifenilfosfina (1.1 eq). La mezcla de reacción fue mantenida en agitación durante dos días antes de la adición de agua, luego fue agitada durante la noche. Después de la separación del solvente fue sometido a la columna con 4% de MeOH:CH_2Cl_2 como eluente proporcionando el producto descrito con el rendimiento de 71%. m/z $(M+H)^+$ 615.2.

Paso 13: Metil-3-[4-({2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-i])etil}sulfonil)fenil] propanoato (paso 12, 1eq) fue disuelto en THF (0.1 M), y el cloruro de (3,4-diclorobencil)sulfonilo (1.1) fueron disueltos en CH_2Cl_2 (0.1M) en temperatura de ambiente, luego se agregó la solución acuosa de Na_2CO_3 con agitación. La agitación continuó durante 2 horas, Luego, la fase orgánica fue separada, lavada con saluera, secada sobre el Na_2SO_4. Después de la evaporación del solvente fue sometido a la columna con CH_2Cl_2 hasta 2% de MeOH:CH_2Cl_2 como eluente proporcionando el producto descrito con el rendimiento de 85% en forma de un sólido blanco. m/z $(M-H)^-$834.9

Paso 14: Metil-3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-

il])etil}sulfonil)fenil]propanoato (paso 13, 1eq) fue disuelto en THF:MeOH (1:) (0.1 M), luego se agregó 1N NaOH. La mezcla fue mantenida en agitación durante la noche en la temperatura de ambiente. El solvente fue separado y el residuo fue disuelto en agua formando una solución básica que fue neutralizada con la solución de HCl diluida para precipitar el producto. El sólido fue recolectado por medio de la filtración, lavado con agua, enjuagado con hexano, luego secado proporcionando el producto deseado con el rendimiento de 86%.
HRMS calculado para $[C_{41}H_{37}Cl_3N_2O_6S_2 + H]$: 813.12314; hallado 823.12292.

Ejemplo 130

Ácido 3-(4{[2-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil) amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}fenil)propiónico

Paso 1: El producto intermedio del Ejemplo 129, paso 12 fue tratado con el cloruro de α-toluenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 129, Paso 13 con el rendimiento del compuesto deseado de 94%.

Paso 2: El producto intermedio de arriba fue tratado con NaOH de acuerdo con el procedimiento descrito en el Paso 14 del Ejemplo 129 para proporcionar el ácido deseado con el rendimiento total de 92%.
HRMS calculado para $[C_{41}H_{39}ClN_2O_6S_2 + H]$: 755.20109; hallado 755.20201.

Ejemplo 131

Ácido 3-[4({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-difluorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]propiónico

Paso 1: El producto intermedio del Ejemplo 129, paso 12 fue tratado con el cloruro de (2,6-difluorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 129, Paso 13 con el rendimiento del compuesto deseado de 42%.

Paso 2: El producto intermedio de arriba fue tratado con NaOH de acuerdo con el procedimiento descrito en el Paso 14 del Ejemplo 129 para proporcionar el ácido deseado con el rendimiento de 83%.
HRMS calculado para $[C_{41}H_{37}ClF_2N_2O_6S_2 + H]$: 791.18224; hallado 791.18257.

Ejemplo 132

Ácido 3-[4({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-fluorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]propiónico

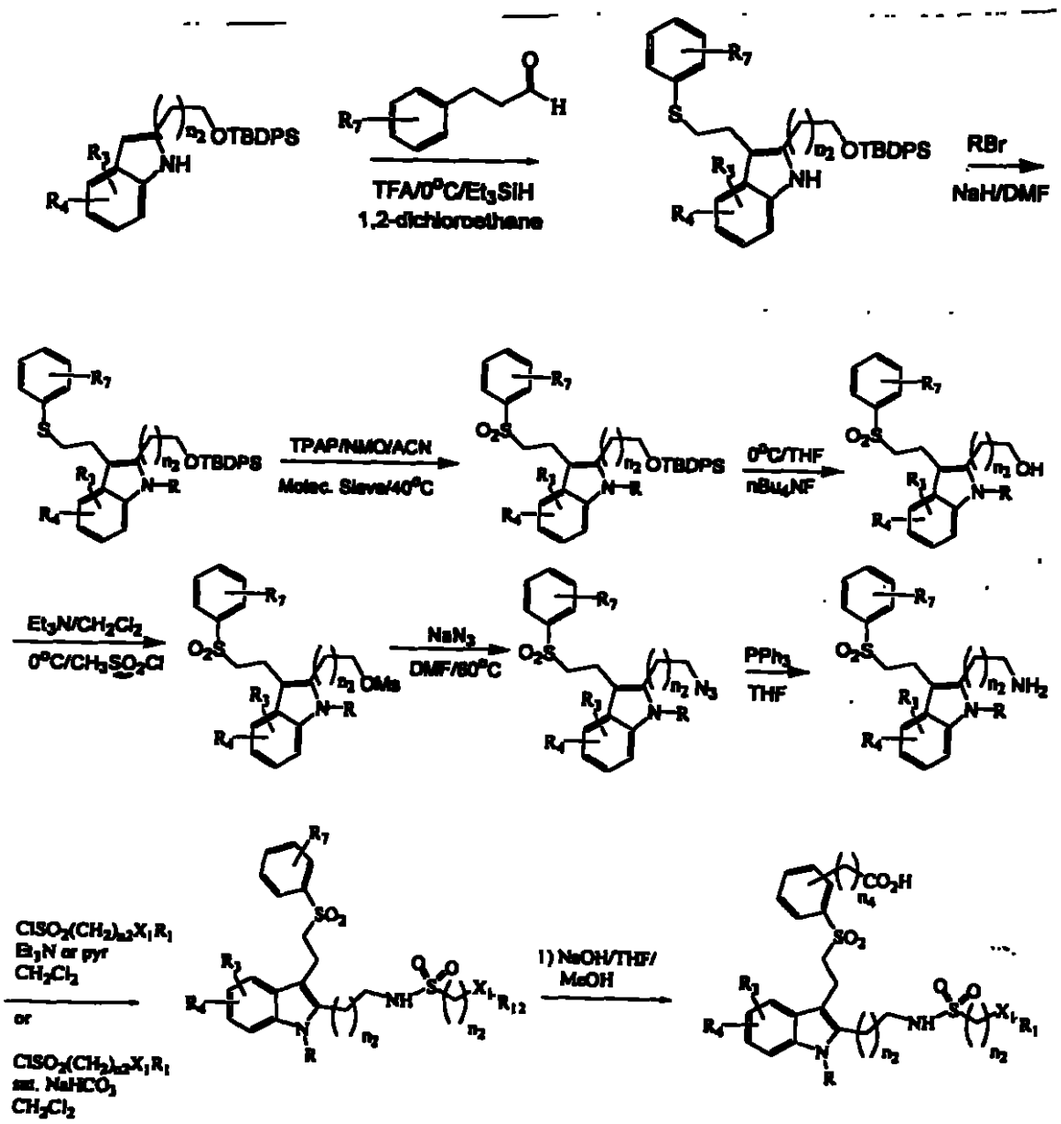
Paso 1: El producto intermedio del Ejemplo 129, paso 12 fue tratado con el cloruro de (2-fluorofenil)metanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 129, Paso 13 con el rendimiento del compuesto deseado de 42%.

Paso 2: El producto intermedio de arriba fue tratado con NaOH de acuerdo con el procedimiento

descrito en el Paso 14 del Ejemplo 129 para proporcionar el ácido deseado con el rendimiento de 86%.

HRMS calculado para $[C_{41}H_{38}ClFN_2O_6S_2 + H]$: 773.19166, hallado 773.19213.

Método G



Un producto intermedio del Método F podría ser alquilado en la posición C3 con aldehídos o los acetales correspondientes en la presencia de un ácido de Lewis o Bronsted, como por ejemplo eterato de trifluoro de boro o el ácido trifluoroacético. El nitrógeno de indol puede ser entonces alquilado por medio del tratamiento con una base fuerte como por ejemplo bis(trimetilsilil)amida de sodio, n-BuLi, hidruro de sodio o hidruro de potasio en un solvente como por ejemplo DMF, DMSO o THF seguido por la exposición a un haluro apropiado. El tioéter obtenido podría ser oxidado utilizando una variedad de agentes oxidantes incluyendo oxono y TPAP/NMO. La sulfona obtenida puede ser desprotegida vía la acción de una fuente de fluoruro como por ejemplo TBAF, CsF, o HF. El alcohol obtenido podría ser convertido en un haluro o mesilato, por ejemplo utilizando el cloruro de sulfonilo de metano y una base orgánica que luego podría ser desprotegida por el azido de sodio en DMF. El azido de alquilo obtenido podría ser reducido bajo la acción de una fosfina de tritrifenilo y THF húmedo. La amina podría ser sulfonilatada por la acción de un cloruro de sulfonilo bajo las condiciones bifásicas de Schoff y Baumman, bicarbonato y diclorometano Aq., o bajo las condiciones anhidras consistentes de diclorometano y una base orgánica como por ejemplo una base de Hunigs. El producto intermedio obtenido fue hidrolizado utilizando una base, NaOH, KOH, LiOH y una mezcla de solventes

incluyendo un solvente alcohólico, agua y tetrahidrofuran. Los siguientes ejemplos 133, 135-138 y 140-141 fueron sintetizados utilizando el Método G.

Ejemplo 133

Ácido 3-[4({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]propiónico

Paso 1: Etil 4[(2-oxoetil)sulfanil]propanoato (ejemplo 129, paso 3, 4.2 eq) fue agregado a una solución que contiene 2-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol (1eq), THF (3eq) y 1,2-dicloroetano (0.1M) en 0 °C bajo N2. Luego se agregó el Et3SiH (12 eq) y se permitió que la reacción regresara a la temperatura de ambiente y agitad durante la noche. Se efectuó la reacción de templado con NaHCO3(ac) y se extrajo con EtOAc y se lavó con saluera y se secó sobre el sulfato de sodio. Se purificó con columna de gel de sílice y 1:5 EtOAc /hexano como eluente. Se obtuvo el etil 4({2-[2-(2-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfanil)propanoato con el rendimiento de 79%. (aceite amarillo).

Paso 2: Etil 4({2-[2-(2-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfanil)propanoato (1 eq) fue agregado a una suspensión de NaH (1.1eq) en DMF (0.38M) en 0 °C bajo N2. Después de 30 minutos se

agregó Ph2CHBr y la reacción fue calentada hasta la temperatura de ambiente. Después de 2.5 horas la reacción fue templada con NH4Cl(ac) y extraída con EtOAc/ET2O y lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con la columna de gel de sílice y 1:6 EtOAc /Hexano. Se obtuvo el etil 3-[4({2-1-benzhidril-2-(2-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfanil)fenil]propanoato con el rendimiento de 42%. (goma amarillo).

Paso 3: Se agregó NMO (4 eq) a una solución/suspensión que contenía etil 3-[4({2-1-benzhidril-2-(2-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfanil)fenil]propanoato (1eq), ACN (0.1M), y cedazos moleculares (1g/mmol de propanoato) bajo N2. Después de 10 minutos TPAP (0.05 eq) y la mezcla fue calentada hasta 40 °C. después de 2 horas la reacción fue enfriada y filtrada y el material obtenido fue recolectado. Fue purificado con la columna de gel de sílice y 1:4 EtOAc /hexano. Se obtuvo el etil 3-[4({2-1-benzhidril-2-(2-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]propanoato (sólido blanco) con el rendimiento de 86%.

Paso 4: Se agregó el fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF) (1.2eq) a la solución de etil 3-[4({2-1-benzhidril-2-(2-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-

cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]propanoato (1eq) y THF (0.1M) en oc bajo N2. Se calentó la reacción hasta al temperatura de ambiente y después de 30m minutos se templó con NH4Cl(ac). Se extrajo con EtOAc y se lavó con saluera y se secó sobre el sulfato de sodio. Se purificó con la columna de gel de sílice y 1:9 EtOAc / CH2Cl2. se obtuvo el etil 3-[4({2-1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil) fenil]propanoato (sólido blanco) con el rendimiento de 88%.

Paso 5: Se agregó CH3SO2Cl (2eq) y Et3N (2.5eq) a la slución de etil 3-[4({2-1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil) fenil]propanoato (1 eq) en CH2Cl2 (0.02M) en 0 °C bajo N2. Después de 1 hora la reacción fue calentada hasta la temperatura de ambiente. Después de otra hora se aregó el agua caliente y se extrajo con CH2Cl2 y se lavó con saluera y se secó sobre el sulfato de sodio. El solvente fue retirado y se obtuvo el etil 3-(4{[2-1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}fenil)propanoato (sólido blanco) con el rendimiento de 98%.

Paso 6: Etil 3-(4{[2-1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}fenil)propanoato (1eq), azido de sodio

(5 eq), y DMF (0.05M) fueron colocados juntos bajo N2 y calentados hasta la temperatura de 60 °C . Después de 1 hora la reacción fue enfriada y se agregó el agua. Fue extraída con EtOAc/Et2O y lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Se retiró el solvente y se obtuvo el etilo 3-[4{(2-[2-(2-azidoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil] propanoato con el rendimiento de 96%.

Paso 7: El etilo 3-[4{(2-[2-(2-azidoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil] propanoato (1eq), PPh3 (sostenido en polímero) (1.3eq), y THF (0.1M) fueron colocados juntos bajo N2. Después de 3 días se agregó el agua (1mL/mmol de propanoato) yla reacción fue agitada durante la noche. Fue filtrada y recolectado el filtrado. Fue purificada con la columna de gel de sílice y 2% de MeOH en CH2Cl2. Se obtuvo el etilo 3-[4{(2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil] propanoato (sólido de color marrón cláro) con el rendimiento de 65%.

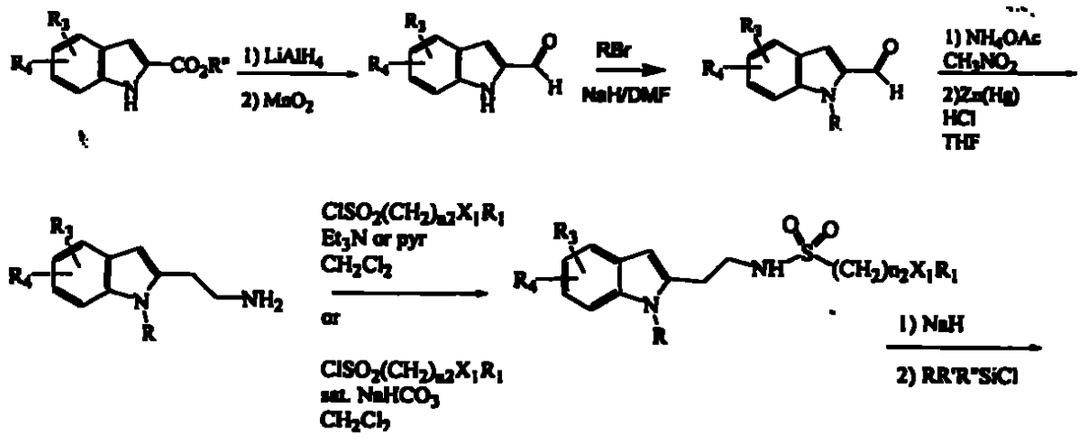
Paso 8: El cloruro de (2-clorobencil)sulfonilo (2.2eq) fue agregado a una mezcla de etilo 3-[4{(2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil] propanoato (1eq), CH2Cl2 (0.8M), agua (1mL/1mL CH2Cl2), y Na2CO3 (2.5eq). Después de dos horas más se agregó el cloruro de (2-clorobencil)sulfonilo (1.1eq). Después de 1.5 horas se recuperó la capa orgánica y fue lavada con saluera y

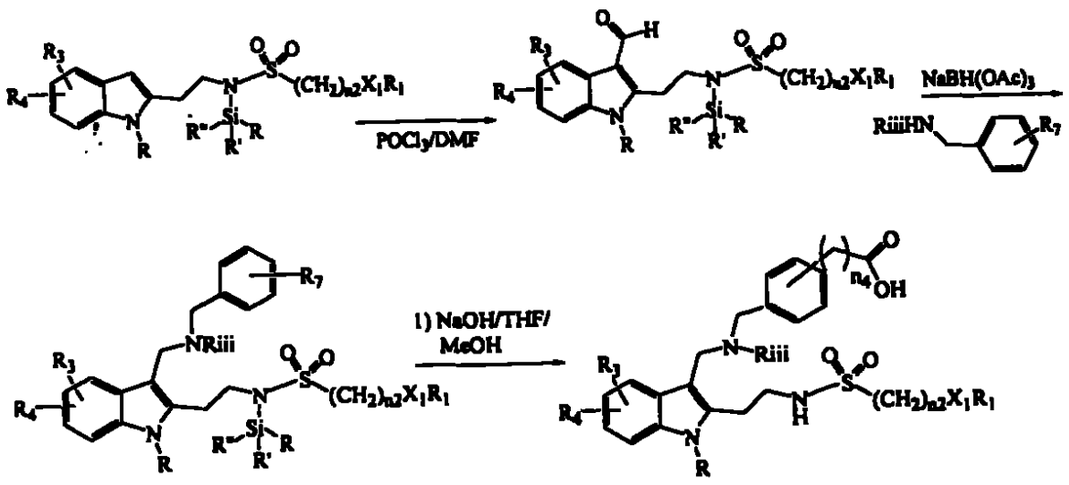
secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con plato preparatorio de gel de sílice y 2% de MeOH en CH2Cl2. Se obtuvo el etilo 3-[4{(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil] propanoato (goma de color amarillo claro) con el rendimiento de 75%.

Paso 9: Etilo 3-[4{(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil] propanoato (1eq), THF (0.1M), MeOH (1mL/1mL THF), y NaOH (1N) (11eq) fueron agitados juntos durante la noche. Los solventes fueron retirados y el residuo obtenido fue absorbido en agua. La solución fue acidificada con 1N HCl y se recolectó el precipitado obtenido por medio de la filtración. Se obtuvo el ácido 3-[4{(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil] propiónico (sólido de color marrón claro) con el rendimiento de 83%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{36}ClN_3O_4S$ +H]: 789.16211; hallado 712.26113.

Método H





El indol-2-carboxilato apropiadamente sustituido podría ser reducido vía un agente reductor apropiado como por ejemplo el hidruro de aluminio de litio, dibal, etc. y luego el alcohol obtenido podría ser oxidado hasta el indol de 2-formilo utilizando MnO2, bajo las condiciones de oxidación Swern u otro tipo de oxidación. El nitrógeno de indol puede ser entonces alquilado por medio del tratamiento con una base fuerte como por ejemplo bis(trimetilsilil)amida de sodio, n-BuLi, hidruro de sodio o hidruro de potasio en un solvente como por ejemplo DMF, DMSO o THF seguido por la exposición a un haluro apropiado. El aldehído fue posteriormente tratado con el nitrometano y una base como por ejemplo el acetato de amonio proporcionando un

producto intermedio de nitro de vinilo que podría ser reducido a través de una variedad de agentes como por ejemplo el hidruro de aluminio de litio o amalgama Zn(Hg) en HCl. La amina obtenida podría ser sulfonilatada por la acción de un cloruro de sulfonilo bajo las condiciones bifásicas de Schoff y Baumman, o bajo las condiciones anhidras con una base orgánica. El tratamiento de la sulfonamida obtenida con una base fuerte como por ejemplo la amida bis(trimetilsilil) de sodio, n-BuLi, hidruro de sodio o hidruro de potasio en un solvente como por ejemplo DMF, DMSO o THF seguido por la exposición a un cloruro de sililo como por ejemplo el cloruro de t-butildimetil sililo para generar la sulfonamida protegida. Este metaril podría ser formilatado en C3 utilizando las condiciones estándar Vilsmeier de POCl3/DMF. El indol de 3-formilo formado de esta manera fue sometida a acción de amina de manera reductiva utilizando una amina apropiada, un agente reductor como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio y un ácido como por ejemplo el ácido acético glacial. El producto intermedio obtenido fue hidrolizado utilizando una base, NaOH, KOH, LiOH y una mezcla de solventes incluyendo un solvente alcohólico, agua y tetrahidrofuran. El ejemplo 134 fue sintetizado utilizando el Método H.

Ejemplo 134

Ácido 4({[(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)metil]amino}metil)benzóico

Paso 1: El éster de etilo de ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (1eq) fue disuelto en THF (0.4M), lavado con unan atmósfera de nitrógeno y luego la mezcla fue enfriada hasta 0 °C y LAH (3eq de una solución de 1M en THF) fue agregada lentamente. La reacción lentamente adquirió la temperatura de ambiente y fue agitada hasta el análisis TLC indicó su terminación. Después de enfriamiento del recipiente hasta 0 °C, NaOH (60 ml solución 3N) fue agregada lentamente y la reacción fue agitada hasta obtener dos capas. Las capas fueron separadas, la parte acuosa fue extraída 2x con acetato de etilo, la parte orgánica combinada fue lavada con saluera y luego secada sobre el sulfato de magnesio y concentrada proporcionando el alcohol deseado que fue utilizado en el siguiente paso.

Paso 2: El producto (1eq) de arriba fue disuelto en THF (0.5M) y tratado con el dióxido de manganeso (3eq), y agitado durante 1.5 horas hasta que el análisis TLC indicó la culminación. La reacción fue filtrada a través de celito, secada sobre el sulfato de magnesio y concentrada para proporcionar el aldehído crudo deseado e con el rendimiento de 82%.

Paso 3: Al indol de arriba (1.0 eq) en DMF (0.36 M) en 25 °C fue agregado NaH (1.2 eq) 60% de dispersión en

aceite), y la solución marrón fue agitada en 0 - 5 °C durante 1 hora y luego se agregó el bromodifenilmetano (1.1 eq) y luego la mezcla de reacción fue agitada durante la noche. Luego fue templada con agua, diluída con el acetato de etilo, lavada con agua y saluera, secada sobre el sulfato de sodio y purificada por medio de una cromatografía de columna proporcionando 60% del producto deseado.

Paso 4: Al aldehído de arriba (1.0 eq) en CH2NO2 (0.075M) fue agregado el acetato de amonio (9 eq) y la mezcla obtenida fue calentada hasta el reflujo durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada hasta obtener un pequeño volumen y luego fue diluida con EtOAc y lavadas con saluera. La fase acuosa fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con saluera, secados sobre el sulfato de sodio y concentrados y la purificación por medio de cromatografía de columna proporcionó la nitroolefina deseada (51% de rendimiento).

Paso 5: El polvo de zinc (20 eq) fue suspendido en la solución acuosa de 5% de HCl). A esta mezcla se agregó HgCl2 (0.28 eq). La mezcla fue agitada durante 10 minutos, la fase acuosa fue decantada y remplazada con el HCl fresco de 5%, y nuevamente la mezcla fue agitada durante 5 minutos y la fase acuosa fue retirada. La amalgama de cinc-mercuroio generada de esta manera feu agregada a una mezcla de nitroolefina (1.0 eq) y HCl

conc. (80 eq) en THF (0.04 M nitroolefina/THF). La mezcla fue mantenida en un reflujo suave durante 1 hora. La formación del producto fue seguida del análisis TLC. La mezcla fue enfriada hasta la temperatura de ambiente y los sólidos fueron retirados por medio dela filtración a través de Celito. Se agregó el NH4OH conc. fue agregado a la fase de solución y la mezcla fue concentrada sobre el evaporador giratorio. El residuo fue disuelto en CH2Cl2 y el NH4Oh conc. La fase acuosa fue extraída con CH2Cl2 y la fase orgánica fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y concentrada con el rendimiento de amina cruda deseada (100 %) que fue utilizada en el siguiente paso sin purificación.

Paso 7: A la amina de arriba (1.0eq) y NaHCO3 sat. (0.14M) en CH2Cl2 (0.07 M) se agregó el cloruro de alfa-toluenosulfonilo. Después de 1 hora la mezcla fue vertida en el bicarbonato de sodio saturado y fue extraída con CH2Cl2. la fase orgánica combinada feu lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y purificada por medio de cromatografía de columna (elución de gradiente utilizando 10% de EtOAc -hexanos 20% de EtOAc -hexanos) proporcionando 40% de la sulfonamida deseada.

Paso 8: la sulfonamida de arriba fue disuelta en DMF (0.05M) bajo la atmósfera de nitrógeno, enfriada hasta 0 °C , tratada con el hidruro de sodio (1.05 eq de

una dispersión en aceite 60), agitada con el hidruro de sodio, tratada con el cloruro de t-butildimetsililo (1.2 eq) y luego agitada por dos horas en 0 °C y después de este tiempo el análisis TLC indicó que la reacción ha terminado. La reacción continuó con división entre la solución de cloruro de amonio medio saturado y el acetato de etilo, extracción delas capas acuosas con el acetato de etilo (2x), lavado de las capas orgánicas combinadas con saluera (1x), el secado sobre el sulfato de magnesio y la concentración proporcionando el producto crudo cuantitativo de la sulfonamida protegida deseada.

Paso 9: Al DMF (~1ml) se agregó el oxicloruro fosforoso (1.2eq), estos reagentes fueron agitados durante 10 minutos y luego se agregó la solución del indol (1eq) de arriba en DMF (0.8M). la mezcla de reacción de color rojo fue agitada durante 4 horas, diluida con agua y luego se ajustó el pH a 8 (volumen total acuoso agregó alrededor de ¾ de DMF agregado inicialmente) y luego la reacción feu reflujada por dos horas y finalmente enfriada, extraída con diclorometano, la capa acuosa fue extraída con diclorometano (2x), las capas orgánicas combinadas lavadas con saluera (1x), secada sobre el sulfato de magnesio y concentrada proporcionando 75% del aldehído crudo que fue utilizado sin purificación adicional.

Paso 10 Al aldehído de arriba (1eq) en THF (1.2M) se agregó el éster de metilo de ácido 4-aminometil-benzóico (1.2eq), triacetoxiborohidruro de sodio (1.5eq) y el ácido acético (glacial, 1,5eq). La reacción fue agitada durante la noche y luego estimulada con la adición de bicarbonato de sodio saturado y el acetato de etilo, las capas fueron separadas, la capa acuosa extraída con diclorometano (2x), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con saluera (1x), secadas sobre el sulfato de magnesio y concentradas y purificadas vía la cromatografía proporcionando 37% del producto deseado..

Paso 11: El éster obtenido fue hidrolizado mezclando con 1N de NaOH (5eq) en THF (0.07M) y suficiente MeOH para producir una solución transparente. La reacción fue monitoreada por el TLC (10% MeOH-CH2Cl2) para hacer desaparecer el material inicial. La mezcla fue agitada en la temperatura de ambiente durante 72 horas. La mezcla fue concentrada, diluida con agua y la fase orgánica fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y concentrada proporcionando el producto deseado con el rendimiento de 83%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{36}ClN_3O_4S$ -H]: 676.20397; hallado 676.20397.

Ejemplo 135

Ácido 4-{[2-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzóico

Paso 1: El 2-(5-cloro-1H-indol-2-il)etanol (1eq) fue agregado a la solución (bajo N2) que contenía tert-butildifenilclorosilano (1.2eq), imidazol (2.5 eq) y DMF (1.8M). La reacción fue agitada durante la noche. Fue templada con NaHCO3(ac) y extraída con una mezcla de Et2O/EtOAc. La capa orgánica fue lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Purificada con la columna de gel de sílice y 1:4 hexano/CH2Cl2 como eluente. Se obtuvo 2-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol (aceite amarillo) con el rendimiento de 98%.

Paso 2: Se agregó el metil 4-[(2-oxoetil)sulfanil]benzoato (3.7eq) a la solución que contenía 2-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol (1eq), TFA (3eq) y 1,2-dicloroetano (0.1M) en 0 °C bajo N2. Luego Et3SiH (12 eq) fue agregado y se permitió que la temperatura de la reacción volviera a la temperatura de ambiente y fue agitada durante la noche. La reacción fue templada con NaHCO3(ac) y extraída con EtOAc y lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con la columna de gel de sílice y 1:5 EtOAc /hexano como eluente. Se obtuvo metil 4-({2-[2-(2-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-

il]etil}sulfanil)benzoato con el rendimiento de 79% en forma de un sólido amarillo.

Paso 3: Se agregó el metil 4-({2-[2-(2-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfanil)benzoato (1eq) a la suspensión de NaH (1.1eq) en DMF (0.37M) en 0 °C bajo N2. después de 30 minutos se agregó Ph2CHBr (1.8 eq) y la reacción fue calentada hasta la temperatura de ambiente. Después de 3 horas la reacción fue templada con NH4Cl(ac) y extraída con EtOAc /Et2O y lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada la columna de gel de sílice y 1:5 EtOAc /hexano. Se obtuvo el metil 3-[4-({2-[1-benzhidril-2-(2-{[tert-butil(difenil)silil] oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfanil)fenil]benzoato (goma amarila) con el rendimiento de 65%.

Paso 4: Se agregó NMO (4eq) a la solución/suspensión que contenía el metil 3-[4-({2-[1-benzhidril-2-(2-{[tert-butil(difenil)silil] oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfanil)fenil]benzoato (1eq), ACN (0.1M) y los cedazos moleculares (1g/mmol de benzoato) bajo N2. Después de 10 minutos se agregó TPAP (0.12eq) y la mezcla fue calentada hasta 40 °C . Después de 1.5 horas la reacción fue enfriada y filtrada y el filtrado fue recolectado. Fue purificado con la columna de gel de sílice y 1:5 EtOAc /hexano. Se obtuvo el metil 3-[4-({2-[1-benzhidril-2-(2-{[tert-butil(difenil)silil]

oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]benzoato (sólido blanco) con el rendimiento de 71%.

Paso 5: El fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF) (1.2 eq) fue agregado a una solución del metil 3-[4-({2-[1-benzhidril-2-(2-{[tert-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]benzoato (1eq) y THF (0.1M) en 0 °C bajo N2. La reacción fue calentada hasta la temperatura de ambiente y después de una hora fue templada con NH4Cl(ac). Fue extraída con EtOAc y lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con la columna de gel de sílice y 1:9 EtOAc /CH2Cl2. Se obtuvo el metil 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]benzoato (sólido blanco) con el rendimiento de 86%.

Paso 6: CH3SO2Cl (2 eq) y Et3N (2.5eq) fueron agregados a una solución del metil 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]benzoato (1eq) en CH2Cl2 (0.02 M) en 0 °C bajo N2. Después de 1 hora la reacción fue calentada hasta la temperatura de ambiente. Después de una hora más se agregó agua y se extrajo con CH2Cl2 y la reacción fue lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. El solvente fue retirado para obtener el metil 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}

fenil)benzoato (sólido de color amarillo claro) con el rendimiento de 99%.

Paso 7: El metil 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil} fenil)benzoato (1eq), azido de sodio (5 eq) y DMF (0.05M) feuron colocados juntos bajo N2 y calentados hasta la temperatura de 60 °C. Después de una hora la reacción fue enfriada y se agregó el agua. La reacción fue extraída con EtOAc /Et2O y lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. El solvente fue retirado para obtener el metil 3-[4-({2-[2-(2-azidoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il])etil}sulfonil)fenil]benzoato (sólido de color amarillo claro) con el rendimiento de 99%.

Paso 8: El metil 3-[4-({2-[2-(2-azidoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il])etil}sulfonil) fenil]benzoato (1eq), PPh3 (2eq) y THF (0.1M) fueron colocados juntos bajo N2 y agitados durante la noche. Se agregó el agua (1mL/1 mmol de benzoato) y la reacción fue nuevamente agitada durante la noche. La solución fue concentrada y purificada con la columna de gel de sílice y 3:1 de EtOAc /hexano seguido por 5% de MeOH en CH2Cl2. Se obtuvo el metil 3-[4-({2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il])etil}sulfonil)fenil]benzoato (sólido de color amarillo claro) con el rendimiento de 99%.

Paso 9: Se agregó el cloruro de sulfonilo de alfa-tolueno (2eq) a una mezcla de metil 3-[4-({2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il])etil}sulfonil)fenil]benzoato (1eq), CH_2Cl_2 (0.08M), agua (1mL/1mL CH_2Cl_2), y Na_2CO_3 (2.5 eq). Después de dos horas la capa orgánica fue recuperada y lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con la placa preparatoria de gel de sílice y 3% de MeOH en CH_2Cl_2. Se obtuvo metil 4-{[2-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzoato con el rendimiento de 94%.

Paso 10: El metil 4-{[2-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzoato (1eq). THF (0.1M) (1mL/1mL de THF) y NaOH (1N) (11eq) fueron agitados juntos durante la noche. Los solventes fueron retirados y el residuo obtenido fue absorbido en agua. La solución fue acidificada con 1N de HCl y se recolectó el precipitado por medio de filtración. Se obtuvo el ácido 4-{[2-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzóico (sólido blancuzco) con el rendimiento de 92%.

HRMS calculado para $[C_{39}H_{35}ClN_2O_6S_2 - H]$: 725.15523; hallado 725.15437.

Ejempl 136

Ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzóico

Paso 1: El cloruro de (2-clorobencil)sulfonil (3.4eq) fue agregado a una mezcla de metil 3-[4-({2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il])etil}sulfonil)fenil]benzoato (Ejemplo 135, paso 8, 1 eq), CH2Cl2 (0.08M), agua (1mL/1mL de CH2Cl2), y Na2CO3 (2.5eq). Después de dos horas se agregó más cloruro de (2-clorobencil)sulfonilo (3.4eq). Después de 1.5 horas la capa orgánica fue recuperada y lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con la placa preparatoria de gel de sílice y 3% de MaOH en CH2Cl2. Se obtuvo el metil 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il])etil}sulfonil)fenil]benzoato (goma anaranjada) con el rendimiento de 40%.

Paso 2: El metil 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il])etil}sulfonil)fenil]benzoato (1eq), THF (0.1M), MaOH (1mL/1mL THF), y NaOH fueron agitados juntos durante la noche. Los solventes fueron retirados y el residuo obtenido fue absorbido en agua. La solución acidificada con HCl y se recolectó el precipitado obtenido por medio de la filtración. Se obtuvo el ácido 4-({2-[1-

benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorobencil)-sulfonil] amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzóico con el rendimiento de 80%.

HRMS calculado para $[C_{39}H_{34}Cl_2N_2O_6S_2 - H]$: 761.13081; hallado 761.13146.

Ejemplo 137

Ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-difluorobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzóico

Paso 1: El cloruro de (2,6-difluorobencil)sulfonil (3.4eq) fue agregado a una mezcla de metil 3-[4-({2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il])etil}sulfonil)fenil]benzoato (Ejemplo 135, paso 8, 1 eq), CH2Cl2 (0.08M), agua (1mL/1mL de CH2Cl2), y Na2CO3 (2.5eq). Después de 2 horas la capa orgánica fue recuperada y lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con la placa preparatoria de gel de sílice y 3% de MaOH en CH2Cl2. Se obtuvo el metil 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-difluorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il])etil}sulfonil)benzoato (sólido blancuzco) con el rendimiento de 87%.

Paso 2: El metil 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-difluorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il])etil}sulfonil)benzoato (1eq), THF (0.1M), MaOH (1mL/1mL THF), y NaOH (1N) (11eq) fueron agitados juntos

durante la noche. Los solventes fueron retirados y el residuo obtenido fue absorbido en agua. La solución acidificada con 1N HCl y se recolectó el precipitado obtenido por medio de la filtración. Se obtuvo el ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-difluorobencil)-sulfonil] amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil) benzóico (sólido blanco-amarillo) con el rendimiento de 96%.

HRMS calculado para $[C_{39}H_{33}ClF_2N_2O_6S_2 - H]$: 761.13638; hallado 761.13565.

Ejemplo 138

Ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-fluorobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzóico

Paso 1: El cloruro de (2-fluorobencil)sulfonil (3.4eq) fue agregado a una mezcla de metil 3-[4-({2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il])etil}sulfonil)fenil]benzoato (Ejemplo 135, paso 8, 1 eq), CH2Cl2 (0.08M), agua (1mL/1mL de CH2Cl2), y Na2CO3 (2.5eq). Después de 2 horas la capa orgánica fue recuperada y lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con la placa preparatoria de gel de sílice y 3% de MaOH en CH2Cl2. Se obtuvo el metil 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-fluorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-

il])etil}sulfonil)benzoato (sólido blancuzco) con el rendimiento de 82%.

Paso 2: El metil 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-fluorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il])etil}sulfonil)benzoato (1eq), THF (0.1M), MaOH (1mL/1mL THF), y NaOH 1N (11eq) fueron agitados juntos durante la noche. Los solventes fueron retirados y el residuo obtenido fue absorbido en agua. La solución acidificada con 1N HCl y se recolectó el precipitado obtenido por medio de la filtración. Se obtuvo el ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-fluorobencil)-sulfonil] amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzóico (sólido blancuzco) con el rendimiento de 99%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{34}ClFN_2O_6S_2$ -H]: 743.1458; hallado 743.14511.

Ejemplo 139

Ácido 4-(2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-pirrolidin-1-il)etanosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: El compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del ejemplo 87 Paso 1 pirrolidina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 87 Paso 2 con el rendimiento de 92% sin la purificación de columna.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1

excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento total de 92%. HRMS calculado para [$C_{38}H_{40}ClN_3O_5S$ -H]: 684.23044; hallado 684.23009.

Ejemplo 140

Ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzóico

Paso 1: El cloruro de (3,4-diclorobencil)sulfonil (2.1eq) fue agregado a una mezcla de metil 3-[4-({2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il])etil}sulfonil)fenil]benzoato (Ejemplo 135, paso 8, 1 eq), CH2Cl2 (0.08M), agua (1mL/1mL de CH2Cl2), y Na2CO3 (2.5eq). Después de 1 horas la capa orgánica fue recuperada y lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con la placa preparatoria de gel de sílice y 3% de MaOH en CH2Cl2. Se obtuvo el metil 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzoato (sólido blanco) con el rendimiento de 87%.

Paso 2: El metil 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzoato (1eq), THF (0.1M), MaOH (1mL/1mL THF), y NaOH 1N (11eq) fueron agitados juntos durante la noche. Los solventes fueron retirados y el

residuo obtenido fue absorbido en agua. La solución acidificada con 1N HCl y se recolectó el precipitado obtenido por medio de la filtración. Se obtuvo el ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil) benzóico (sólido blancuzco) con el rendimiento de 93%. HRMS calculado para [$C_{36}H_{33}Cl_3N_2O_6S_2$ -H]: 793.07728; hallado 793.07629.

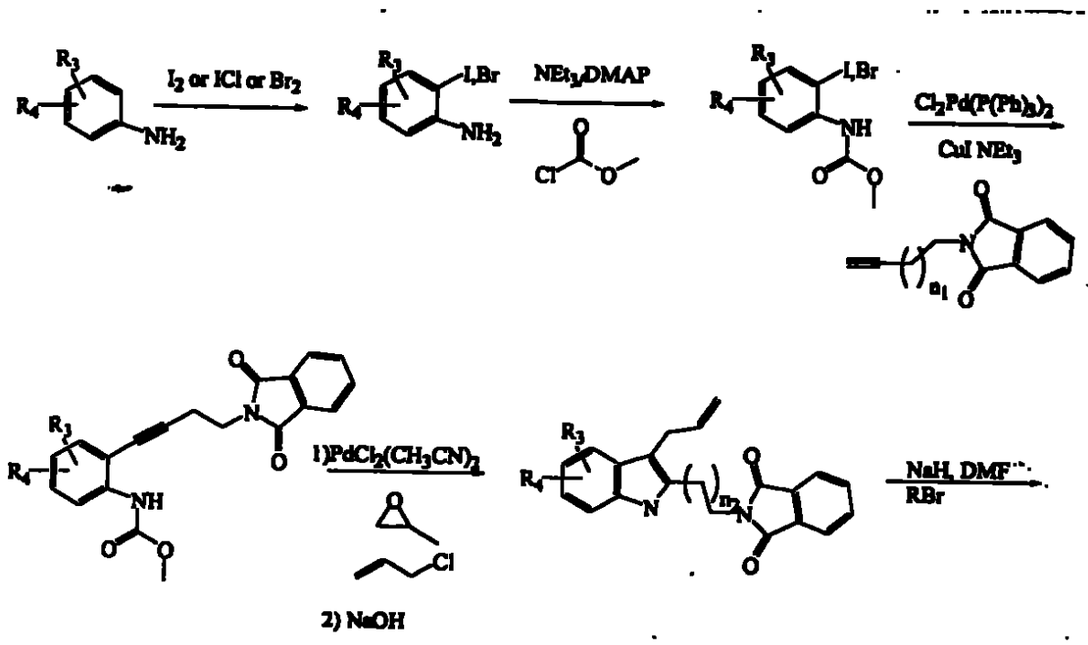
Ejemplo 141

Ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-dimetilbencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzóico

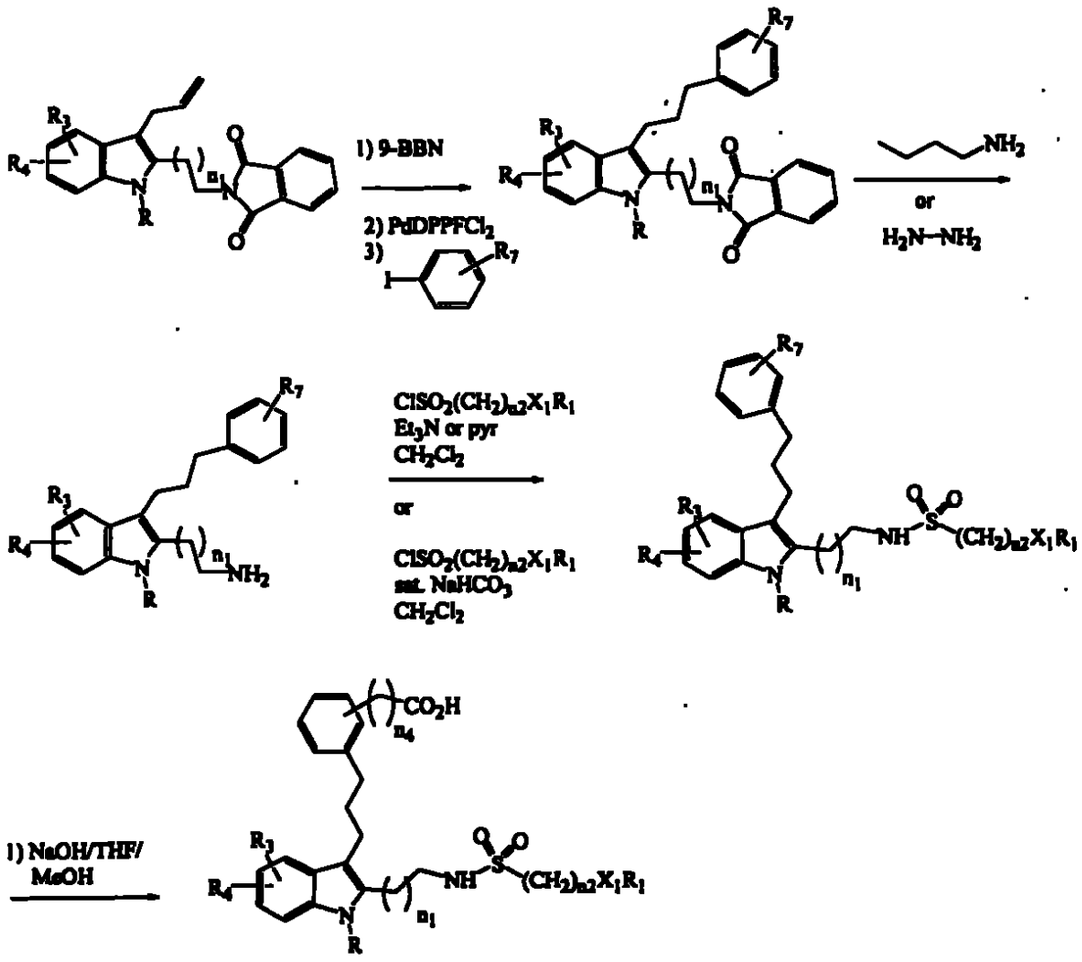
Paso 1: El cloruro de (2,6-metilbencil)sulfonil (3.0eq Ejemplo 52, paso 1) fue agregado a una mezcla de metil 3-[4-({2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il])etil}sulfonil)fenil]benzoato (Ejemplo 135, paso 8, 1 eq), CH2Cl2 (0.08M), agua (1mL/1mL de CH2Cl2), y Na2CO3 (2.5eq). Después de 2 horas la capa orgánica fue recuperada y lavada con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con la placa preparatoria de gel de sílice y 3% de MaOH en CH2Cl2. Se obtuvo el metil 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-dimetilbencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzoato (sólido marrón claro) con el rendimiento de 81%.

Paso 2: El metil 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-dimetilbencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzoato (1eq), THF (0.1M), MaOH (1mL/1mL THF), y NaOH 1N (11eq) fueron agitados juntos durante la noche. Los solventes fueron retirados y el residuo obtenido fue absorbido en agua. La solución acidificada con 1N HCl y se recolectó el precipitado obtenido por medio de la filtración. Se obtuvo el ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-dimetilbencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil) benzóico (sólido blanco) con el rendimiento de 99%.
HRMS calculado para $[C_{41}H_{39}ClN_2O_6S_2 + H]$: 753.18653; hallado 753.18597.

Método J



260

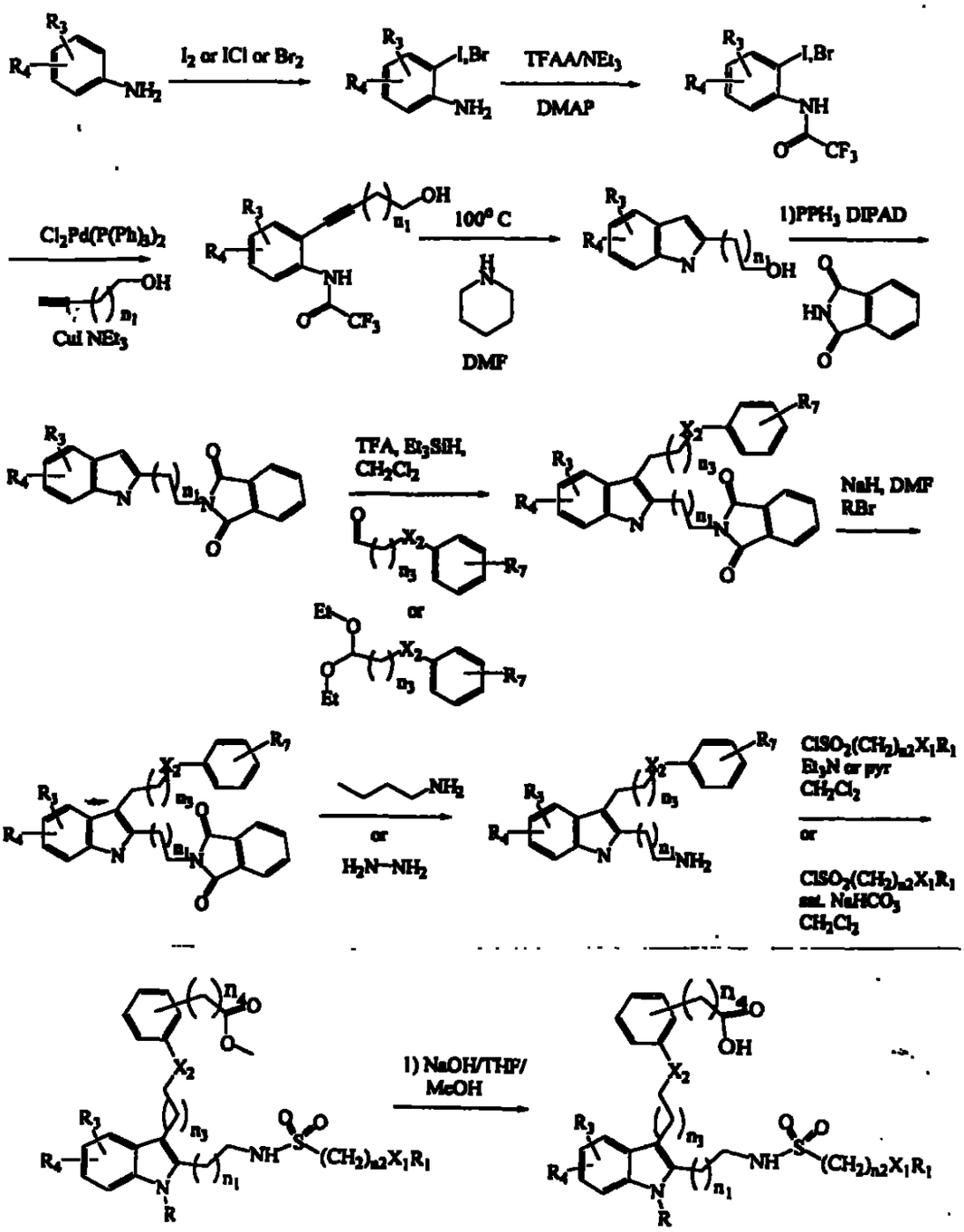


El Método J proporciona un esquema de reacción alternativa de un sub-conjunto de compuestos contenidos en este documento. Una anilina apropiadamente sustituida es halogenada utilizando ICI, I2, o Br2 y luego la amina es protegida como un carbamato, utilizando por ejemplo trietilamina y un cloroformato. Este haluro de arilo es acoplado a un alquino apropiadamente funcionalizado bajo la reacción de Pd y el catálisis de cobre en la presencia de una base como por ejemplo trietilamina. El

2 CH

producto obtenido podría ser ciclizado utilizando la catálisis de Pd en la presencia de un cloruro de alilo y un óxido de etileno sustituido. El nitrógeno de indol luego puede ser alquilado por medio del tratamiento con una base fuerte como por ejemplo bis(trimetilsilil)amida de sodio, n- BuLi, hidruro de sodio o hidruro de potasio en un solvente como por ejemplo DMF, DMSO o THF seguido por la exposición a un haluro apropiado. El indol de alilo podría ser luego tratado con 9-BBN y luego un catalizador de paladio seguido con un arilo o yoduro de vinilo para efectuar una reacción de acoplamiento de Suzuki. El producto intermedio obtenido podría ser desprotegido utilizando una hidracina o una amina de alquilo proporcionando una amina primaria. Esta amina podría ser tratada con un cloruro de sulfonilo necesario bajo las condiciones bifásicas, el bicarbonato de sodio acuoso/diclorometano, o en un solvente orgánico con la adición de una base de amina orgánica impedida. La hidrólisis final fue realizada bajo las condiciones básicas con el hidróxido de sodio en agua y metanol y THF en la temperatura de ambiente o en temperatura elevada. Alternativamente, puede ser divididas por medio del tratamiento con el tiometóxido de sodio en un solvente como por ejemplo THF o DMF en temperaturas elevadas (50 °C - 100 °C).

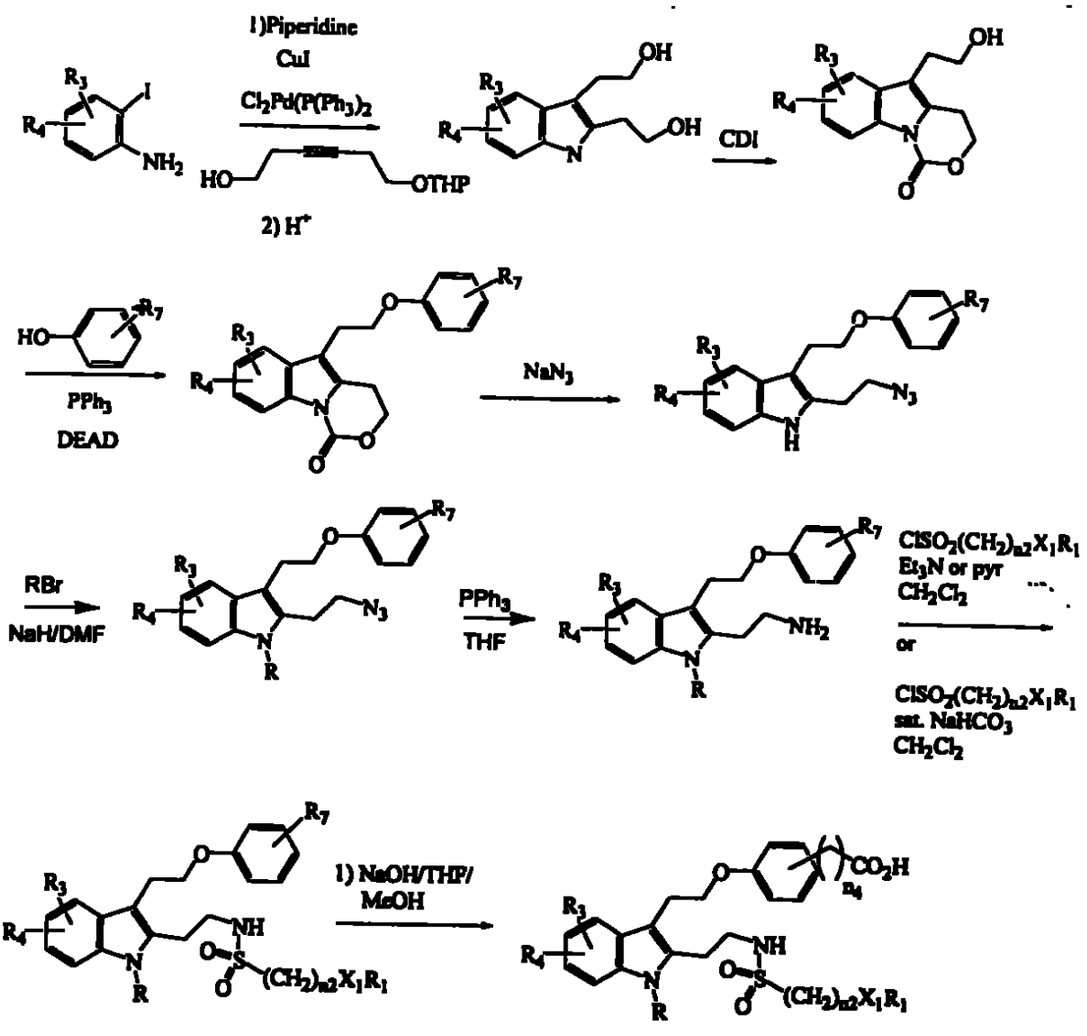
Método K


I2 or ICl or Br2
TFAA/NEt3
DMAP
Cl2Pd(P(Ph3)2
CuI NEt3
100° C
DMF
1)PPH3 DIPAD
TFA, Et3SiH,
CH2Cl2
or
NaH, DMF
RBr
or
H2N—NH2
ClSO2(CH2)n2X1R1
Et3N or pyr
CH2Cl2
or
ClSO2(CH2)n2X1R1
sat. NaHCO3
CH2Cl2
1) NaOH/THF/
MeOH

El Método K es un método alternativo para preparar los compuestos de este invento. Una anilina apropiadamente sustituida es halogenada utilizando ICl, I2 o Br2 y luego la amina es protegida como un carbamato o amida, utilizando por ejemplo trietilamina de anhídrido trifluoroacético y dimetilamino piridina. Este producto intermedio es posteriormente reaccionado con un alquino apropiadamente funcionalizado bajo los catalizadores de paladio y cobre en la presencia de una base. El alquino de arilo obtenido es ciclizado hasta el indol por medio del calentamiento con una amina como por ejemplo piperidina. Las condiciones de la reacción Mitsunobu estándar, una fosfina, un azodicarboxilato y ftalamida son utilizados para generar la amina protegida. El indol puede ser alquilado en la posición C3 (átomos de carbono de la posición 3 del indol) con aldehídos o los acetales correspondientes en la presencia de un ácido Lewis o Bronsted como por ejemplo eterato de trifluoruro de boro o el ácido trifluoroacético. El nitrógeno de indol puede ser entonces alquilado por medio del tratamiento con una base fuerte como por ejemplo bis(trimetilsilil)amida de sodio, n-BuLi, hidruro de sodio o hidruro de potasio en un solvente como por ejemplo DMF, DMSO o THF seguido por la exposición a un haluro apropiado. El producto intermedio obtenido podría ser desprotegido utilizando una hidrazina o una amina de alquilo proporcionando la

amina primaria. Esta amina podría ser tratada con el cloruro de sulfonilo necesario bajo las condiciones bifásicas, bicarbonato de sodio acuoso/diclorometano o en un solvente orgánico con la adición de una base de amina orgánica impedida. La hidrólisis final fue realizada bajo las condiciones básicas con el hidróxido de sodio en agua y metanol y THF en la temperatura de ambiente o en temperatura elevada. Alternativamente, puede ser divididas por medio del tratamiento con el tiometóxido de sodio en un solvente como por ejemplo THF o DMF en temperaturas elevadas (50 °C - 100 °C).

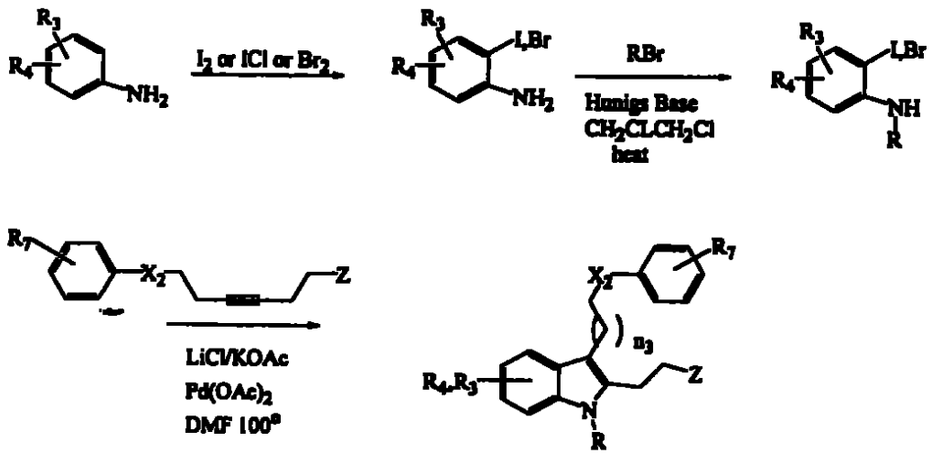
Método L



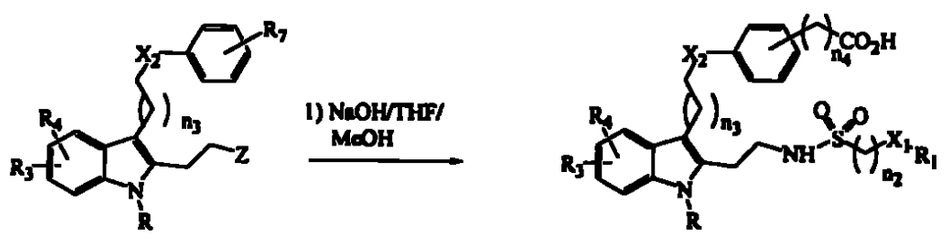
El Método L proporciona otro método alternativo para preparar los compuestos de este invento. Una anilina de halo apropiadamente sustituida, ver los métodos J y K, y un alcanol o un alquinol mono-protegido, por ejemplo la protección THP, son reaccionados en la presencia de una base, cobre y el catálisis de paladio, seguido por la desprotección bajo las condiciones ácidas si un substrato mono-protegido es utilizado, proporcionó el diol de indol simétrico. Se deshace la simetría de diol por medio del tratamiento con el diimidazol de carbonilo en un solvente apropiado y luego el alcohol primario fue sustituido bajo las condiciones de la reacción Mitsunobu estándar, una fosfina, un azodicarboxilato y un alcohol son utilizados para generar el éter necesario. El carbamato podría ser abierto por medio de la reacción con el azido de sodio proporcionando en azido de alquilo. El nitrógeno de indol puede ser entonces alquilado por medio del tratamiento con una base fuerte como por ejemplo bis(trimetilsilil)amida de sodio, n-BuLi, hidruro de sodio o hidruro de potasio en un solvente como por ejemplo DMF, DMSO o THF seguido por la exposición a un haluro apropiado. El tratamiento con fosfina de trifenilo un THF húmedo proporcionó la amina de alquilodeseada. Esta amina podría ser tratada posteriormente con el cloruro de sulfonilo necesario bajo las condiciones bifásicas, el bicarbonato de sodio

acuoso/diclorometano, o en un solvente orgánico con la adición de una base de amina orgánica impedida. La hidrólisis final fue realizada bajo las condiciones básicas con el hidróxido de sodio en agua y metanol y THF en la temperatura de ambiente o en temperatura elevada. Alternativamente, puede ser divididas por medio del tratamiento con el tiometóxido de sodio en un solvente como por ejemplo THF o DMF en temperaturas elevadas (50 °C - 100 °C).

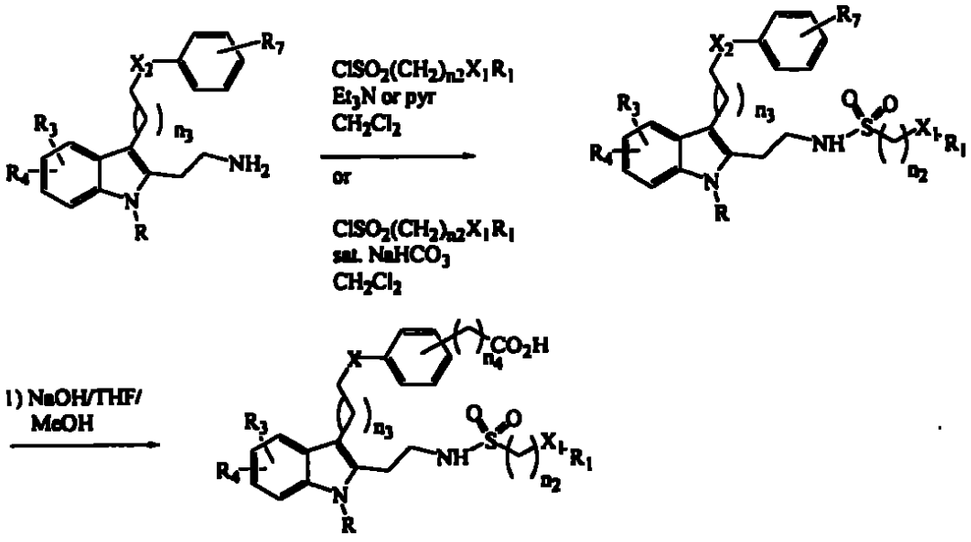
Método M



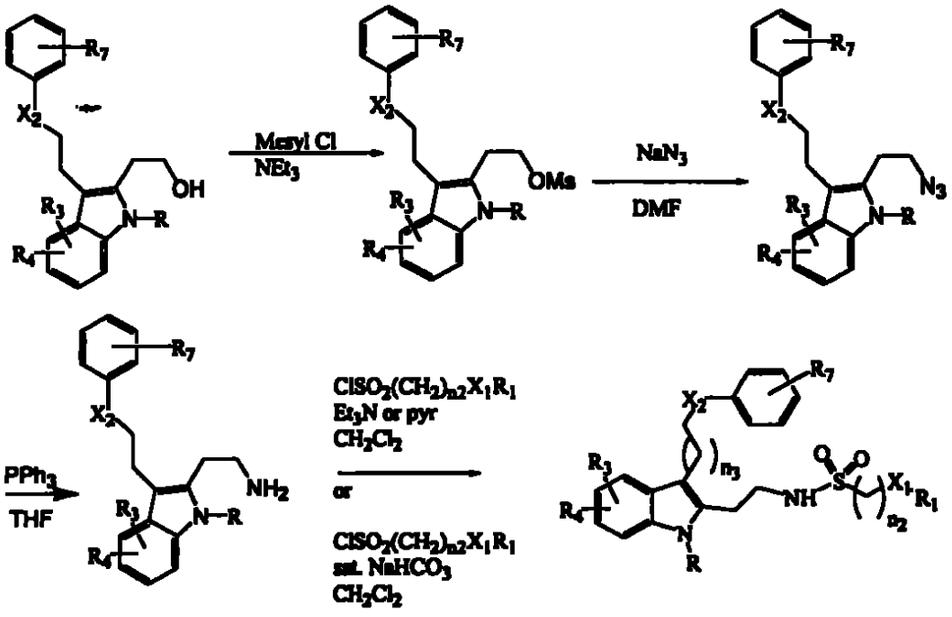
When Z= $NHSO_2X_1R_1$

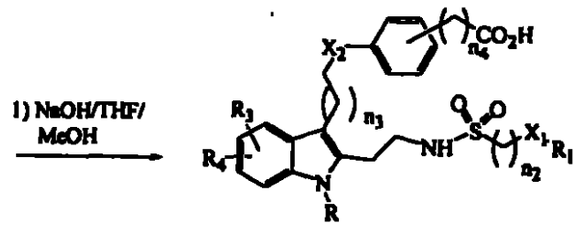


Cuando Z= NH_2



Cuando Z= OH





El método M proporciona una estrategia adicional para proporcionar los compuestos de este invento. Una anilina apropiadamente sustituida es halogenada utilizando ICl, I2 o Br2 y luego la amina puede ser alquilada utilizando una base orgánica y un haluro. La amina de alquilo formada de esta manera es luego reaccionada bajo las condiciones catalizadas con paladio en la presencia de una fuente de cloruro, una base y con o sin una fosfina y el alquino necesario proporcionando el indol. Cuando Z en al alquino es NHSO2(CH2)n2X1R1 la síntesis es terminada por medio del hidrólisis bajo las condiciones básicas con el hidróxido de sodio en agua y metanol y THF en la temperatura de ambiente o en temperatura elevada. Alternativamente, puede ser divididas por medio del tratamiento con el tiometóxido de sodio en un solvente como por ejemplo THF o DMF en temperaturas elevadas (50 °C - 100 °C).

Cuando Z=NH2

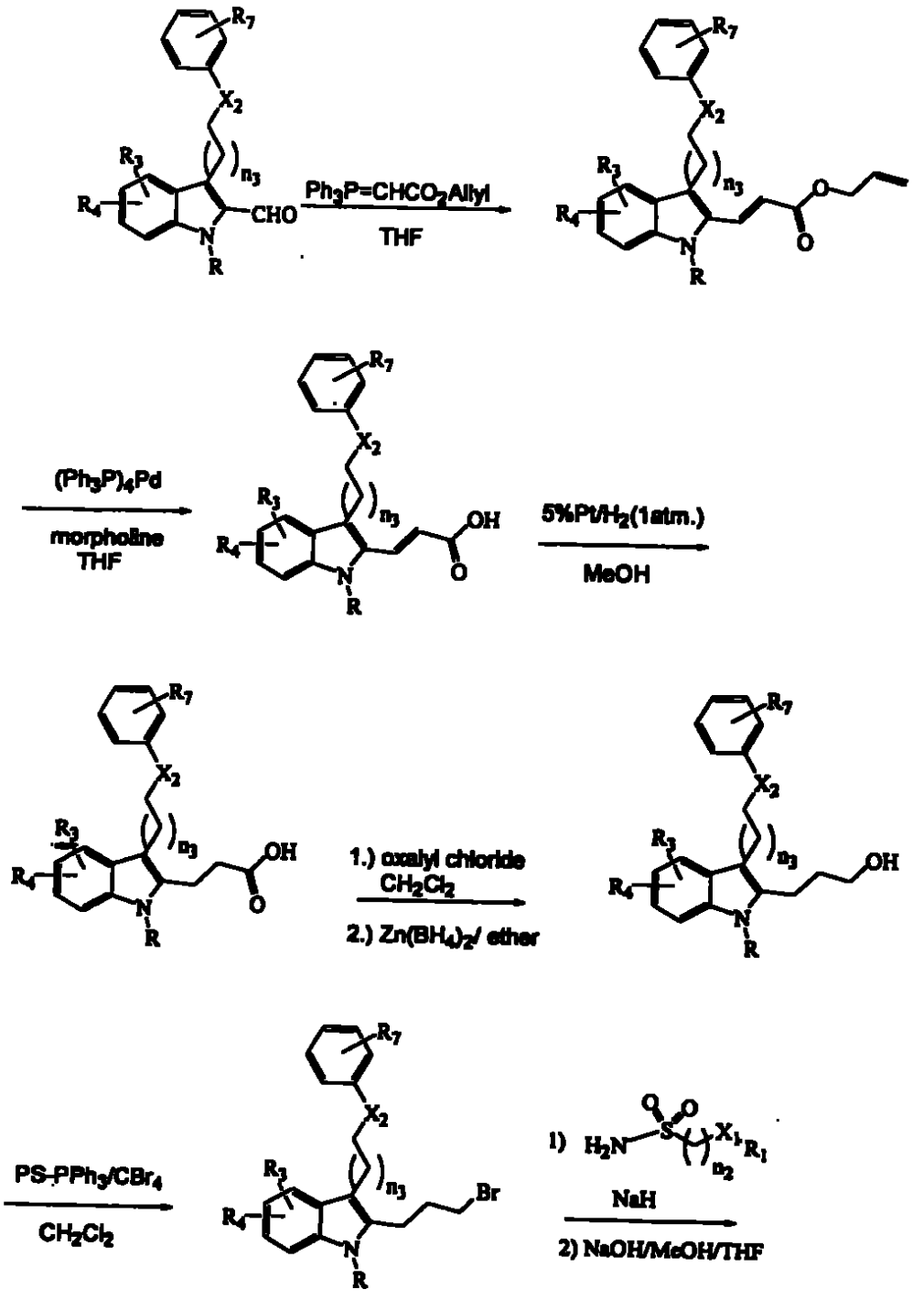
El indol obtenido puede ser tratado con el cloruro de sulfonilo necesario bajo las condiciones bifásicas,

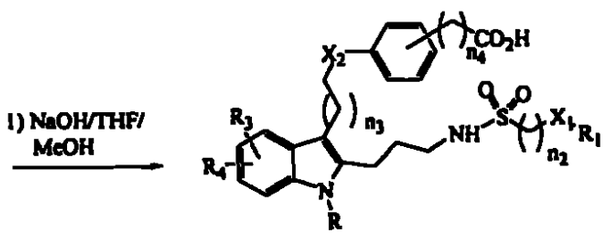
el bicarbonato de sodio acuoso/diclorometano, o en un solvente orgánico con la adición de una base de amina orgánica impedida. La hidrólisis final fue realizada bajo las condiciones básicas con el hidróxido de sodio en agua y metanol y THF en la temperatura de ambiente o en temperatura elevada. Alternativamente, puede ser divididas por medio del tratamiento con el tiometóxido de sodio en un solvente como por ejemplo THF o DMF en temperaturas elevadas (50 °C - 100 °C).

Cuando Z=OH

El alcohol obtenido podría ser convertido en un haluro o mesilato, por ejemplo utilizando el cloruro de sulfonilo de metano y una base orgánica la cual podría ser posteriormente desplazada por el azido de sodio en DMF. El azido de alquilo obtenido podría ser reducido bajo la acción de la fosfina de trifenilo en el THF húmedo. La amina podría ser sulfonilatada por medio dela acción de un cloruro de sulfonilo bajo las condiciones bifásicas de Schott y Baumman, Bicarbonato Aq. Y diclorometano, o bajo las condiciones anhidras que consisten de diclorometano y una base orgánica como por ejemplo una base de Hunigs. El producto intermedio obtenido fue hidrolizado utilizando una base, NaOH, KOH, LiOH y u na mezcla de solventes incluyendo un solvente alcohólico, agua y tetrahidrofuran.

Método N


R7
X2
n3
R3
R4
CHO
N
R
Ph3P=CHCO2Allyl
THF
O
(Ph3P)4Pd
morpholine
THF
OH
5%Pt/H2(1atm.)
MeOH
1.) oxalyl chloride
CH2Cl2
2.) Zn(BH4)2/ ether
PS-PPh3/CBr4
CH2Cl2
Br
1) H2N
S
X1
R1
n2
NaH
2) NaOH/MeOH/THF



El Método N proporciona una estrategia adicional para obtener un sub-conjunto de compuestos de este invento. El indol de 2-formilo funcionalizado con C3 (verl el método A) fue reaccionado bajo Wittig, u otras condiciones organo-metálicas para generar un éster de alquenoato. Este éster podría ser convertido en el ácido por medio del tratamiento con Pd y el ácido no saturado obtenido fue reducido vía hidrogenación. El ácido a de alquilo fue activado por medio la conversión al cloruro de ácido bajo la acción del cloruro de oxalilo o el fluoruro de ácido vía el fluoruro cianúrico, y luego tratado con un agente reductor de borohidruro apropiado para generar el alcohol. El alcohol fue convertido en el bromuro utilizando la fosfina de trifenilo y carbontetrabromuro y luego desplazado por el anión de la sulfonamida, generada por medio del tratamientol de la sulfonamida primaria con una base fuerte, como por ejemplo NaH, n-BuLi, etc., proporcionando la sulfonamida secundaria deseada. El producto intermedio de éster obtenido fue hidrolizado utilizando una base, NaOH, KOH,

LiOH y una mezcla de solventes incluyendo un solvente alcohólico, agua y tetrahidrofuran.

Ejemplo 142

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{3-[(bencilsulfonil)amin] propil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: 5.0g de éster de metilo de ácido 4[2-(1-benzihidril-2-formil-1H-indol-3-il)-etoxi]benzóico, paso 4, Ejemplo 1, (.0092M, 1.0 eq) y 5.0 g de acetato de alil(trifenilfosforanilideno (.0139M, 1.5eq) fueron disueltos en 250 mL de tetrahidrofuran en la temperatura de ambiente. La solución de color amarillo pálido fue agitada durante un hora. TLC indicó una nueva mancha en □Rf de +0.5 en 1:1 hexanos/acetato de etilo y cero cantidad de indol inicial. La reacción feu vertida en 500 mL de acetato de etilo y lavada con agua (2x125mL) y saluera (2x125mL). La capa orgánica fue secada sobre el sulfato de magnesio y filtrada. El filtrado fue evaporado hasta obtener un aceite amarillo que fue disuelto en 50 ML 1:1 hexanos/acetato de etilo y filtrado a través de un tapón de gel de sílice para eliminar el material de base. Esto arrojó 5.23g del éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-aliloxicerbonil-vinil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico en forma de aceite amarillo con el rendimiento de 91%.

Paso 2: El éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-aliloxicarbonil-vinil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (0.098M, 1eq) y 1.12 g de paladio de tetrakis(trifenilfosfina) (0) (.001M, 0.1 eq) fueron agregados a 75 mL de THF. A la reacción se agregó 8.60 ml de morfolina (0.098M 1eq) con un gotero, durante 20 minutos. Después de terminar la adición la reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante 4 horas. La reacción fue vertida en 250 mL de acetato de etilo y la solución orgánica fue extraída con 1N NaOH 82x75mL). Las capas acuosas fueron combinadas y acidificadas con 1N HCl, la solución ácida fue extraída con el acetato de etilo /3x75mL). Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con saluera (1x50 mL), secadas sobre el sulfato de magnesio, filtradas y evaporadas proporcionando el éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-(2-carboxi-vinil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico en forma de un aceite amarillo. (5.40 g, con el rendimiento de 97%).

Paso 3: 400 mg del éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-(2-carboxi-vinil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (.0007M, 1eq) fue disuelto en 15 mL de metanol. A la solución se agregó 80 mg de 5% de platino sobre el carbono activado como una lechada en 5 mL de metanol. La suspensión fue colocada bajo una atmósfera de hidrógeno vía un globo y agitada durante 24 horas en la temperatura de ambiente. El hidrógeno fue

evacuado y se agregó otros 80 mg de 5% de platino sobre el carbono activado como una lechada en 5 mL de metanol y la reacción fue nuevamente colocada bajo una atmósfera de hidrógeno vía un globo y agitada durante otras 24 horas en la temperatura de ambiente. La reacción fue monitoreada vía NMR y en este punto se indicó la conversión completa. La reacción fue filtrada a través de celita y el producto filtrado fue evaporado proporcionando el éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-(2-carboxi-etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico en forma de un material sólido de color amarillo-verde (320 mg, con el rendimiento de 79%).

Paso 4: 100 mg del éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-(2-carboxi-etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (.0002M), 1 eq) fue disuelto en 1.0ml de cloruro de metileno anhidro. A la solución se agregó 33.5 mg de cloruro de oxalilo (.0003M, 1.5eq) y la reacción fue agitada durante 1 hora en la temperatura de ambiente. La reacción fue posteriormente evaporada hasta el estado seco y el residuo fue disuelto en 1.0 mL de éter de etilo anhidro al cual se agregó .027mL de TMEDA. A esta solución se agregó 0.35 mL de la solución de borohidruro de cinc en éter preparado de acuerdo con el método de la literatura de (Tet. Lett. Vol. 22, p. 4723, 1981). La reacción fue agitada durante 15 minutos en la temperatura de ambiente y templada con 1.0 mL de

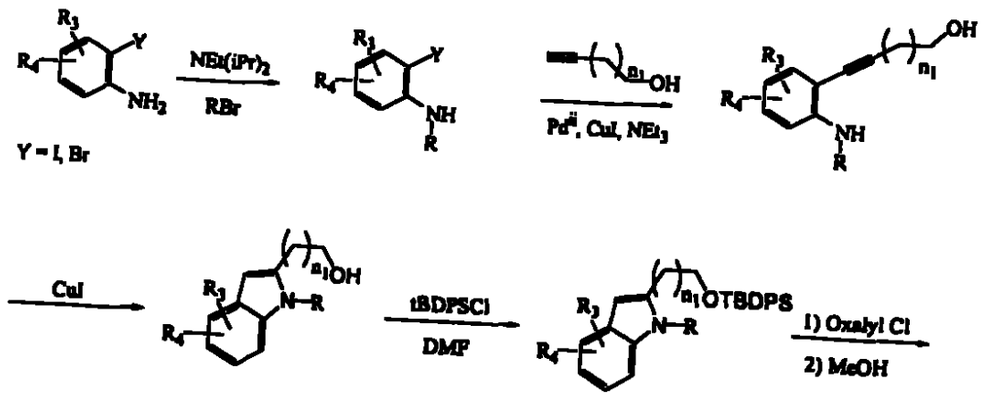
agua. La reacción fue diluida con 10 mL de éter de etilo y la capa de agua fue separada, la capa orgánica fue se secada sobre el sulfato de magnesio, filtrada y evaporada hasta obtener un aceite transparente. El aceite fue cromatografiado con el acetato de etilo/hexanos (1:9) proporcionando el aislamiento del éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(3-hidroxi-propil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico en forma de una espuma blanca con el rendimiento de 83%, 81 mg.

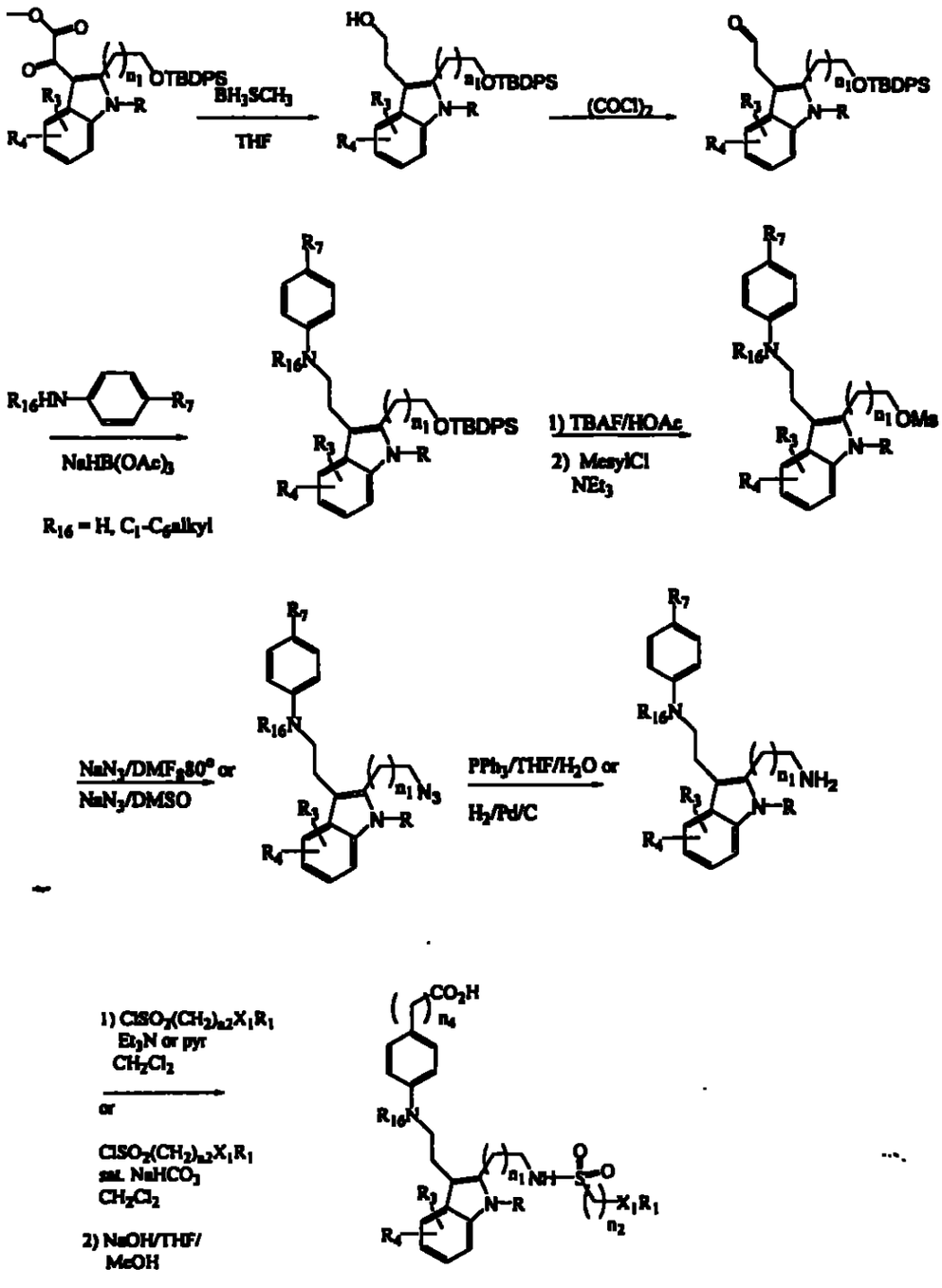
Paso 5: El éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(3-hidroxi-propil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (.0002M, 1.0 eq) fue disuelto en 2.0 mL de cloruro de metileno anhidro. A la solución de 116.0mg se agregó trifenilfosfina ligada al poliestireno (1.61 mmol/g, .0002M, 1 eq) seguido por 125.0mg de tetrabromuro de carbono (.0004M, 2 eq). La suspensión fue agitada durante 2 horas en la temperatura de ambiente y en este punto la reacción fue filtrada y el producto de la filtración fue evaporado hasta obtener un aceite anaranjado. El aceite fue purificado vía la cromatografía de columna con el acetato de etilo/hexanos (2:98) proporcionando 100 mg (86%) del éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-(3-bromo-propil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico del título en forma de una espuma amarilla.

Paso 6: 33.3 mg de sulfonamida de alfa-tolueno (.0002M, 1.2 eq) se disolvió en 0.5 mL de DMF y se agregó a una lechada de 8.0 mg de 60% de hidruro de sodio (.0002M, 1.2 eq) en 0.5 mL de DMF. La reacción fue agitada durante 30 minutos y en este punto se agregó 100 mg del éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-(3-bromo-propil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (.0002M, 1.0eq9 en 0.5 mL de DMF y la solución fue agitada durante una hora más. La reacción fue templada con agua (2x5 mL) y saluera (2x5mL), secada sobre el sulfato de magnesio y evaporada hasta obtener un aceite amarillo. El residuo fue purificado vía la cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos 5:95) proporcionando 20 mg (17%) del éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(3-fenilmetanosulfonil amino-propil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico en forma de un aceite transparente.

Paso 7: 20.0mg de indol del Ejemplo 66 (.00002, 1eq) fue hidrolizado como en el ejemplo 1 Paso 8 proporcionando el compuesto del título (13.0mg, 88% de rendimiento) m/z (M-1) 691.

Método O




BH3SCH3
THF
(COCl)2
OTBDPS
HO
O
R16HN
R7
NaHB(OAc)3
R16 = H, C1-C6alkyl
1) TBAF/HOAc
2) MesylCl
NEt3
OMs
NaN3/DMF,80° or
NaN3/DMSO
N3
PPh3/THF/H2O or
H2/Pd/C
NH2
1) ClSO2(CH2)n2X1R1
Et3N or pyr
CH2Cl2
or
ClSO2(CH2)n2X1R1
sat. NaHCO3
CH2Cl2
2) NaOH/THF/
MeOH
CO2H
NH
X1R1

La amina de halo apropiadamente sustituida es reaccionada con un haluro apropiado y una base de amina terciaria para proporcionar un sustrato alquilado con N para un acoplamiento Shonigishiru (con un alquinol en la presencia de Pd^{ii} y una base apropiada). El arilalquinol es ciclizado hasta el indol bajo la acción de un haluro de cobre y calor. El alcohol libre feu protegido con un grupo protector de sililo por medio de la reacción con un cloruro de sililo en la presencia de una base como por ejemplo imidazol. El indol fue posteriormente acilatado con C3 por medio de la reacción con un cloruro de ácido apropiado y el compuesto obtenido fue reducido con los agentes más reductores pero preferiblemente borano o un complejo de borano. El alcohol primario fue luego oxidado hasta un aldehído por medio de cualquier número de agentes oxidantes, incluyendo al cloruro de oxalilo/DMSO (condiones de Swern) o TPAP/NMO. Este aldehído fue sometido a las condiciones de reducción por aminación que incluyen un agente reductor de borohidruro y en algunos casos, un ácido "protice" y una amina primaria o secundaria. El éter de sililo fue luego desprotegido con una fuente de fluoruro incluyendo CsF, TBAF, HF, etc. Este alcohol libre fue convertido en un grupo saliente, haluro con CBr4 y una fosfina, o un éster de sulfonato con el cloruro de sulfonilo de metano y una amina terciaria. El alcohol activado es reaccionado con el azido de sodio en DMF o DMSO

proporcionando el azido deseado que a su vez fue reducido bajo las condiciones de Staudinger, fosfina y THF/H2O, o vía la hidrogenación utilizando el hidrógeno y un catalizador apropiado. El amina podría ser sulfonilatada por medio de la acción de un cloruro de sulfonilo bajo las condiciones bifásicas de Shcott y Baumman, Bocarbonato Aq. Y diclorometano, o bajo las condiciones anhidras de diclorometano y una base orgánica como por ejemplo la base de Hunigs. El producto intermedio obtenido fue hidrolizado utilizando una base, NaOH, KOH, LiOH y una mezcla de solventes incluyendo un solvente alcohólico, agua y tetrahidrofuran.

Los siguientes ejemplos 143-151 fueron sintetizados con el Método N.

Ejemplo 143

Ácido 4-{[2-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amin] etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]amino}benzóico

Paso 1: A una solución de 4-cloro-2-yodoanilina (16.5g, 65.1 mmol) en DMF (250 mL) en la temperatura de ambiente se agregó □-bromodifenilmetano (21.5g, 84.6 mmol) y ^{i}Pr2Net (23 mL, 130 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada hasta 45 °C durante la noche. Después de eliminar la parte volátil bajo presión reducida, el residuo fue disuelto en EtOAc, lavado con agua (3x) y saluera y secado sobre el MgSO4. la purificación en la cromatografía de columna sobre SiO2

(hexanos hasta 5% EtOAc/hexanos) proporcionó el producto deseado benzhidril-(4-cloro-2-yodo-fenil)-amina (26.1g, 97% de rendimiento) en forma de sólido amarillento.

Paso 2: Una mezcla de benzhidril-(4-cloro-2-yodo-fenil)-amina (6.1g, 62.2 mmol), PdCl2(PPh3) (1.90 g, 2.67 mmol), CuI (1.2g, 6.2 mmol), 3-butin-1-ol, y Et3N (120 mL) fue agitada en la temperatura de 45 °C durante 20 horas. El mezcla de reacción fue filtrada a través de celita y enjuagada con EtOAc. El filtrado fue concentrado, re-disuelto en EtOAc, lavado con agua (3x) y saluera y secado sobre el MgSO4. El 4-[2-(benzhidril-amino)-5-cloro-fenil]but-3-in-1-ol crudo (25.5g) fue utilizado en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 3: Una solución de 4-[2-(benzhidril-amino)-5-cloro-fenil]but-3-in-1-ol crudo (25.5g) y CuI (2.7 g, 14.1 mmol) en DMF (200 mL) fue calentado hasta 25 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de celita y enjuagada con EtOAc. El filtrado fue concentrado, re-disuelto en EtOAc, lavado con agua (3x) y saluera y secado sobre el MgSO4. la cromatografía de columna sobre el gel de sílice (30% EtOAc /hexanos) proporcionó el 2-(1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-2-il)-etanol deseado en forma de sólido amarillo (14.5g, 73% en los dos pasos).

Paso 4: A la solución de 2-(1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-2-il)-etanol (15.3 g, 42.3 mmol) en CH2Cl2 (190

mL) en 0 °C se agregó el imidazol 83.72 g, 55.0 mmol) y TBDPSCI 813.2 mL, 50.8 mmol). Después de la agitación en la misma temperatura durante 1.5 horas, la mezcla de reacción fue lavada con agua fría (3x) y saluera, y secada sobre el MgSO4. el éter de sililo crudo fue utilizado en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 5: A la solución del éter de sililo crudo en Et2O (200 mL) en 0 °C se agregó el cloruro de oxalilo (4.84 mL, 55.5 mmol) con un gotero. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura de ambiente y se continuó la agitación durante 4 horas antes de agregar Et3N (35 mL) y MeOH (10 mL). La mezcla fue lavada con agua y saluera y secada sobre el MgSO4. el éster de keto crudo fue utilizado en el siguiente paso.

Paso 6: El éster de keto en THF (300 mL) fue agregado a BH3Me2S (10 M, 36 mL) con un gotero enla temperatura de ambiente y la mezcla de reacción fue reflujada durante la noche. La mezcla fue enfriada hasta 0 °C antes de agregar NaOH (30%, 159 mL) y la agitación continuó durante 30 minutos. THF fue retirado bajo presión reducida y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc, lavada con agua y saluera y secada sobre el MgSO4. La purificación sobre al cromatografía de columna /15 hasta 20% EtOAc /hexanos) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido blanco (15.9 g, 24.7 mmol, 58% en los 3 pasos).

Paso 7: A una solución de cloruro de oxalilo (0.372 mL, 4.27 mmol) en CH2Cl2 810 mL) en -78 °C se agregó DMSO (0.661 mL, 9.31 mmol) con un gotero. La mezcla de reacción fue agitada en la misma temperatura durante 5 minutos antes de introducir la solución de 2-{1-benzhidril-2[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)etil]-5-cloro-1H-3-il}-etanol (2.50 g, 3.88 mmol) en CH2Cl2 (8mL). Después de agitar durante 40 minutos adicionales, se agregó iPr2Net (3.38 mL, 19.4 mmol) y la reacción fue templada con agua fría 85 mL) y extraída con CH2Cl2. La capa orgánica fue secada sobre el MgSO4 y evaporada. El {1-benzhidril-2[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)etil]-5-cloro-1H-3-il}-acetaldehído crudo fue utilizado directamente en el siguiente paso.

Paso 8: A una solución de aldehído crudo (3.88 mmol) en 1,2-diclorometano (39 mL) en 0 °C se agregó el metil-4-aminobenzoato (645 mg, 4.27 mmol), ácido acético 81.33 mL), y NaBH(OA)3. la mezcla de reacción fue calentada hasta la temperatura de ambiente y templada con NaOCH3 frío. El tratamiento de extracción proporcionó el éster de metilo de ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)etil]-5-cloro-1H-3-il}-etilamino)-benzóico que fue utilizado en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 9: El éster de metilo de ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)etil]-5-

cloro-1H-3-il}-etilamino)-benzóico (3.88 mmol) en THF (25 mL) en 0 °C fue agregado a una mezcla de HOAc:1M TBAF (en THF) (2.3 mL, 5.8 mL) y la mezcla de reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante 18 horas. La estimulación de extracción seguida por trituración con 5% de EtOAc /hex proporcionó el éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-3-il]-etilamino}-benzóico con ligeras impurezas en forma de un sólido blancuzco (92%, en los tres pasos).

Paso 10: A la solución de éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-3-il]-etilamino}-benzóico (1.64g, 3.04 mmol) en CH2Cl2 en la temperatura de 0 °C se agregó Et3N (0.636 mL, 4.56 mmol) y MsCl (0.282 mL, 3.64 mmol). Después de la agitación en la misma temperatura durante 35 minutos, la mezcla de reacción fue templada con agua fría. Una estimulación de extracción reveló el mesilato crudo en forma de un sólido blancuzco 1.70 g, 90%).

Paso 11: Una solución del mesilato crudo (1.70g, 2.75 mmol) y NaN3 (89 mg, 13.8 mmol) en DMF 814 mL) fue agitada en 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y sometida a una estimulación acuosa seguida por la cromatografía de columna instantánea proporcionando el éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-2-(2-

hidroxi-etil)-1H-3-il]-etilamino}-benzóico (813 mg, 52% de rendimiento).

Paso 12: Al éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-3-il]-etilamino}-benzóico (400 mg, 0.709 mmol) en THF (4 mL) en 0 °C se agregó Ph3P (223 mg, 0.851 mmol) por partes. La mezcla de reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante 11 horas y en 35 °C durante 4 horas antes de agregar el agua 850 uL) y la agitación continuó durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc, secada sobre el MgSO4 purificada por medio de la cromatografía de columna instantánea (EtOAc hasta 20% MeOH/EtOAc con1% de Et3N) proporcionando el éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-3-il]-etilamino}-benzóico (201 mg, 53%) en forma de un sólido.

Paso 13: El producto intermedio del paso 8 fue tratado con el cloruro de α-toluenosulfonilode aceurdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 paso 2 para generar el producto deseado en 72% de rendimiento.

Paso 14: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 87%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{36}ClN_3O_4S$ +H]: 678.21879; hallado 678.2178.

Ejemplo 144

Ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}amino)benzóico

Paso 1: El producto intermedio del Ejemplo 142, paso 12 fue tratado con el cloruro de 2-cloro-6-metil-benzcenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87,paso 2 para generar el producto deseado con el rendimiento de 85%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 96%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{35}Cl_2N_3O_4S$ +H]: 712.17981; hallado 712.17895.

Ejemplo 145

Ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-metoxifenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}amino)benzóico

Paso 1: El producto intermedio del Ejemplo 142, paso 12 fue tratado con el cloruro de 2-metoxi-bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87,paso 2 para generar el producto deseado con el rendimiento de 85%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1,

proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 92%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{36}ClN_3O_5S$ +H]: 694.2137; hallado 694.21311.

Ejemplo 146

Ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorofenil) sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}amino)benzóico

Paso 1: El producto intermedio del Ejemplo 142, paso 12 fue tratado con el cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87,paso 2 para generar el producto deseado con el rendimiento de 21%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 94%.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{33}Cl_2N_3O_4S$ +H]: 698.16416; hallado 698.16365.

Ejemplo 147

Ácido 4-[[2-(1-benzhidril-2-{2[(bencilsulfonil)amino] etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etil](metil)amino]benzóico

Paso 1: El {1-benzhidril-2[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)etil]-5-cloro-1H-3-il}-acetaldehído crudo Ejemplo 142, paso 7 fue tratado con el éster de metilo

de ácido 4-metilamino-benzóico de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 142 paso 8 proporcionando el Éster de metilo de ácido 4-[(2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}etil)-metil-amino]benzóico deseado con el rendimiento de 73%.

Paso 2: El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Paso 9 del Ejemplo 142. El éster de metilo de ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-3-il]-etil}-metil-amino)-benzóico fue utilizado en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 3-6: El éster de metilo de ácido 4-({2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etil}-metil-amino)-benzóico fue preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 142 pasos 10-12 con el rendimiento de 61% (3 pasos).

Paso 7: Una solución de éster de metilo de ácido 4-({2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etil}-metil-amino)-benzóico (410 mg, 0.709 mmol) y 10% de Pd/C (155 mg) en MeOH:CH2Cl2 (=7mL:1 mL) fue agitado bajo una atmósfera de H2 (1atm) durante 2 horas y 15 minutos. La cromatografía de columna instantánea (CH2Cl2 : 8% MeOH/CH2Cl2) del residuo proporcionó el éster de metilo de ácido 4-({2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etil}-metil-amino)-benzóico con el rendimiento de 78% (305 mg).

Paso 8: El producto intermedio del paso 7 fue tratado con el cloruro de α-toluenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 paso 2 proporcionando el producto deseado con el rendimiento de 83%.

Paso 9: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 91%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{38}ClN_3O_4S$ +H]: 692.23444; hallado 692.23374.

Ejemplo 148

Ácido 4-[{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2{[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}(metil)amino]benzóico

Paso 1: El producto intermedio del paso 7, ejemplo 146 fue tratado con el 3,4-diclorofenilmetanosulfonilcloruro de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 paso 2 proporcionando el producto deseado con el rendimiento de 73%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 68%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{36}Cl_3N_3O_4S$ +H]: 760.15649; hallado 760.1573.

Ejemplo 149

Ácido 4-[{2-[1-benzhidril-5-cloro-6-metilfenil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}(metil) amino]benzóico

Paso 1: El producto intermedio del paso 7, ejemplo 146 fue tratado con el cloruro de 2-cloro-6-metil-bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 paso 2 proporcionando el producto deseado con el rendimiento de 96%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 88%.

HRMS calculado para $[C_{40}H_{37}Cl_2N_3O_4S$ +H]: 726.19546; hallado 726.19461.

Ejemplo 150

Ácido 4-[{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorofenil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}(metil) amino]benzóico

Paso 1: El producto intermedio del paso 7, ejemplo 146 fue tratado con el cloruro de 2-clorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 paso 2 proporcionando el producto deseado con el rendimiento de 96%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1

proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 84%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{35}Cl_2N_3O_4S$+H]: 712.17981; hallado 712.17966.

Ejemplo 151

Ácido 4-[{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-metoxifenil)-sulfonil]amino} etil)-1H-indol-3-il]etil}(metil) amino]benzóico

Paso 1: El producto intermedio del paso 7, ejemplo 146 fue tratado con el cloruro de 2-metoxi-bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 87 paso 2 proporcionando el producto deseado con el rendimiento de 95%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 73%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{35}ClN_3O_5S$+H]: 708.22935; hallado 708.2286.

Ejemplo 152

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso

6, Ejemplo 42) se agregó y el cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 95%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 77%.

HRMS calculado para $C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_4S$: 730.1227; hallado (ESI+), 731.1299.

Ejemplo 153

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó y el cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 93%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 71%.

HRMS calculado para $C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_4S$: 730.1227; hallado (ESI+), 731.13005.

Ejemplo 154

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,4,6-triclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó y el cloruro de 2,4,6-triclorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 76%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 84%.

HRMS calculado para $C_{39}H_{32}Cl_4N_2O_4S$: 764.0837; hallado (ESI+), 765.08981.

Ejemplo 155

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-cianofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó y el cloruro de 2-cianobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 87%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 y purificado por medio del prep HPLC proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 8%.
HRMS calculado para $C_{40}H_{34}ClN_3O_4S$: 687.1959; hallado (ESI+), 688.2019.

Ejemplo 156

Ácido 4-(3-{2-[2-({[2-aminometil)fenil]sulfonil}amino)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il}propil)benzóico

Paso 1: El metilo 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-cianofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoato (ejemplo 154, Paso 1, 0.43 g, 0.61 mmol) fue disuelto en THF (4 mL) y MeOH (12 mL). Se agregó el cloruro de cobalto (II) (0.16 g, 1.2 mmol) y NaBH4 (0.23 g, 6.1 mmol). Después de 2 horas la mezcla fue filtrada, concentrada y cromatografiada sobre el gel de sílice (MaOH-CH2Cl2) proporcionando el amino éster con el rendimiento de 13%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 59%.
HRMS calculado para $C_{39}H_{36}ClN_3O_5S$: 693.2064; hallado (ESI+), 694.21261.

Ejemplo 157

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-cianofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: 2-bromobifenil (0.55 mL, 3.2 mmol) fue disuelto en THF (10 mL) y Et2O (10 mL) y anfriado gasta -78 °C mientras n-BuLi (1.3 mL, de solución de 2.5 M en hexanos, 3.2 mmol)) fue agregadorápidamente con un gotero. Después de 40 minutos, la mezcla fue agregada vía una cánula a una solución de -78 °C de SO2 (10 mL) en Et2O (20 mL). La mezcla fue calentada hasta al temperatura de ambiente durante la noche, concentrada y triturada con Et2O. El sólido blanco obtenido fue suspendido en hexano (40 mL) y enfriado hasta 0 °C. El cloruro de sulfurilo (3.4 mL de 1.0 M solución en CH2Cl2, 3.4 mmol) fue agregado yla mezcla fue agitada en la temperatura de ambiente durante 5 horas. Luego fue concentrada proporcionando el cloruro de 2-bifenilsulfonilo con el rendimiento de 67%.

Paso 2: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 2-bifenilsulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 83%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1

proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 98%.

HRMS calculado para $C_{45}H_{39}ClN_2O_4S$: 738.2319; hallado (ESI+), 739.2325.

Ejemplo 158

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-2-(2-{[(2-bromofenil)sulfonil]amino}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó y el cloruro de 2-bromobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 76%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 95%.

HRMS calculado para $C_{39}H_{34}BrClN_2O_4S$: 740.1111; hallado (ESI+), 741.11696.

Ejemplo 159

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) y el cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 83%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 80%.

HRMS calculado para $C_{38}H_{31}Cl_3N_2O_5S$: 732.1019; hallado (ESI+), 733.10824.

Ejemplo 160

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) y el cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 77%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 82%.

HRMS calculado para $C_{38}H_{31}Cl_3N_2O_5S$: 732.1019; hallado (ESI+), 733.10836.

Ejemplo 160

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) y el cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 77%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 82%.

HRMS calculado para $C_{38}H_{31}Cl_3N_2O_5S$: 732.1019; hallado (ESI+), 733.10836.

Ejemplo 161

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,4,6-triclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el

cloruro de 2,4,6-triclorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 90%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 87%.

HRMS calculado para $C_{38}H_{30}Cl_4N_2O_5S$: 766.0630; hallado (ESI+), 767.07063.

Ejemplo 162

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-cianofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 2-cianobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 82%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 y purificado por el prep HPLC proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 82%.

HRMS calculado para $C_{39}H_{32}ClN_3O_5S$: 689.1751; hallado (ESI+), 690.18082.

Ejemplo 163

Ácido 4-(2-{2-[2-({[2-(aminometil)fenil]sulfonil}amino)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico .

Paso 1: El metilo 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-cianofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (ejemplo 161, Paso 1, 0.31 g, 0.44 mmol) fue disuelto en THF (4 mL) y MeOH (12 mL). Se agregó el cloruro de cobalto (II) (0.11 g, 0.88 mmol) y NaBH4 (0.17 g, 4.4 mmol). Después de 2 horas la mezcla fue filtrada, concentrada y cromatografiada sobre el gel de sílice (MaOH-CH2Cl2) proporcionando el amino éster con el rendimiento de 17%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 39%.

HRMS calculado para $C_{39}H_{36}ClN_3O_5S$: 693.2064; hallado (ESI+), 694.21261.

Ejemplo 164

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(1,1'-bifenil-2-ilsulfonil)amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: La sulfonamida fue preparada a partir del metilo 4-(2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el

cloruro de 2-bifenilsulfonilo (Paso 1, Ejemplo 156) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 93%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 94%.

HRMS calculado para $C_{44}H_{37}ClN_2O_5S$: 740.2112; hallado (ESI+), 741.21709.

Ejemplo 165

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-(2-{[(2-bromofenil)sulfonil]amino}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 2-bromobencenosulfonilo (Paso 1, Ejemplo 156) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 90%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 91%.

HRMS calculado para $C_{38}H_{32}BrClN_2O_5S$: 742.0904; hallado (ESI+), 743.09697.

Ejemplo 166

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó y el cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 68%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 44%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ + H]: 733.15007; hallado 733.14978.

Ejemplo 167

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-metoxi-4-metilfenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó y el cloruro de 2-metoxi-4-metilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 86%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 93%.

HRMS calculado para [$C_{41}H_{39}ClN_2O_5S$ + H]: 707.2341; hallado 707.23407.

Ejemplo 168

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-cloro-2,5-difluorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó y el cloruro de 4-cloro-2,5-difluorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 79%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 63%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{32}Cl2F2N_2O_4S$ + H]: 733.15007; hallado 733.14882.

Ejemplo 169

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi} benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo (Paso 7, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 38%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 31%.

HRMS calculado para $[C_{38}H._{30}Cl_2F_2N_2O_5S+H]$ 735.12933; hallado 735.12824.

Ejemplo 170

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-cloro-2,5-difluorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi} benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 4-cloro-2,5-difluorobencenosulfonilo (Paso 7, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo

1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 79%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 63%.

HRMS calculado para $[C_{38}H._{30}Cl_2F_2N_2O_5S+H]$ 735.12933; hallado 735.12913.

Ejemplo 171

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-metoxi-4-metilfenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi} benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 2-metoxi-2-metilbencenosulfonilo (Paso 7, Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando 407 mg del ácido del título con el rendimiento cuantitativo.

HRMS calculado para $[C_{40}H._{37}ClN_2O._6S+H]$ 709.21337; hallado 709.21294.

Ejemplo 172

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(7-cloro-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó 4-cloro-7-clorosulfonilo-2,1,3-benzoxadiazol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 43%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 26% después de la separación por HPLC.

HRMS calculado para $[C_{39}H_{32}Cl_2N_4O_5S + H]$: 739.15433; hallado 739.1537.

Ejemplo 173

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(7-metoxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó 4-cloro-7-clorosulfonilo-2,1,3-benzoxadiazol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 43%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 36% después de la separación por HPLC.
HRMS calculado para [$C_{40}H_{35}ClN_4O_6S$ + H]: 735.2046; hallado 735.2029.

Ejemplo 174

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[(7-cloro-2,1,3-benzoxadiazol4-il)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi} benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y 4-cloro-7-clorosulfonil-2,1,3-benzoxadiazol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 56%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 30% después de la separación con HPLC.
HRMS calculado para [$C_{36}H._{30}Cl_2N_4O._6S$+H] 741.1343; hallado 741.1328.

Ejemplo 175

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(7-metoxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi} benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y 4-cloro-7-clorosulfonil-2,1,3-benzoxadiazol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 56%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 36% después de la separación con HPLC.
HRMS calculado para [$C_{36}H._{33}ClN_4O_7.S+H$] 737.1838; hallado 737.1819.

Ejemplo 176

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-metil-1,3-tiazol-4-il)tien-2-il]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó cloruro de 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-tiofeno-2-sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 90%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{41}H_{36}ClN_3O_4S_3$ + H]: 766.1636; hallado 766.1629.

Ejemplo 177

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)tien-il]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-tiofeno-2-sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 100%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 92%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{34}ClN_3O_5.S_3$+H] 767.1269; hallado 766.1259.

Ejemplo 178

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(tien-3-ilsulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de 3-tiofenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 91%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 96%.

HRMS calculado para [$C_{36}H_{31}ClN_2O_5.S_2$+H] 671.14357; hallado 671.1428.

Ejemplo 179

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de 6-morfolino-3-piridinosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 91%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1

proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 92%.

HRMS calculado para [$C_{41}H_{39}ClN_4O_6.S_2$+H] 751.23516; hallado 751.2345.

Ejemplo 180

Ácido 4-[3-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(tien-3-ilsulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó cloruro de 3-tiofenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 87%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 99%.

HRMS calculado para [$C_{37}H_{33}ClN_2O_4S_2$+H] 669.15431; hallado 699.1629.

Ejemplo 181

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó cloruro de 6-morfolino-3-

piridinosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 79%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 89%.

HRMS calculado para $[C_{42}H_{41}ClN_4O_5S+H]$ 749.2559; hallado 749.255.

Ejemplo 182

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilamino)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de benzofuran-4-sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 88%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 94%.

HRMS calculado para $[C_{38}H_{31}ClN_4O_6S+H]$ 707.17256; hallado 707.1719.

Ejemplo 183

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilamino)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}propil)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó cloruro de benzofuran-4-sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 69%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 93%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}ClN_4O_5S$+H] 705.1933; hallado 705.1931.

Ejemplo 184

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(2-benziloxi-bencenosulfonilamino)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de 2-benziloxi-bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 87%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 95%.

HRMS calculado para [$C_{45}H_{39}ClN_2O_6S$-H] 769.21446; hallado 769.2129.

Ejemplo 185

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-isopropoxi-bencenosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de 2-isopropoxibencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 88%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 74%.

HRMS calculado para [$C_{41}H_{39}ClN_2O_6S$+H] 723.22902; hallado 723.2284.

Ejemplo 186

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-isopropoxi-bencenosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó cloruro de 2-isopropoxibencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 71%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 82% después de la purificación con HPLC.

HRMS calculado para $[C_{42}H_{41}ClN_2O_5S+H]$ 721.24975; hallado 721.2490.

Ejemplo 187

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-2-[2-(2-benciloxi-bencenosulfonilamino)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}propil)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó cloruro de 2-benciloxi-bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 57%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 97% después de la purificación con HPLC.

HRMS calculado para [$C_{46}H_{41}ClN_2O_5S$+H] 769.2505; hallado 769.2494.

Ejemplo 188

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-2-[2-(2-hidroxi-bencen sulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico

Paso 1: El grupo de bencilo del paso 1 Ejemplo 186 fue eliminado por medio de hidrogenolisis. El crudo fue purificado poer medio de la columna de gel de sílice con CH2Cl2 -5% EtOAc /CH2Cl2, proporcionando una mezcla que fue adicionalmente purificada por medio de HPLC para obtener el éster de metilo de ácido 4-(3-{1-benzhidril-2-[2-(2-hidroxi-bencenosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico (7%) y el éster de metilo de ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-hidroxi-bencenosulfonil amino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico (18%).

Paso 2: El producto intermedio de éster de metilo de ácido 4-(3-{1-benzhidril-2-[2-(2-hidroxi-benceno sulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 81%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{36}N_2O_5S$+H] 645.2418; hallado 645.2423.

Ejemplo 189

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-hidroxi-bencenosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico

Paso 1: El producto intermedio de éster de metilo de ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-hidroxi-bencenosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico del paso 1 Ejemplo 187 fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 86%.
HRMS calculado para [$C_{39}H_{35}ClN_2O_5S$+H] 679.20.28; hallado 679.2038.

Ejemplo 190

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-cloro-bencenosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)-2-fluoro-benzóico

Paso 1: A una solución de Ph3P (698 mg, 2.7 mmol, 2.0 eq) en THF (10 mL) se introdujo lentamente diisopropilazodicarboxilato (0.55 ml, 2.7 mmol, 2.0 eq) en 0 °C bajo N2. Se agitó durante 15 minutos. La solución de 2-{1-benzhidril-2[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)etil]-5-cloro-1H-3-il}-etanol (859 mg, 1.3 mmol, 1.0 eq., Paso 6, Ejemplo 142) en THF (5 ml) fue transferida a los reagentes de Mitsunobu, seguida por el éster de metilo de ácido 2-fluoro-4-hidroxi-benzóico 8340 mg, 2.0 mmol, 1.5 eq). La solución obtenida fue agitada durante la noche. El fase orgánica fue lavada

con agua y saluera y secada sobre el sobre el MgSO4. El producto fue purificado sobre la columna de gel de sílice con 8% de EtOAc /hexanos. Se obtuvo 0.95g (90%) del producto en forma de un sólido blanco.

Paso 2: El éster de metilo de ácido 4-{2-{1-benzhidril-2[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etoxi)-2-fluoro-benzóico fue desprotegido de aceurdo con el procedimiento en el Ejemplo 142, Paso 9 proporcionando el éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-fluoro-benzóico con el rendimiento de 89%.

Paso 3: El éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-fluoro-benzóico fue activado por medio de la conversión al mesilato seguido por el procedimiento en el Paso 10 Ejemplo 142 y el producto obtenido fue usado en forma cruda en el siguiente paso.

Paso 4: El mesilato de arriba fue desplazado con azido según la descrip´ción en el Paso 11 Ejemplo 142 para generar el éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}2-fluoro-benzóico con el rendimiento de 97% (en los dos pasos).

Paso 5: El éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}2-fluoro-benzóico fue reducido bajo las condicones de

318

Staudinger proporcionando el metilo 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-fluoro-benzoato con el rendimiento de 93%.

Paso 6: El metilo 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-fluoro-benzoato de arriba y el cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo feuron reaccionados de acuerdo con elprocedimiento en Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto deseado con el rendimiento de 73%.

Paso 7: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 96%.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{31}Cl_2FN_2O_5S$+H] 717.13876; hallado 717.1365.

Ejemplo 191

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-cloro-metil-bencenosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)-2-fluoro-benzóico

Paso 2: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi}-2-fluoro-benzoato (Paso 5, Ejemplo 189) y cloruro de 2-cloro-6-metil-bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 66%.

322

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 95%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}Cl_2FN_2O_5S$+H] 731.15441; hallado 731.1532.

Ejemplo 192

N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-3-{2-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi]etil]-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamido

Paso 1: El 2-{1-benzhidril-2[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)etil]-5-cloro-1H-3-il}-etanol Paso 6, Ejemplo 142 fue acoplado con 4-hidroxi-benzonitrilo de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 189, Paso 1 proporcionando 4-(2-{1-benzhidril-2[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)etil]-5-cloro-1H-3-il}-etoxi)-benzonitrilo con el rendimiento de 85%.

Paso 2: El éter de sililo de arriba fue desprotegido siguiendo el Ejemplo 142, Paso 9 proporcionando 4-{2-[1-benzhidril-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzonitrilo con el rendimiento de 93%.

Paso 3: el alcohol de arriba fue activado por medio de la conversión el mesilato según está descrito en el Paso 19 del Ejemplo 142 proporcionando el mesilato deseado que fue utilizado sin purificación en el siguiente paso.

Paso 4: El emsilato de arriba fue tratado bajo las condiciones descritas en el Paso 11, Ejemplo 142 para generar el 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzonitrilo con el rendimiento de 91% (dos pasos).

Paso 5: El 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzonitrilo fue reducido bajo las condiciones deStaudinger según está detallado en el Paso 12, Ejemplo 142 proporcionando el 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzonitrilo con el rendimiento de 92%.

Paso 6: El 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzonitrilo de arriba y el cloruro de (3,4-dicloro-fenil)-metanosulfonilo fueron reaciconados de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto deseado con el rendimiento de 92%.

Paso 7: La mezcla de nitrilo (1.0 eq), azidotrimetilsilano (2.0 eq), el óxido de dibutiltin (0.1 eq) y el tolueno (3.3 ml/mmol) en un tubo sellado fue calentado hasta 120 °C durante 20 mhoras. Luego fue acidificado con 1 N de HCl en la temperatura de ambiente, luego fue diluido con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con agua y saluera y secada sobre el sobre el MgSO4. El tetrazol crudo fue cromatografiado con 50% de EtOAc / hexanos -80% EtOAc / hexanos más 0.5% de ácido

acético para proporcionar el producto del título con el rendimiento de 58%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}Cl_3N_6O_3S$ +H]: 771.14732; hallado 771.1475.

Ejemplo 193:

N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-3-{2-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-1*H*-indol-2-il)etil]-2-clorobenceno sulfonamida.

Paso 1: 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzonitrilo (paso 5, ejemplo 191) y el cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo fueron reaccionados de acuerdo con el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto deseado con el rendimiento de 77%.

Paso 2: El nitrilo de arriba fue convertido en tetrazol de acuerdo con el Paso 7 del Ejemplo 191 proporcionando el producto del título con el rendimiento de 45%.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{32}Cl_2N_6O_3S$+H]: 723.17065; hallado 723.1711.

Ejemplo 194

N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-3-{2-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-1*H*-indol-2-il)etil]butano-1-sulfonamida

Paso 1: 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzonitrilo (paso 5, ejemplo 191) y el cloruro de 1-butanosulfonilo fueron

reaccionados de acuerdo con el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto deseado con el rendimiento de 79%.

Paso 2: El nitrilo fue convertido en tetrazol de acuerdo con el Paso 7 del Ejemplo 191 proporcionando el producto del título con el rendimiento de 91%.
HRMS calculado para $[C_{36}H_{37}ClN_6O_3S+H]$: 669.24092; hallado 669.2409.

Ejemplo 195

N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-3-{2-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-1*H*-indol-2-il)etil]-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida

Paso 1: 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzonitrilo (paso 5, ejemplo 191) y el cloruro de 2,2,2-trifluoro-etanosulfonilo fueron reaccionados de acuerdo con el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto deseado con el rendimiento de 64%.

Paso 2: El nitrilo fue convertido en tetrazol de acuerdo con el Paso 7 del Ejemplo 191 proporcionando el producto del título con el rendimiento de 77%.
HRMS calculado para $[C_{34}H_{30}ClF_3N_6O_3S+H]$: 695.18135; hallado 695.1807.

Ejemplo 196

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,4,6-trifluoro-bencenosulfonilamino)-etil]-1*H*-indol-3-il}etoxi)-benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, ejemplo 1) y el cloruro de 2,4,6-trifluorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 92%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 92%.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{30}ClFN_2O_3S$ +H]: 719.15889; hallado 719.15843.

Ejemplo 197

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(4-metoxi-2-nitro-bencenosulfonilamino)-etil]-1*H*-indol-3-il}etoxi)-benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, ejemplo 1) y el cloruro de 4-metoxi-2-nitro-bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 74%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 94%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{34}ClN_3O_8S$ +H]: 740.1828; hallado 740.1834.

Ejemplo 198

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3-trifluoro-bencenosulfonilamino)-etil]-1*H*-indol-3-il}etoxi)-benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, ejemplo 1) y el cloruro de 3-(trifluorometoxi)-bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 86%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{32}ClF_3N_2O_6S$ +H]: 771.1514; hallado 771.1512.

Ejemplo 199

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,4,6-trifluoro-bencenosulfonilamino)-etil]-1*H*-indol-3-il}propil)-benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 2,4,6-trifluorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 97%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{32}ClF_3N_2O_4S$ +H]: 717.17962; hallado 717.17913.

Ejemplo 200

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(4-metoxi-2-nitro-bencenosulfonilamino)-etil]-1*H*-indol-3-il}propil)-benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 4-metoxi-2-nitrobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 81%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 95%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{36}ClN_3O_7S$ +H]: 738.2035; hallado 738.2028.

Ejemplo 201

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3-trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-etil]-1*H*-indol-3-il}propil)-benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 4-metoxi-2-nitrobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 83%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 91%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{34}ClF_3N_2O_5S$ +H]: 747.19019; hallado 747.18996.

Ejemplo 202

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({4-metilsulfonilbenceno}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 4-metilsulfonilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para $[C_{40}H_{37}ClN_2O_6S_2 + H]$: 741.18544; hallado 741.18421.

Ejemplo 203

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(4-metilsulfonilbenceno)amino]-etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]-benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, ejemplo 1) y el cloruro de 4-metilsulfonilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para $[C_{39}H_{.35}ClN_2O_7S_2 - H]$: 741.15014; hallado 741.14842.

Ejemplo 204

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-metilsulfonilbenceno}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para $[C_{40}H_{37}ClN_2O_6S_2 + H]$: 741.18544; hallado 741.18425.

Ejemplo 205

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(2-metilsulfonilbenceno)amino]-etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]-benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 2-metilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para $[C_{39}H._{35}ClN_2O_7S_2 + H]$: 743.16470; hallado 743.16431.

Ejemplo 206

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({3-fenilsulfonilbenceno}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 3-fenilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{45}H_{39}ClN_2O_4S$ +H]: 739.23919; hallado 739.23896.

Ejemplo 207

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(3-fenilsulfonilbenceno)amino]-etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]-benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 3-fenilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{44}H._{37}ClN_2O_5S$ +H]: 741.21845; hallado 741.21879.

Ejemplo 208

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-trifluorometilsulfonilbenceno}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 2-

trifluorometilsulfonilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{34}ClN_2O_5S$ +H]: 731.19527; hallado 731.19591.

Ejemplo 209

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(2-trifluorometilsulfonilbenceno)amino]-etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]-benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 2-trifluorometilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{34}F_3ClN_2O_4S_2$ +H]: 733.17454; hallado 733.17439.

Ejemplo 210

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 93%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 99%.

HRMS calculado para [$C_{43}H_{39}ClN_4O_4S$ +H]: 743.24533; hallado 743.24506.

Ejemplo 211

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el

rendimiento de 88%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{42}H_{37}ClN_4O_5S$ +H]: 745.2246; hallado 745.22362.

Ejemplo 212

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 92%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 92%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{39}ClN_4O_4S$ +H]: 695.24533; hallado 695.24453.

Ejemplo 213

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 100%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 74%.

HRMS calculado para [$C_{36}H_{37}ClN_4O_5S$ +H]: 697.2246; hallado 697.2241.

Ejemplo 214

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2,3-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 85%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 96%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_4S$ -H]: 729.1154; hallado 729.1135.

Ejemplo 215

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2,3-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 79%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 97%.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{31}Cl_3N_2O_5S$ -H]: 731.0947; hallado 731.0930.

Ejemplo 216

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 4'-fluorofenil-4--bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para $[C_{45}H_{38}ClFN_2O_4S + H]$: 757.22976; hallado 757.22874.

Ejemplo 217

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 4'-fluorofenil-4-bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{44}H_{36}ClFN_2O_5S$ +H]: 759.20903; hallado 759.20745.

Ejemplo 218

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({3-trifluorometilbenceno}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{37}ClF_3N_2O_4S$ +H]: 731.19527; hallado 731.19582.

Ejemplo 219

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-{2-[(3-trifluorometilbenceno) amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo de acuerdo

con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{35}ClF3N_2O_5S$ +H]: 733.17454; hallado 733.17431.

Ejemplo 220

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({[(3,4-diclorofenil)tio]metil}sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-clorometanosulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 1, Ejemplo 81) se agregó 3,4-diclorotiofenol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 81 Paso 2. El crudo fue purificado por medio del HPLC preparativo con el rendimiento de 14% del ácido.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 97%. m/z (M-) 779.01.

Ejemplo 221

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({[(3-cloro-4-fluorofenil)tio]metil}sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-clorometanosulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 1, Ejemplo 81) se agregó 3-cloro-4-fluorotiofenol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 81 Paso 2. El producto fue purificado por medio del cromatografía instantánea con 30% EtOAc /hexanos con el rendimiento de 70%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 89%. m/z (M-) 760.94.

Ejemplo 222

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-flurobencano}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{34}ClFN_2O_4S$ +H]: 681.19846; hallado 681.19854.

Ejemplo 223

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(2-fluorobenceno) amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{33}ClFN_2O_5S$ +H]: 683.17773; hallado 683.17694.

Ejemplo 224

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2,6-diflurobenceno}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento

en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}ClF_2N_2O_4S$ +H]: 699.18904; hallado 699.18850.

Ejemplo 225

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(2,6-difluorobenceno) amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol]-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{38}H_{32}ClF2N_2O_5S$ +H]: 701.16831; hallado 701.16849.

Ejempl 226

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-cloro-6-metilbenceno}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 2-cloro-6-metilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para $[C_{40}H_{36}Cl_2N_2O_4S + H]$: 711.18456; hallado 711.18404.

Ejemplo 227

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(2-cloro-6-metilbenceno) amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 2-cloro-6-metilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para $[C_{39}H_{34}Cl2N_2O_5S$ +H]: 713.16383; hallado 713.16269.

Ejemplo 228

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({4-trifluoro metilbenceno}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 4-trifluorometilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para $[C_{40}H_{37}ClF_3N_2O_4S$ +H]: 731.19527; hallado 731.19580.

Ejemplo 229

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(4-trifluorometilbenceno) amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 4-trifluorometilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{35}ClF_3N_2O_5S$ +H]: 733.17454; hallado 733.17432.

Ejemplo 230

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-trifluoro metoxibenceno}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 2-trifluorometoxibencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{37}ClF_3N_2O_5S$ +H]: 747.19019; hallado 747.18848.

Ejemplo 231

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(2-trifluorometoxibenceno) amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 2-trifluorometoxibencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{35}ClF_3N_2O_6S$ +H]: 749.16945 hallado 749.16813.

Ejemplo 232

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-metilbenceno}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 2-

metilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{37}ClN_2O_4S$ +H]: 677.22354; hallado 677.22244.

Ejemplo 233

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(2-metilbenceno) amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 2-trifluorometoxibencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{35}ClN_2O_5S$ +H]: 679.20280; hallado 679.20197.

Ejemplo 234

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-metoxibenceno}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para $[C_{40}H_{37}ClN_2O_5S + H]$: 693.2185; hallado 693.21852.

Ejemplo 235

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(2-metoxibenceno) amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{35}ClN_2O_6S$ +H]: 695.19722; hallado 695.19701.

Ejemplo 236

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-tert-butilbenceno}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 2-tert-butilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{43}H_{43}ClN_2O_4S$ +H]: 719.27049; hallado 719.27057.

Ejemplo 237

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(2-tert-butilbenceno) amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 2-tertbutilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{42}H_{41}ClN_2O_5S$ +H]: 721.24975; hallado 721.24907.

Ejemplo 238

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-metiltiobenceno}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 2-metiltiobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{37}ClN_2O_4S_2$ +H]: 709.19561; hallado 709.19504.

Ejemplo 239

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(2-metiltiobenceno) amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 2-metiltiobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del titulo con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{35}ClN_2O_5S_2$ +H]: 711.17487; hallado 711.17518.

Ejemplo 240

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({3-cloro-2-metilbenceno}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en

el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para $[C_{40}H_{36}Cl2N_2O_4S$ +H]: 711.18456; hallado 711.18465.

Ejemplo 241

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(3-cloro-2-metilbenceno) amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para $[C_{39}H_{34}Cl2N_2O_5S$ +H]: 713.16383; hallado 713.16296.

Ejempl 242

Ácido 4-[2-(2-{2-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)etanosulfonilamino]etil}-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del Ejemplo 100 paso 1 y 1-acetilpiperazina de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 100 Paso 2 excepto que fue calentado hasta 60 °C durante 19 horas proporcionando el producto con el rendimiento de 91%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 19%. m/z (M-H) 741.2

Ejemplo 243

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-etanosulfonilamino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del Ejemplo 100 paso 1 y cis-2,6-dimetilpiperazina de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 100 Paso 2 excepto que fue calentado hasta 60 °C durante 19 horas proporcionando el producto con el rendimiento de 97%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para

proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 39%. m/z (M-H) 727.2.

Ejemplo 244

Ácido 4-[2-(2-{2-[2-(4-acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)etanosulfonilamino]etil}-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: A una solución del éster de metilo de ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)etanosulfonilamino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico (Paso 1, Ejemplo de arriba) (31 mg, 0.042 mmol) en CH2Cl2 (1.mL) en 0 °C se agregó Et3N (0.10 mL) y Ac2O (60 uL) y la mezcla de reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante 4 horas. La estimulación acuosa seguida por la cromatografía de gel de sílice (3.5% de MeOH/MeOH) proporcionó el intermedio de éster deseado 817 mg, 52% de rendimiento).

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 96%. m/z (M-H) 771.2

Ejemplo 245

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del Ejemplo 100 paso 1 y 1-acetilpiperazina 4-metilpiperidina de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 100 Paso 2. El producto fue purificado por medio de la columna instantánea cn 50-60% de EtOAc /hexanos proporcionando el producto con el rendimiento de 87%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 91%. m/z (M-H) 712.3.

Ejemplo 246

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(3-metilpiperidin-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del Ejemplo 100 paso 1 y 3-metilpiperidina de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 100 Paso 2. El producto fue purificado por medio de la columna instantánea con 50-60% de EtOAc /hexanos proporcionando el producto con el rendimiento de 94%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 87%.

HRMS calculado para [$C_{40}H_{44}ClN_3O_5S$ +H]: 714.2763; hallado 714.2765.

Ejemplo 247

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-{2-[2-(2-carbamoil-pirrolidin-1-il)etanmosulfonilamino]}-etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)-etoxi]-benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del Ejemplo 100 paso 1 y L-prolinamida de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 100 Paso 2. El producto fue purificado por medio de la columna instantánea EtOAc proporcionando el producto con el rendimiento de 86%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 43% después de la purificación con HPLC preparativo.
HRMS calculado para [$C_{39}H_{41}ClN_4O_6S$ +H]: 729.2508; hallado 729.251.

Ejemplo 248

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etil}sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del Ejemplo 100 paso 1 y (S)-(+)-2-

(metoximetil)pirrolidina de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 100 Paso 2. El producto fue purificado por medio de la columna instantánea con 80% de EtOAc /hexanos proporcionando el producto con el rendimiento de 87%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 87%.
HRMS calculado para [$C_{40}H_{44}ClN_3O_6S$ +H]: 730.2709; hallado 730.2709.

Ejemplo 249

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(2-mtilpiperidin-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del Ejemplo 100 paso 1 y 2-etilpiperidina de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 100 Paso 2. El producto fue purificado por medio de la columna instantánea con 50-60% de EtOAc /hexanos proporcionando el producto con el rendimiento de 73%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 38% después de la purificación con HPLC preparativo.

HRMS calculado para $[C_{41}H_{46}ClN_3O_5S + H]$: 728.292 hallado 728.2925.

Ejemplo 250

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etil}sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del Ejemplo 100 paso 1 y cis-2,6-dimetilmorfolina de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 100 Paso 2. El producto fue purificado por medio de la columna instantánea con 50% de EtOAc /hexanos proporcionando el producto con el rendimiento de 79%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 94%. m/z (M-H) 729.4.

Ejemplo 251

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del Ejemplo 100 paso 1 e hidrocloruro de (1S, 4S)-(+)-2-aza-5-oxabiciclo-[2.2.1]-heptano de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo

100 Paso 2. El producto fue purificado por medio del CombiFlash con 1-7% de MeOH/CH2Cl2 proporcionando el producto con el rendimiento de 85%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.
HRMS calculado para $[C_{39}H_{40}ClN_3O_6S + H]$: 714.2399; hallado 714.2397.

Ejemplo 252

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(2-isopropilpirrolidin-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del Ejemplo 100 paso 1 e hidrocloruro de 2-(metiletil)-pirrolidina de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 100 Paso 2. El producto fue purificado sobre el CombiFlash con 1-5% de MeOH/CH2Cl2 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 97%.
HRMS calculado para $[C_{41}H_{46}ClN_3O_5S + H]$: 728.292; hallado 728.293.

Ejemplo 253

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(2-metil-3-oxopiperazin-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del producto intermedio del Ejemplo 100 paso 1 y 3-metil-2-piperazinona de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 100 Paso 2. El producto fue purificado por medio de la columna instantánea con 5% de MeOH /CH2Cl2 proporcionando el producto con el rendimiento de 80%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH fue ajustado a 4-5, para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 29% después de la purificación con HPLC preparativo.
HRMS calculado para $[C_{39}H_{41}ClN_4O_6S$ +H]: 729.2508; hallado 729.2501.

Ejemplo 254:

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2(2-{[(2-clorofenil) sulfonil]amino}etil)-1*H*-indol-3-il]propil}benzóico.

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de 2-clorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 66%. $_1$H NMR (400 MHZ, $CDCI_3$)δ ppm 1.94 (m,

2 H),2.74 (m, 6 H),2.97 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.94 (t, *J*=6.32 Hz, 1 H),6.48 (d, *J*=9.09Hz,1 H), 6.79 (dd,*J*=8.84, 2.02 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.03 (m,4 H), 7.26(m,9H),7.39 (d,*J*=2.02 Hz,1 H),7.44 (d,*J*=3.54 HZ, 2H),7.90 (d, *J*=7.58 Hz,1H),7.96(d,*J*=8.34 Hz,2H)

Paso 2:. El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar, después de la cromatografía instantánea, el ácido del título con el rendimiento de 84%. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm1.96(m,2H),2.76(m,6H),2.98(m,2H)5.00(t,*J*=6.32Hz,1H),6.79(dd,*J*=8.84,2.02Hz,1H),7.04(m,4H),7.28(m,10H),7.40(d,*J*=8.34Hz,2H). HRMS calculado para $C_{39}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ Na, 719.1514; Hallado (ESI-),695.15363

Ejemplo 255::

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorofenil) sulfonil}amino}etil)-1*H*-indol-3-il]etoxi}benzóico.

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato y el cloruro de 2-clorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 86%. ^{1}H NMR (400 MHZ,DMSO-D6)δ ppm 2.93 (m, 2 H),3.02 (m,2 H),3.11 (t, *J*=6.57 Hz, 2H),3.81 (s,3H),4.19 (t,*J*=6.57Hz,2H), 6.49 (d,*J*=8.84, Hz, 1 H), 6.80(dd,*J*=8.84,2.02 Hz,1 H), 6.96(d,*J*=8.84 Hz, 2H),7.01(s,1H),7.04 (dd, *J*=6.95,2.40 Hz,4H)7.34

(m,5H),7.40(m,1H)7.60 (m,3H),7.80 (dd,J=7.83,1.52 Hz,1H),7.86(d,J=8.84 Hz,2H),8.11(t,J=5.81Hz,1H).

Paso 2:.El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1. El material crudo fue purificado vía la cromatografía instantánea para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 74%. ^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$)δ ppm 2.89 (m,2H),3.18(t,J=6.57Hz,2H),4.20(t,J=6.57,Hz,2H),5.09(t,J=6.32Hz,1H),6.53(d,J=8.84Hz,1H),6.82(m,3H),6.90(s,1H),7.05(m,4H),7.26(m7H),7.45(m,2H),7.52(d,J=2.02Hz,1H),7.90(m,1H),8.00(d,J=8.84 Hz,2H). HRMS calculado para $C_{38}H_{32}Cl_2N_2O_5S$,698.1409;Hallado (ESI+),699.14786. Análisis calculado para $C_{38}H_{32}Cl_2N_2O_5S$: C,65.23; H,4.61; N,4.00. Hallado: C, 65.02; H,4.44; N,3.94.

Ejemplo 256:

Ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorofenil) sulfonil]amino}etil)-1*H*-indol-3-il]etil}sulfonil) benzóico.

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etanosulfonil}benzóico y el cloruro de 2-clorosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 48%. ^{1}H NMR (400

MHz,$CDCl_3$)δ ppm 2.88 (q, J=7.07 Hz, 2H),3.03 (t,J=7.33Hz,2H),3.20(m,2H),3.43(m,2H),3.97(s,3H),5.18 (t,J=6.44, Hz, 1 H), 6.46(d,J=8.84,Hz,1 H), 6.78(dd,J=8.97,2.15Hz,1H),6.84(s,1H),7.04(dd,J=6.69,2.40 Hz,4H)7.21(d,J=2.02,Hz,1H)7.31(m,7H),7.48(d,J=3.79Hz,2H) ,7.91(d,J=7.58Hz,1H),8.08(d,J=8.59 Hz,2H),8.24(m,2H).

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 97%.^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm2.88(q,J=6.91Hz,2H),3.04(t,J=7 .20,Hz,2H),3.22(m,2H)3.45(m,2H),5.25(t,J=6.44Hz,1H),6.47 (d,J=9.09Hz,1H),6.78(dd,J=8.84,2.02Hz,1H),6.84(s,1H),7.0 4(dd,J=6.57, 2.53Hz,4H).7.22(d,J=2.02 Hz,1H),7.31 (m,7H),7.48(d,J=3.79Hz,2H)7.92(d,J=7.83Hz,1H),8.12(d,J=8 .59Hz,2,H),8.28(d,J=8.34Hz,2H).

Ejemplo 257:

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(1,2-dimetil-1*H*-imidasol-4-il)sulfonil]amino}etil)-1*H*-indol-3-il]propil}sulfonil)benzóico.

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de 1,2-dimetilimidazol-4-sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 80%. ^{1}H NMR (400

MHz,DMS=D6)δ ppm.86(m,2H),2.18(s,3H),2.71(m,4H),2.94(m,4 H),3.49(s,3H),3.83(s,3H),6.42(d,*J*=8.84Hz,1H),6.76(dd,,*J*= 8.84,2.02Hz,1H),7.06(m,4H),7.36(m,8H),7.44(d,*J*=2.02, Hz, 1 H), 7.49(s,1H),7.59(s,1H)7.87(d,*J*=8.08,Hz,2H).

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 61%.$_1$HNMR(400MHz,DMSOD6)δppm1.87(m,2H)2.18(s,3H)2.70(t,*J*= 7.58Hz,4H),2.95(m,4H),3.49(s,3H),6.42(d,*J*=8.84,Hz,1H),6. 76(dd,*J*=8.84,2.02Hz,1H),7.06(m,5H)7.35(m,8,H),7.44(d,*J*=2 .02Hz,1H),7.49(s,1H)7.59(t,*J*=4.93,Hz,1H),7.85(d,*J*=8.34,H z,2H).HRMS: calculado para $C_{38}H_{37}ClN_4N_4O_4S$,680.2224; hallado (ESI+).681.22879.

Ejemplo 258:

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(1,2-dimetil-1*H*-imidasol-4-il)sulfonil]amino}etil)-1*H*-indol-3-il]etoxi) benzóico.

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato y el cloruro de 1,2-dimetilimidazol-4-sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 84%.7 en 84% yield 1h NMR (400MHz,CDCI3)δ ppm2.25(S,3H),2.18(s,3H),3.07(m,2H),3.13(m,2H),3.18(t,J=6.82Hz,2H),3.39(s,3H),3.88(s,3H),4.17(t,*J*= 6.69Hz,2H),5.30(m,j=2.78Hz,1H),6.47(d,J=9.09Hz,1H),6.79(d

d, J=8.84, 2.02Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.84Hz, 2H), 6.93 (s, 1H) 7.08 (m, 5H), 7.29 (m, 6H), 7.51 (d, J=2.02Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.84Hz, 2H)

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 55%. ^{1}HNMR (400MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.17 (s, 3H) 3.02 (m, J=9.10Hz, 4H) 3.14 (t, J=6.57Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 4.21. (t, J= 6.69Hz, 2H), 6.47 (d, J=8.84, Hz, 1H), 6.76 (dd, J=8.84, 2.27Hz, 1H), 6.69 (d. J=8.84Hz, 2H) 7.07 (m, 5H), 7.36 (m, 6H), 7.49 (s, 1H) 7 .63. (m, 2H), 7.84 (d, J=8.84Hz, 2H). HRMS: calculado para $C_{37}H_{35}ClN_4N_4O5S$, 682.2014; hallado (ESI+). 683.20812.

Ejemplo 259:

Ácido 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorofenil)sulfonil]amino}etil)-1*H*-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]propanóico.

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del éster de etilo de ácido 3-(4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etanosulfonil}-fenil)-propiónico y el cloruro de 2-clorosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 78%. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCI3) δ ppm 1.25 (m, 3H), 2.66 (t, J=7.58Hz, 2H), 2.88 (Q, J=6.48Hz, 2H), 3.07 (m, 6H) , 3.34 (m, 2H), 4.12 (Q, J=7.07Hz, 23H), 5.31 (t, J=6.32Hz, 1H), 6.45 (d, J=8.84Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.84, 2.02Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.04 (m, 4H), 7.16 (d, J=1.77Hz, 1H), 7.30 (m, 7H) 7.46 (m, 4H) 7.91 (m, 3H)

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar, después de la cromatografía instantánea, el ácido del título con el rendimiento de 41%. ^{1}H NMR(400MHz,CDCI3)δppm2.74(s,4H)2.86(t,J=6.69Hz,2H)2.93(m,2H)3.08(t,J=6.57Hz,4H),3.29(m,2H),6.43(d,J=8.84Hz,1H),6.61(s,1H),6.78(m,2H),7.00(m,4H)7.25(m,7H),7.36(d,J=1.77Hz,1H),7.45(m,2H)7.50(d,J=8.34Hz,2H),7.80(d,J=7.58Hz,1H)7.93(d,J=8.34Hz,2H).HRMS: calculado para $C_{48}H_{36}Cl_2N_2O_6S_2$(M-H)773.1319 hallado 773.13107

Ejemplo 260:

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-(2-{[(3-cloro-4-metilfenil)sulfoni]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxy}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato y el cloruro de 3-cloro-4-metilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 100%.^{1}H NMR (400MHz,CDCI3)δ ppm2.38(s,3H),2.92(q,J=6.99Hz,2H),3.09(t,J=7.58Hz,2H),3.18(t,J=6.44Hz,2H),3.88(s,3H),4.21(t,J=6.44Hz,2H),4.42(t,J=6.44Hz,1H),6.54(d,J=8.84Hz,1H),6.79(m,2H),6.83(dd,J=8.84,2.02Hz,1H),6.88(s,1H),7.04(m,4H),7.20(d,J=8.08Hz,1H)7.29(m.6H),7.40(dd,J=7.95,1.89,Hz,1H),7.52(d,J=2.02Hz,1H),7.66(d,J=1.77Hz,1H),7.93(m,2H)

Paso 2:. El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1. el

producto crudo fue purificado por medio de la cromatografía instantánea proporcionando el ácido del título con el rendimiento de 69%. 1HNMR(400MHz,CDCI3)δppm 2.38(s,3H)2.93(m,2H)3.10(t,J=7.45Hz,2H),3.19(t,J=6.44Hz, 2H),4.23(t,J=6.44Hz,2H),4.52(s,1H),6.52(s,1H),6.54(d,J=8 .84Hz,1H)6.83(m,3H),6.89(s,1H)7.04(m,4H)7.20(d,J=8.08Hz, 1H),7.29(m,6H)7.40(dd,J=8.08,1.77Hz,1H),7.53(d,J=2.02Hz, 1H)7.67(d,J=2.02Hz,1H),7.98(d,J=8.84Hz,2H).HRMS: calculado para C39H34Cl2N2O5S,712.1565; hallado (ESI+). 713.16268. Anal.calculado para C39H34CL2N2O5S: C,65.64;H,4.80;N,3.93. Hallado C,65.62;H,4.52;N,3.73.

Ejemplo 261:

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-cloro-4-metilfenil)sulfonil]amino}etil)-1*H*-indol-3-il]propil}benzóico.

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato se agregó el cloruro de 3-cloro-4-metilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 98%. 1H NMR (400 MHz,CDMCI3)δ ppm1.95(m,2H),2.40(s,3H),2.72(q,J=8.25Hz,4H) ,2.96.(t,J=7.33Hz,2H),3.91(s,3H),4.27(t,J=6.44Hz,1H),6.49 (d,J=8.84Hz,1H),6.80(dd,J=8.97,2.15Hz,1H),6.82(S,1H),7.02

(m,9H),7.38(dd,J=7.96,1.89Hz,1H),7.40(dd,J=2.02Hz,1H),7.66(d,J=1.77Hz,1H),7.96(d,J=8.34Hz,2H)

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar, después de la cromatografía instantánea, el ácido del título con el rendimiento de 40%. ^{1}HNMR(400MHz,CDCI3)δppm1.96(m,2H)2.40(s,3H)2.73(m,4H)2.83(m,2H)2.98(t,J=7.33Hz,2H),4.33(t,J=6.32Hz,1H),6.49(d,J=8.84Hz,1H),6.80(dd,J=8.84,2.27Hz,1H),6.83(s,1H),7.02(m,4H)7.21(d,J=7.83Hz,1H),7.29(m,8H),7.39(m,1H)7.66(d,J=1.77Hz,1H), 8.00 (d,J=8.08 Hz, 2H). HRMS: calculado para $C_{40}H_{36}Cl_2N_2O_4S$, 710.1773; hallado (ESI+).711.18411. Anal. calculado para C40H36CL2N2O4S: C,67.51;H,5.10;N,3.94 hallado C,67.67;H,5.27;N,3.81.

Ejemplo 262:

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3cloro-5-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxil}benzóico.

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato y el cloruro de 3-cloro-5-fluoro-2-metilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 100%. ^{1}H NMR (400 MHz,CDCI3)δ ppm2.26(s,3H),2.99(m,2H),3.10(m,2H),3.18(t,J=6.57Hz,2H),3.88(s,3H),4.21(t,J=6.57Hz,1H),4.71(t,J=6.32Hz

,1H),6.52(d,J=8.84Hz,1H),6.81(m,3H),6.88(s,1H),7.04(m,4H),7.14(d,j=9.60Hz,1H)7.29(m,6H),7.52(d,J=2.02Hz,1H),7.58(d,J=7.58Hz,1H),7.94(m,2H)

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionarel ácido del título con el rendimiento de 69%.$_1$HNMR(400MHz,CDCI3)δppm2.26(s,3H)2.99(m,2H)3.11(m,2H),3.19(t,J=6.44Hz,2H),4.23(t,J=6.44Hz,2H),4.79(t,J=6.32,Hz,1H),6.52(d,J=8.84Hz,1H),6.83(m,3H)6.88(s,,1H),7.04(m,4H)7.15(d,J=9.60Hz,1H),7.29(m,6H)7.52(d,J=2.02Hz,1H),7.59(d,J=7.58Hz,1H).7.99(d,J=8.84Hz,2H)HRMS: calculado para C_{38}H33Cl2FN2O5S,730.1471;hallado (ESI+).731.1532.

Ejemplo 263:

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-cloro-5-fluor-2-metilfenil)sulfonil]amino}etil)-1*H*-indol-3-il]propil}benzóico.

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato se agregó el cloruro de 3-cloro-5-fluoro-2-metilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 75%.
1H NMR (400 MHz,CDCI3)δ ppm 1.95 (m,2H), 2.27 (s,3H), 2.72(q,J=7.58Hz,4H),2.89(t,J=6.82Hz,2H),2.97(m,2H),3.91(s,3H),4.59,(t,J=6.19Hz,1H),6.47(d,J=8.84Hz,1H), 6.80 (dd, J=8.97, 2.15Hz,1H) ,6.82(s,1H) 7.03 (dd,J=6.82, 2.53Hz, 4H), 7.13 (d,J=9.60Hz, 1H) 7.24 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.29

(m,6H),7.40(d,J=2.02Hz,1H)7.58(d,J=7.58Hz,1H),7.96(d,J=8.34Hz,2H).

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 96%.

1HNMR(400MHz,CDCI3)δppm 1.96(m,2H),2.28 (s,3H) 2.74 (m,4H),2.89(m,2H),2.99(m,2H),4.65(q,J=6.32Hz,1H),6.47(d,J=8.84Hz,1H),6.80(dd,J=8.97,2.15Hz,1H),6.82(s,1H).7.03(m,4H),7.14(d,J=9.60,Hz,1H)7.30(m,8H),7.40(d,J=2.02Hz,1H)7.58(d,J=7.58Hz,1H)8.01(d.J=8.08Hz,2H)HRMS: calculado para C40H35Cl2FN2N4O4S,728.1679; hallado (ESI+).729.17441
Análisis calculado para C40H35Cl2FN2O4S: C,65.84; H,4.83; N,3.84. Hallado:C,65.49; H,5.02; N,3.72.

Ejemplo 264:

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-nitrofenil) sulfonil]amino}etil)-1*H*-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato se agregó el cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 74%.

1H NMR (400 MHz,CDCI3)δppm 1.97 (m,2H), 2.73 (q,J=8.087Hz,4H),2.91(m,2H),3.04(m,2H)3.91(s,3H),5.33(t,J=6.06Hz,1H),6.52(d,J=8.84Hz,1H),6.80(dd,J=8.84,2.02 Hz, 1H), 6.90(s,1H), 7.06 (dd, J=6.57, 2.53Hz, 4H), 7.24

(d,J=8.34, Hz,2H), 7.29(m,6H),7.39 (d, J=2.02 Hz,1H), 7.50(td,J=7.71,1.26Hz,1H),7.65(td,J=7.77,1.39Hz,1H),7.75 (dd,J=7.83,1.26Hz,1H),7.80(dd,J=7.96,1.14Hz,1H),7.96 (d,J=8.08Hz,2H).

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

1H NMR (400MHz, CDCl3)δppm 1.98 (m,2H) 2.75 (m,4H), 2.92 (m,2H), 3.06 (m,2H),5.35(t,J=6.06 Hz,1H), 6.52 (d,J=8.84Hz, 1H), 6.81 (dd,J=8.84, 2.02Hz, 1H),6.91 (s,1H)7.07(dd,J=6.82,2.53Hz,4H),7.29(m,8H),7.40(d,J=2.02H z,1H)7.51(m,1H),7.66(m,1H),7.76(dd,J=7.83,1.26Hz,1H),7.81 (dd,J=7.96,1.14Hz,1H),8.01(d,J=8.34Hz,2H).HRMS: calculado para C39H34ClN3O6S,707.18568; hallado (ESI+)708.19296.

Ejemplo 265:

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-nitrofenil) sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxy}benzóico.

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato y el cloruro de 2-nitrosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 63%.

1H NMR (400 MHz,CDCI3)δppm 2.99 (m,2H), 3.19(m,4H), 3.88(s,3H), 4.21 (t,J=6.57Hz,2H), 5.40 (t, J=6.19Hz, 1H),6.57(d,J=8.84,Hz,1H),6.82(m,3H),6.96 (s,1H) 7.08 (m,4H), 7.29 (m,6H), 7.49(td, J=7.71, 1.26Hz, 1H), 7.52

(d,J=1.77, Hz,1H), 7.65(td, J=7.71, 1.26Hz, 1H), 7.80 (m,2H), 7.93(d,2H).

Paso 2: . El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

1H NMR (400MHz, CDCl3) δ ppm 2.99 (m,2H) 3.20 (m,4H) 4.23 (t, J=6.57Hz, 2H), 5.40(t, J=6.19Hz, 1H) 6.57 (d, J=8.84Hz, 1H), 6.84(m,3H), 6.95 (s,1H),7.08(m,J=5.68, 3.66Hz,4H)7.29(m,6H),7.50(m,2H)7.65(td,J=7.77,1.39Hz,1H), 7.80(m,2H)7.98(d,2H).HRMS: calculado para C38H32ClN3O7S, 709.16495; hallado (ESI+),710.17059

Ejemplo 266:

Ácido 4-[2-(1-benzidril-5-cloro-2-{2-[(mesitilsulfonil) amino]etil}-1*H*-indol-3-il)etoxi]benzoico.

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato y el cloruro de 2-mesiilenobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 89%.

^{1}H NMR (400 MHz,CDCI3)δppm 2.24 (s,3 H), 2.48 (s, 6H), 2.90(m, 2H), 3.05 (m,2H), 3.16 (t, J=6.69Hz, 2H),3.89 (s, 3H) 4.17 (t, J=6.69Hz, 2H)4.48 (t, J=6.44Hz, 1H) 6.52(d, J=8.84Hz,1H).

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para

proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 68%.

^{1}H NMR (400MHz, CDCI3) δ ppm 2.24(s,3H),2.48 (s, 6H) 2.90 (q, *J*=6.99Hz, 2H), 3.06(m, 2H), 3.17(t, *J*=6.69Hz, 2H),(4.19(t,*J*=6.57,Hz,2H),4.59(s,1H) 6.52 (d, *J*=8.84, Hz, 1H) 6.82 (m,6H), 7.02(m,4H),7.29(m,6H),7.52 (d,*J*=2.02Hz,1H)7.98(d,*J*=8.84Hz,2H)HRMS: calculado para C41H39ClN2O5S,706.22682; hallado (ESI+).707.23370.

Ejemplo 267:

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,4,6,trimetil benzenosulfonilamino)-etil]-1*H*-indol-3-il}-propil)-benzóico.

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de 2-mesitilenobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 83%. 1H NMR (400 MHz,CLOROF CDCI3)δppm 1.93 (m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.47(s, 6H), 2.70 (m, 4H), 2.82(m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.91 (s, 3H) 4.36 (t, *J*=6.44Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=8.84Hz, 1H), 6.75 (s,1H), 6.79 (dd, *J*=8.84, 2.27Hz, 1H),6.88(s,2H),7.00(m,4H)7.22(d,*J*=8.34Hz,2H),7.28(m,6H), 7.39(d, *J*=2.02Hz,1H),7.95(d,*J*=8.34Hz,2H).

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para

proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 84%.

^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ ppm 1.94 (m, 2H) 2.26 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 2.71 (m,4H), 2.83 (m, 2H), 2.93 ((m, 2H) 4.45(t,*J*=5.81Hz,1H), 6.46 (d, *J*=8.84Hz, 1H), 6.75 (s,1H), 6.79 (dd, *J*=8.97, 2.15Hz, 1H), 6.88(s, 2H) 7.00(m, 4H), 7.27 (m,8H), 7.40 (d, *J*=2.02Hz, 1H), 8.01(d, *J*=8.34Hz, 2H).HRMS: calculado para C42H41ClN2O4S, 704.24756: hallado (ESI+)705.25452.

Ejemplo 268:

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[(2-fluor-6-(trifluorometil)fenil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico.

Paso 1: 2-bromo-1-fluoro-3-trifluorometilbenceno (1.0 eq) fue absorbido en tetrahidrofuran (0.5 M) y éter de dietilo (0.5 M) y enfriado hasta -78 °C. Se agregó nbutillitio (2.5 M, 1.0 eq) se agregó con un gotero y la reacción fue agitada durante 40 minutos. Un volumen de dióxido de azufre igual al volumen del THF fue condensado y diluido con dos volúmenes de éter. La sal de litio del benceno fue colocada con una cánula en el dióxido de azufre y la reacción se calentó lentamente hasta la temperatura de ambiente. El solvente fue retirado y la sal obtenida fue lavada con éter y luego absorbida en hexanos (1.0 M) y enfriada en un baño de hielo. El cloruro de sulfurilo (1.06 eq) fue agregado y

la reacción fue calentada hasta al temperatura de ambiente y agitada durante 5 horas. El solvente fue retirado proporcionando el cloruro de 2-fluoro-¿6-trifluorometilbencenosulfonilo en forma de un sólido blanco aceitoso con el rendimiento de 65%. El producto fue utilizado en forma cruda.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) □ppm. 7.46 (m, 1H), 7.52 (m, 2H).

Paso 2: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato se agregó el cloruro de 2-clorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 62%.

^{1}H

NMR (400MHz, CDCl3) δ ppm. 1.94 (m, 2H) 2.73 (m, 4H) 2.91 (m,2H), 2.99 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.87 (t, J=5.81Hz, 1H) 6.50 (d,J=8.84Hz,1H),6.81(dd,J=8.97,2.15 Hz,2H),7.03(m,4H),7.24(d,J=8.34,Hz,2H), 7.30 (m, 7H)7.41 (d, J=2.02Hz,1H),7.62(m,2H),7.95(d,J=8.34Hz,2H).

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 56%.

^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δppm 1.96(m,2H),2.75(m,4H),2.92 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 4.93(t, J=5.94Hz, 1H),6.51(d, J=8.84Hz,1H)6, 82 (m, 2H), 7.03 (m, 4H), 7.28 (m, 8H), 7.32 (d, J=10.61Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.02Hz, 1H), 7.63

(m, 2H),8.01(d,J=8.08Hx,2H), HRMS calculado para [C40H33ClF4N2O4S + H] 749.18585 hallado 749.18578.

Ejemplo 269:

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-fluor-6-trifluormetil)fenil]sulfonil}amino)etil]-1*H*-indol-3-il}etoxi)benzóico.

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato se agregó el cloruro de 2-fluoro-6-trifluorometilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 89%. ^{1}H NMR (400 MHz,CDMCl3)δ ppm 3.00(m,2H),3.12(m,2H),3.20 (t,J=6.44Hz,2H),3.88(s,3H),4.20(t,J=6.44Hz,2H),4.99 (t,J=6.06Hz,1H),6.54(d,J=8.84Hz,1H),6.79(d,J=8.84Hz,2H), 6.84(dd,,J=8.97,2.15Hz,1H),6.88(s,1H),7.04(dd,J=6.82,2.5 3Hz,4H),7.28(m,6H),7.33(m,1H),7.54(d,J=2.02,Hz,1H),7.60(m,2H),7.93(d,J=9.10Hz,2H).

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 36%.

^{1}H NMR (400MHz, CDCI3) δ ppm 3.01 (m, 2H) 3.13 (m, 2H) 3.21(t,J=6.44Hz,2H),5.07(t,J=6.06Hz,1H)6.55(d,J=8.84Hz,1 H),6.83(m,3H),6.88(s,1H)7.04(m,4H)7.28(m,6H)7.32(m,1H),7 .55(d,J=2.02,Hz,1H),7.61(m,2H),7.98(d,J=8.84Hz,2H),HRMS: calculado para [C39H31ClF4N2O5S + H] 751.16511; hallado

751.16431.

Ejemplo 270:

Ácido 4-}3-[1-benzidril-5-cloro-2-{2-(2-{[(2,6-dimetilfenil)sulfonil]amino}etil(mesitilsulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico.

Paso 1: Se preparó el cloruro de 2,6-dimetilbencenosulfonilo a partir de 2-bromo-1,3-dimetilbenceno de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18, Paso 1-2. La reacción proporcionó el producto en forma de un sólido blanco con el rendimiento de 84%.

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-D6)δ ppm 2.54 (s,6 H), 6.94 (d, *J*=7.33Hz, 2H),7.02(m,1H).

Paso 2: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato se agregó el cloruro de 2,6-dimetilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 66%.

^{1}H NMR (400MHz, CDCI3) δ ppm 1.93(m,2H),2.50 (s,6H) 2.70 (m,4H), 2.82 (m, 2H, 2.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.40 (d,*J*=8.84Hz,1H),6.77(s,1H),6.80(dd,*J*=8.97,2.15Hz,1H), 7.00(m,4H),7.07(d,*J*=7.58,Hz,2H),7.22(d,*J*=8.08,Hz,2H)7.27 (m,7H),7.40(d,*J*=2.02Hz,1H)7.95(d,*J*=8.08Hz,2H).

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para

proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 96%.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-D6) δppm 1.81 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.65 (m, 4H) 2.81 (m, 2H) 2.87 (m, 2H) 6.45 (d, J=8.84Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.84, 2.27Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.02 (m, 4H), 7.17 (d, J=7.58Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.33 (m, 6H), 7.43 (d, J=2.27Hz, 1H), 7.70 (t, J=5.81Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.08Hz, 2H). HRMS calclulado para [C41H39ClN2O4S + H] 691.23919 hallado 691.23872.

Ejemplo 271:

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-dimetilfenil)sulfonil]amino}etil]-1*H*-indol-3-il]etoxi}benzóico.

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato se agregó el cloruro de 2,6-dimetilbencenosulfonilo (Ejemplo 266, Paso 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 88%.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCI3) δppm 2.51 (s, 6H), 2.90 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.16 (t, J=6.69Hz, 2H), 3.89 (s, 3H) 4.17 (t, J=6.57Hz, 2H), 4.50 (t, J=6.19, Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.84Hz, 1H), 6.79 (m, 6H), (d, J=9.10Hz, 2H), 6.83 (m, 2H) 7.02 (m, 4H) 7.06 (d, J=7.58Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.28 (m, 6H), 7.53 (d, J=2.02Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.84Hz, 2H).

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 79%.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-D7) δ ppm 2.48 (s, 6H), 2.85 (m,2H), 2.95 (m, 2H), 3.08 (t, J=6.57Hz, 2H), 4.15 (t, J=6.69Hz,2H),6.48(d,J=8.84Hz,1H)),6.79(dd,J=8.84,1.77Hz, 1H),6.90(d,J=8.84Hz,2H),6.95(s,1H),7.01(m,4H),7.14 (d,J=7.58Hz,2H)7.29(m,6H),7.63(d,J=2.02Hz,1H),7.73 (t,J=5.94Hz,1H),7.82(d,J=8.84Hz,2H). HRMS calculado para [C40H37ClN2O5S + H] 693.21845 hallado 693.21791.

Ejemplo 272:

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-(dietilfenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico.

Paso 1: El cloruro de 2,6-dietilbencenosulfonilo fue preparado a partir de 2-bromo-1,3-dietilbenceno de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 18, Paso 1-2. La reacción proporcionó el producto en forma de un sólido aceitoso de color amarillo pálido, con el rendimiento de 36%.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.13 (t, J=7.33Hz, 6H), 3.08 (q, J=7.33Hz, 4H), 6.96 (d,J=7.58Hz,2H)7.10(m,1H).

Paso 2: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato se agregó el cloruro de 2,6-dietilbencenosulfonilo de

acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 72%.
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.10 (t, J=7.33Hz, 6H), 2.91(m,6H)2.99(m,2H),3.11(t,J=6.69Hz,2H),3.81(s,3H)4.18 (t,J=6.69Hz,2H))6.49(d,J=8.84Hz,1H))6.80(dd,J=8.84,2.02Hz,1H),6.93(d,J=8.84Hz,2H)6.97(s,1H)7.02(m,4H),7.17(d,J=7.58Hz,2H),7.32(m,5H),7.38(t,J=7.71 Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.71, Hz,1H),7.65(d,J=2.02Hz,1H), 7.74 (t,J=5.94Hz, 1H),7.85(d,J=8.84Hz,2H).

Paso 3: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 88%.
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.10(t,J=7.33Hz,6H),2.91 (m,6H),2.98(d,J=7.83Hz,2H)3.10(t,J=6.57Hz,2H),4.17 (t, J=6.69Hz,2H),6.49(d,J=8.84Hz,1H)6.80(dd,J=8.84,2.02 Hz,1H),6.91(d,J=9.09Hz,2H),6.97(s,1H),7.02(m,4H),7.17 (d,J=7.58Hz,2H),7.32(m,5H),7.38(t,J=7.58Hz,1H)),7.65 (d,J=2.27Hz,1H),7.74(t,J=5.81Hz,1H),7.83(d,J=8.84Hz, 2H).HRMS calculado para[C42H41ClN2O5S + H]721.24975 721.24876.

Ejemplo 273:
Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-2-{[(2,6-dietilfenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico.

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-

benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato se agregó el cloruro de 2,6-dietilbencenosulfonilo (Ejemplo 268, Paso 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 71%.

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-D6)δ ppm 1.11 (t, J=7.33Hz, 6H), 1.81 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.84 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.84(s,3H)6.44(d,J=8.84Hz,1H),6.77(dd,J=8.84,2.02Hz,1H), 6.94(s,1H),7.02(m,4H),7.19(d,J=7.58Hz,2H),7.33(m,7H), 7.40(t,J=7.71Hz,1H),7.43(d,J=2.02,Hz,1H),7.70(t,J=5.68,H z,1H), 7.86(d,J=8.34Hz,2H).

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar, después de la cromatografía instantánea, el ácido del título con el rendimiento de 85%.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.11 (t, J=7.33Hz, 6H), 1.81 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.84 (m, 2H) 2.91 (m, 6H), 6.45(d,J=8.84Hz,1H)6.77(dd,J=8.84,2.02Hz,1H),6.95(s,1H), 7.02(m,4H)7.19(d,J=7.58,Hz,2H),7.28(d,J=8.34Hz,2H)7.33 (m,5H)7.40(m,1H),7.43(d,J=2.27Hz,1H),7.70(t,J=5.68Hz,1H) 7.84(d,J=8.34Hz,2H)HRMS: calculado para [C43H43ClN2O4S + H] 719.27049; hallado 719.27028.

Ejemplo 274:

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-dimetoxifenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico.

Paso 1: 1,3-dimetoxibenceno (1.0 eq) fue absorbido en éter de dietilo (0.2M) y se agregó con un gotero n-butillitio (1.0 eq). La reacción fue calentada hasta reflujo durante 3 horas. Fue enfriada hasta la temperatura de ambiente y luego fue colocada en un baño de acetona de hielo seco y enfriada hasta -50 °C. Se agregó el bromuro (0.98eq) y la reacción se calentó lentamente hasta la temperatura de ambiente. La reacción fue templada con el tiosulfato de sodio saturado y la capa acuosa fue extraída con éter. Los extractos orgánicos fueron lavados con saluera, secados sobre el sulfato de sodio y concentrados proporcionando un sólido marrón. El sólido fue re-cristalizado a partir de hexanos proporcionando el producto en forma de un sólido blanco con el rendimiento de 27%.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.83 (s, 6H), 6.73 (d, J=8.34Hz,2H),7.30(t,J=8.34Hz,1H).

Paso 2: El cloruro de 2,6-dimetoxibenzenosulfonil fue preparado a partir de 2-bromo-1,3-dimetoxibenceno de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, Paso 1. La reacción proporcionó una mezcla de cloruro de sulfonilo y otro producto en forma de un sólido blanco.

Paso 3: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato se agregó el cloruro de 6-dimetoxibencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7

proporcionando el producto con el rendimiento de 72%.

^{1}H NMR (400MHz,CDCl3)δ ppm 3.08(m,2H),3.14(m,2H),3.20 (t,J=6.69Hz,2H),3.64(s,6H),3.88(s,3H),4.18(t,J=6.69Hz, 2H)5.41(t,J=5.68Hz,1H),6.42(d,J=8.84Hz,1H),6.52(d,J=8.59 Hz,2H),6.79(m,3H),6.91(s,1H),7.02(m,4H),7.25(m,6H),7.36 (t,J=8.46Hz,1H),7.54(d,J=2.02Hz,1H),7.93(d,J=8.84Hz,2H). m/z(M-)737.

Paso 4: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

^{1}H NMR (400MHz,CDCl3) δ ppm 3.08(m,2H),3.15(m,2H),3.21 (t,J=6.69Hz,2H),3.64(s,6H),4.20(t,J=6.57Hz,2H),5.44(m,1H),6.42(d,J=8.84Hz,1H),6.53(d,J=8.59Hz,2H),6.79(dd,J=8.84 ,2.02Hz,1H),6.83(d,J=8.84Hz,2H),6.91(s,1H),7.02(m,4H),7. 25(m,6H)7.36(t,J=8.46Hz,1H)7.54(d,J=2.02Hz,1H),7.98(d,J= 8.84Hz,2H).HRMS calculado para [C40H37ClN2O7S + H] 725.20729 hallado 719.27028.

Ejemplo 275:

Ácido 4-{3-[1-benzidril-5-cloro-2-{2{[(2,6 dimetoxifenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico.

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato se agregó el cloruro de 2,6-dimetoxibencenosulfonilo (Ejemplo 270, paso 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el

rendimiento de 80%.

^{1}H NMR (400 MHz,CDCl3) δ ppm 1.94 (m,2 H),2.72(m,4H), 3.01(m,4H),3.59(s,6H),3.91(s,3H)5.37(m,1H),6.37 (d,J=8.84Hz,1H),6.53(d,J=8.59Hz,2H)),6.76(dd,J=8.97, 2.15Hz,1H),6.84(s,1H),6.98(m,4H),7.21(d,J=8.34Hz,2,H),7.2 6(m,6H),7.38(m,2H),7.94(d,8.34Hz,2H).m/z(M+)737.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 91%.

^{1}H NMR (400MHz,CDCI3) δ ppm 1.95(m,2H),2.74 (m,4H) 3.02(m,4H),3.60(s,6H),5.41(s,1H),6.37(d,J=8.84Hz,1H),6.53 (d,J=8.59Hz,2H).6.76(dd,J=8.84,2.27Hz,1H),6.84(s,1H),6.99 (m,4H),7.25(m,8H),7.37(t,J=8.46Hz,1H)7.40(d,J=2.02Hz,1H)7 .99(d,J=8.34Hz,2H).HRMS calculado para [C41H39ClN2O6S + H] 723.22902 hallado 723.22893.

Ejemplo 276:

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-nitro-2-(3-fenilmetano sulfonil-propil)-1*H*-indol-3-il]etoxi}benzóico.

Paso 1: 4-nitroanilina (1.0 eq) fue absorbida en agua (0.8M) y HCl (10.8 M) concentrado. Monocloruro de yodo (1eq) fue agregado a una solución de 4:1 de agua y HCl (1.3M) concentrado y fue enfriada hasta 0 °C. La solución de ICl fue agregada a la solución de anilina y la temperatura de la reacción se fijó en la temperatura

de ambiente durante 20 horas. La reacción fue filtrada proporcionando el producto yodado en forma de un sólido amarillo con el rendimiento de 97.3%.

^{1}H NMR (300 MHz,DMSO-D6) δ ppm 6.75(d,J=9.07Hz,1H),7.98 (dd,J=9.o7,2.47Hz,1H),8.40(d,J=2.47Hz,1H).MS m/z 263(M-H).

Paso 2: El 2-yodo-4-nitroanilina (1 eq) y benzhidrilbromuro (1.3 eq) fueron absorbidos en diclorometano (0.8M). Se agregó diisopropiletilamina 81.1 eq) y la reacción fue calentada hasta 50 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y lavada con 1 N de HCl, secada sobre Na2SO4 y concentrada. La purificación utilizando la cromatografía instantánea (10% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó el producto alquilado con el rendimiento de 81%.

^{1}H NMR (400MHz, CDC13) δ ppm 5.56 (d, J=4.80Hz, 1H), 5.67(d,J=5.05Hz,1H),6.36(d,J=9.10Hz,1H)),7.32(m,6H),7.38 (m,4H),7.99(dd,J=9.09,2,53Hz,1H),8.61(d,J=2.53Hz,1H).

Paso 3: Éster de metilo de ácido Benzhidril-(4-nitro-2-yodo-fenil)-amina (1eq), 4-(6-hidroxi-hex-3-iniloxi)-benzóico (1.5eq), LiCl (1 eq) KOAc (5 eq) y acetato de paladio (II) (0.04eq) fueron agregados a un frasco de fondo redondo con 10 mL de DMF que ha sido desgasificado con argón. La reacción fue calentada hasta 100 °C por 7.5 horas. Luego fue enfriada, diluida con acetato de etilo, lavada con agua y saluera y secada sobre el Na2SO4 y concentrada proporcionando un sólido

marrón. La purificación por medio de la cromatografía instantánea proporcionó dos productos, el deseado éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-nitro-2-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-3-il]etoxi}benzóico, éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-nitro-3-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-3-il]etoxi}benzóico con el rendimiento total de 71%. Los productos fueron separados por medio de la cromatografía instantánea y ambos fueron llevados al siguiente paso.

^{1}H NMR (400 MHz,CDCl3) δ ppm 1.66 (t, J=5.56Hz, 1H), 1.80(t,J=5.18Hz,1H),3.14(m,4H),3.35(m,4H),3.81(m,2H),3.87 (m,J=1.52Hz,6H),3.97(q,J=6.32Hz,2H),4.10(t,J=6.82Hz,2H)), 4.31(t,J=6.19Hz,2H),6.58(d,J=4.04,1H),6.60(d,J=4.04Hz,1H) ,6.67(d,J=9.10Hz,2H),6.89(d,J=8.84Hz,2.H),7.10(m,9H),7.20 (s,1H),7.32(m,12H),7.75(m,2H),7.90(d,J=8.84Hz,2H),7.95(d, J=9.09Hz,2H),8.52(d,J=2.27Hz,1H),8.59(d,J=2.27Hz,1H).

Paso 4: Los regioisómeros (1.0 eq) del paso anterior fueron absorbidos en THF. Se agregó la trietilamina (1.2eq) y el cloruro de metanosulfonilo (1.2eq). La reacción fue agitada hasta que se consumió el material inicial según indicó TLC. La reacción fue diluida con diclorometano y lavada con agua y saluera. Fue secada sobre el Na2SO4 y concentrada. La reacción proporcionó una mezcla de isómeros con el rendimiento de 100 %.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 2.81 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.35 (m,8H), 3.87 (m, J=1.52Hz, 6H), 4.07(t, J=6.69Hz, 2H),6.62(6.57Hz,1H),6.65(d,J=6.57Hz,1H),6.69(d,J=8.84Hz,2

H),6,88(d,J=9.09Hz,2H),7.02(s,1H),7.10(dd,J=7.71,4.67Hz,8H),7.23(s,1H),7.34(m,12H),7.79(m,2H),7.91(d,J=8.84Hz,2H),7.96(d,J=8.84Hz,2H),8.49(d,J=2.27Hz, 1H) 8.62 (d, J=2.02Hz, 1H).

Paso 5: La mezcla de mesilatos crudos (1eq) de arriba y el azido de sodio (2.2 eq) fueron absorbidos en DMSO (0.05 M). La reacción fue agitada en la temperatura de ambiente hasta que el material inicial fue consumido según indicó el TLC. La reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua y saluera. Fue secada sobre el Na2SO4 y concentrada. La reacción proporcionó los azidos deseados con el rendimiento cuantitativo.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 3.12(m,4H),3.33(m,6H),3.64(t,J=6.82Hz,2H),3.88(m,J=1.52Hz,6H),4.05(t,J=6.32Hz,2H),4.29(t,J=6.19Hz,2H),6.65(m,4H),6.87(d,J=8.84Hz,2H),7.02(s,1H),7.10(m,8H),7.21(s,1H),7.34(m,12H),7.78(m,2H),7.91(d,J=8.84Hz,2H),7.96(d,J=8.84Hz,2H),8.49(d,J=2.27Hz,1H),8.61(d,J=2.27Hz,1H).

Paso 6: La mezcla de azidos inseparables (1.0eq) del paso 5 y trifenilfosfina (1.1eq) fueron absorbidos en THF y agitados en la temperatura de ambiente hasta que el material inicial fue consumido proporcionando el producto con un Rf mayor por TLC. Se agregó 1 ml de agua a la reacción y se continuó la agitación en la temperatura de ambiente hasta que el TLC indicó la desaparición del intermedio Rf mayor. El THF fue retirado al vacío y el sólido obtenido fue absorbido en el acetato de etilo,

lavado con agua y saluera, secado sobre el Na2SO4 y concentrado. La purificación por medio de la cromatografía instantánea proporcionó el rendimiento del total de 43% de los productos reducidos. Los regioisómeros fueron separados utilizando la cromatografía instantánea (elución de gradiente 0.25% metanol en diclorometano hasta 10 % de metanol en diclorometano). Los regioisómeros fueron identificados por NMR y el compuesto deseado el éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-nitro-1*H*-indol-3-il]etoxi}benzóico fue absorbido en el siguiente paso.

^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ ppm 3.30(m,6H),3.88(s,3H),4.27 (t,J=6.57Hz,2H),6.56(d,J=9.35Hz,1H),6.88(d,J=9.10Hz,2H), 7.10(dd,J=6.44,2.65Hz,4H),7.32(m,7H),7.72(dd,J=9.09,2.27Hz,1H),7.95(d,J=8.84Hz,2H),8.60(d,J=2.27Hz,1H). MS m/z 550(M+).

Paso 7: Al éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-nitro-3-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-3-il]etoxi}benzóico se agregó el cloruro de alfa-toluenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, Paso 7, el producto con el rendimiento de 61%. ^{1}H NMR (400MHz,CDCl3)□.ppm 2.89(m,2H),3.09(m,2H),3.25 (t,J=6.06Hz,2H),3.88(s,3H),4.09(s,2H),4.15(m,1H),4.25 (t,J=6.06Hz,2H),6.61(d,J=9.35Hz,1H),6.84(d,J=8.84Hz,2H), 6.97(s,1H),7.07(m,4H),7.20(m,J=8.08,1.52Hz,2H),7.32(m,9H)

7.77(dd,J=9.10,2.27Hz,1H),7.95(d,J=9.10Hz,2H),8.59 (d,J=2.27Hz,1H).MS m/z 703(M-H).

Paso 8: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 75%.

^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ ppm 2.90(m,2H),3.10(m,2H),3.26(t,J=6.06Hz,2H),4.10(s,2H),4.26 (t,J=6.06Hz,2H),4.37(t,J=6.19Hz,1H),6.61(d,J=9.35Hz,1H), 6.85(d,J=9.09Hz,2H),6.97(s,1H),7.07(m,4H),7.20(m,2H),7.32 (m,9H),7.76(dd,J=9.10,2.27Hz,1H),7.97(d,J=8.84Hz,2H),8.58 (d,J=2.27Hz,1H). HRMS: calculado para C39H35N3O7S, 689.2196 hallado (ESI +) 690.22581.

Ejemplo 277:

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-(2-cloro-1-metiletil)benceno}sulfonil)amino]etil}-1*H*-indol-3-il)propil]benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 2-(2-cloro-1-metil-etil)bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 65%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para

proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [$C_{42}H_{40}Cl2N_2O_4S$ +H]: 739.21586; hallado 739.21611.

Ejemplo 278

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(2-cloro-1-metiletil)benceno)amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]-benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 2-(2-cloro-1-metiletil)bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 61%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%. m/z (M-H)=739.3.

Ejemplo 279

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[{(2,6-dimetilbencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el

cloruro de 2,6-dimetilbencilsulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 45%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 88%. m/z (M-H)=738.2.

Ejemplo 280

Ácido 4-[3-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(ciclopropilsulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il]propil]benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de ciclopropanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 83%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 80%. m/z

HRMS calculado para $C_{36}H_{35}ClN_2O_4S$: 626.2006; hallado (ESI+), 627.20734.

Ejemplo 281

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-feniletil) sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de □-feniletanosulfonilo (preparado de acuerdo con el procedimiento en *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 5124-51-31) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 77%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 82%.

HRMS calculado para $C_{41}H_{39}ClN_2O_4S$: 690.2313; hallado (ESI+), 691,2383.

Ejemplo 282

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-feniletil) sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de □-feniletanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 81%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 85%.

HRMS calculado para $C_{40}H_{37}ClN_2O_5S$: 692.2115; hallado (ESI+), 693.2185.

Ejemplo 283

Ácido 2-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-fenilmetanosulfonil-amino-etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El crudo 2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etanol del paso 6, Ejemplo 142 fue tratado con el éster de metilo de ácido 3-hidroxi-benzóico de acuerdo con el Ejemplo 142, Paso 8 proporcionando el deseado éster de metilo de ácido 3-(2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etoxi)benzóico con el rendimiento de 85%.

Paso 2: El compuesto desprotegido fue preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 142, Paso 9. El crudo éster de metilo de ácido 3-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il}-etoxi}-benzóico fue utilizado en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 3-5: El éster de metilo de ácido 3-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-

benzóico fue preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 146 pasos 3-7 con el rendimiento de 57% (3 pasos)

Paso 6: Al éster de metilo de ácido 3-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico se agregó el cloruro de alfa-toluenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 73%.

Paso 7: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 88%.

HRMS calculado para $[C_{39}H_{36}ClN_2O_5S + H]$: 679.2028; hallado 679.2029.

Ejemplo 284

Ácido 2-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3,4-dicloro-fenilmetanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)-benzóico

Paso 1: Al éster de metilo de ácido 3-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (Paso5, Ejemplo 279) se agregó el cloruro de 3,4-diclorofenilmetanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 84%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para

proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 91%.

HRMS calculado para $[C_{39}H_{33}Cl3N_2O_5S$ +H]: 747.12486; hallado 747.12423.

Ejemplo 285

Ácido 3-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-fenilmetanosulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El crudo 2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etanol del paso 6, Ejemplo 142 fue tratado con el éster de metilo de ácido 2-hidroxi-benzóico de acuerdo con el Ejemplo 142, Paso 8 proporcionando el deseado éster de metilo de ácido 2-(2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etoxi)benzóico con el rendimiento de 60%.

Paso 2: El compuesto desprotegido fue preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 142, Paso 9. El crudo éster de metilo de ácido 2-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il}-etoxi}-benzóico fue utilizado en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 3-5: El éster de metilo de ácido 2-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico fue preparado de acuerdo con el procedimiento

descrito en el ejemplo 146 pasos 3-7 con el rendimiento de 60% (3 pasos)

Paso 6: Al éster de metilo de ácido 2-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico se agregó el cloruro de alfa-toluenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 90%.

Paso 7: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{35}ClN_2O_5S$ +H]: 679.2028; hallado 679.20358.

Ejemplo 286

Ácido 3-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3,4-dicloro-fenilmetanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)-benzóico

Paso 1: Al éster de metilo de ácido 2-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (Paso 5, Ejemplo 281) se agregó el cloruro de 3,4-diclorofenilmetanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 84%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para

proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 89%.

HRMS calculado para [$C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S$ +H]: 747.12486; hallado 747.12475.

Ejemplo 287

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({[(2,4-diclorofenil)sulfanil]metil}sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-clorometanosulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoato (Paso 1, Ejemplo 81) se agregó 2,4-diclorotiofenol de acuerdo con el procedimiento en el ejemplo 81 Paso 2. El crudo fue purificado por medio del HPLC preparativo con el rendimiento de 50%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%. m/z (M-1)776.92.

Ejemplo 288

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({[(2,4-difluorofenil)tio]metil}sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-clorometanosulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoato (Paso 1, Ejemplo 81) se agregó 2,4-

difluorotiofenol de acuerdo con el procedimiento en el ejemplo 81 Paso 2. El crudo fue purificado por medio del HPLC preparativo con el rendimiento de 27%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 100%. m/ż (M-1)744.97.

Ejemplo 289

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({[(3,4-dicloro-fenil)sulfinil]metil}sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Paso 1: Al metilo 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({[(3,4-dicloro-fenil)tio]metil}sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoato (Paso 1, Ejemplo 219) en THF fue oxidado con mCPBA (1.1 eq). El crudo fue purificado por medio de la columna instantánea con 30% et/hexano con el rendimiento de 42%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 93%. m/z (M-1)795.14.

Ejemplo 290

Ácido 4-{2-(1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-hidroxifenil) sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: El ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-(2-metil-penta-2,4-dieniloxi)-bencenosulfonilamino]etil}-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico (0.55 g, 0.70 mmol) (Paso 1, Ejemplo 183) y 10% de Pd/C (55 mg) en MeOH (30 ml) y EtOH (20m ml) fueron hidrogenados. La mezcla obtenida fue filtrada a través de Celita y concentrada. El residuo fue cromatografiado con 35-40% de EtOAc /hexano con el rendimiento del producto deseado (0.50 g, 95%).

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 90%.

HRMS calculado para $C_{38}H_{33}ClN_2O_6S$: 680.1748; hallado (ESI+), 681.18118.

Ejemplo 291

N-{2-[1-benzhidril-5-cloro-3-(2-{4-[(Z)-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]fenoxi}etil)-1H-indol-2-il]etil}-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida

Paso 1: El 2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etanol del paso 6, Ejemplo 142 fue acoplado con 4-hidroxi-benzaldehído de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 189, Paso 1 proporcionando 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-

cloro-1H-indol-3-il}-etoxi}-benzaldehído con el rendimiento de 70%.

Paso 2:El éter de sililo de arriba fue desprotegido siguiendo en Ejemplo 142, paso 9, proporcionando 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1#H!-indol-3-il]-etoxi}-benzaldehído con el rendimiento de 90%.

Paso 3: El alcohol de arriba fue activado por medio de la conversión al mesilato según está descrito en el Paso 10 Ejemplo 142 proporcionando el mesilato deseado que fue utilizado sin purificación en el siguiente paso.

Paso 4: El mesilato de arriba fue tratado bajo las condiciones descritas en el Paso 11 del Ejemplo 142 para generar 4-{2-(2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzaldehído con el rendimiento de 98% en dos pasos.

Paso 5: La mezcla de 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzaldehído (1.29 g, 2.41 mmol, 1.0 eq), 2,4-tiazolidina diona (0.41 g, 3.13 mmol, 1.3 eq) y piperidina 80.12 ml, 1.21 mmol, 0.5 eq) en EtOH (125 ml) fue reflujada durante la noche. EtOH fue eliminado en vacío. El residuo fue diluido en EtOAc y lavado con agua y luego saluera. La capa orgánica fue secada sobre el MgSO4 y concentrada, y el residuo fue cromatografiado con 30-35% de EtOAc/hexano para obtener 5-(4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (1.33 g, 87%).

Paso 6: A una solución del producto del paso 5 en THF (80 ml) se agregó Ph3P en pequeñas porciones. La mezcla fue agitada durante 1 día. Se agregó 3 ml de agua, se agitó durante dos días más. El producto sólido, que fue definido como imina de trifenilfosfina del azido de arriba. (60%) por LC/MS, fue filtrado.

Paso 7: La imina (250 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq) del paso 6, y el cloruro de (3,4-diclorofenil)metilsulfonilo en CH2Cl2 (10 ml) y Na2HCO3 saturado (5 ml) fueron agitados durante la noche de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 7%. m/z (M-1)830.45

Ejemplo 292

N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-3-{2-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-fenoxi]-etil}-1H-indol-2-il)-etil]-2-metil-bencenosulfonamida

Paso 1: La mezcla de imina de trifenilfosfina (300 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq) del paso 6,Ejemplo 287 y el cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo en CH2Cl2 (15 ml) y NaHCO3 saturado (5 ml) fueron agitados durante la noche de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 paso 7, proporcionando el producto con el rendimiento de 3%. HRMS calculado para [$C_{42}H_{36}ClN_3O_5S$ -H]: 760.1723; hallado 760.1728.

Ejemplo 293

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Al metil 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato (Paso 6, Ejemplo 42) se agregó el cloruro de 1-metil-1H-imidazol-2-sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 70%.

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 92%.

HRMS calculado para $[C_{37}H_{35}ClN_4O_4S + H]$ 667.2141; hallado 667.2137.

Ejemplo 294

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de 1-metil-1H-imidazol-2-sulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 proporcionando el producto con el rendimiento de 76%..

Paso 2: El producto intermedio de éster fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ácido del título con el rendimiento de 87%.

HRMS calculado para [$C_{36}H._{33}ClN_4O_5.S$ +H] 669.1933; hallado 669.1933.

Ejemplo 295

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-2-(2-{[(2cllrofenil) sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Paso 1: Una mezcla de metil-4-yodobenzoato (5.3 g, 20.2 mmol), alcohol de alilo (1.78g, 30.3 mmol) NaHCO3 (4.24g, 50.5 mmol)), Pd(Oac)2 (0.14g, 0.60 mmol), (n-Bu)4NB4 (6.55g, 20.2 mmol) y Cedazos moleculares 4-A (4.1g) en DMF anhidro (69 mL) fue agitada en la temperatura de ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción fue filtrada a través de celita y el producto de la filtración fue vertido sobre el agua y extraído con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con saluera, secada (Na2SO4) y concentrada bajo vacío. La cromatografía instantánea (gel de sílice, 10-20 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 2.11g (85% basado sobre el material inicial recuperado) del éster de metilo de ácido 4-(3-oxo-propil)-benzóico en forma de un aceite claro.

Paso 2: A la solución de 2-metil-1H-indol (0.86g, 5.2 mmol) y el éster de metilo de 4-(3-oxo-propil)-

benzóico (1.0g, 5.2 mmol) en cloruro de metileno (50 mL), se agregó TFA (1.78g, 15.6 mmol) seguido por trietilsilano (1.81 g, 15.6 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche, templada con NaHCO3 solución (50 mmL), y la capa orgánica fue lavada con solución de NaHCO3 saturado, agua, saluera y secada (Na2SO4). El solvente fue retirado bajo la presión reducida, y el residuo fue purificado por medio de la cromatografía de columna instantánea con 10-20% de EtOAc /hexanos proporcionando el éster de metilo de ácido 4-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)propil]benzóico con el rendimiento de 88% (1.67g).

Paso 3: A la solución del producto del paso 2 (1.66g, 4.86 mmol) en DMF (20 mL) fue agregado NaH (60% en aceite mineral, 0.24g, 5.83 mmol) bajo la atmósfera de N2. La mezcla fue agitada durante 1 hora enla temperatura de ambiente, seguido por la adición con un gotero del bromuro de benzhidrilo (1.8g, 7.29 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche en la temperatura de ambiente. Se agregó el agua (500 mL) a la mezcla de reacción, fue extraída con EtOAc, lavada con agua y saluera y secada sobre Na2SO4 y concentrada bajo la presión reducida hasta obtener un sirope marrón que fue purificado por medio de la cromatografía de gel de sílice utilizando 10% de EtOAc /hexanos como eluente para aislar el éster de metilo de ácido 4-[3-(1-benzhidril-2-metil-1H-indol-3-il)propil]

benzóico en forma de un material sólido blanco con el rendimiento de 76% (1.47 g).

Paso 4: El producto de arriba (1.46g, 2.87 mmol) fue disuelto en CCl4 (14.5mL), seguido por la adición de NBS (1.02 g, 5.73 mmol) y peróxido de benzoilo (2 mg). La mezcla de reacción fue calentada hasta reflujo durante 1 hora (hasta que todo el material inicial ha desaparecido). Esta mezcla fue enfriada hasta la temperatura de ambiente, filtrada y el sólido fue lavado con CCl4. El material filtrado fue evaporado hasta obtener el residuo marrón, que fue disuelto en acetona (40 mL) y agua (4 mL), luego se agregó a esta solución Ag2CO3 (1.75g, 3.16 mmol) y después de agitar durante la noche fue evaporada bajo presión reducida y al residuo se agregó el agua. Fue extraída con EtOAc, lavada con saluera y secada (Na2SO4), y evaporada hasta obtener un sirope, que fue purificado con 10% de EtOAc /hexanos para aislar el éster de metilo de ácido 4-[3-(1-benzhidril-2-formil-1H-indol-3-il)propil]benzóico (1.13g,) con el rendimiento de 85%. Alternativamente, se podría verter el dibromuro de la reacción con NBS en el DMSO (10-20% de concentración por peso) y agitar durante 30 minutos en la temperatura de ambiente. Cuando la reacción fue considerada terminada se vertió en agua y el precipitado obtenido fue aislado por medio de la filtración, la torta fue lavada y secada proporcionando el resultado esencialmente cuantitativo.

Paso 5: A la solución del indol de arriba (0.52 g, 1 mmol) en CH2NO2 (6.2 mL) fue agregado NH4OAC (0.077g, 1 mmol), la mezcla fue calentada hasta reflujo durante 1 hora, NH4OAC (0.077g, 1 mmol) fue agregado nuevamente y el calentamiento continuó durante otra hora adicional. La mezcla de reacción fue llevada a la temperatura de ambiente, se agregó EtOAc (50 mL), seguido por la adición de 100 mL de agua. La capa acuosa fue extraída con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con saluera, secadas (Na2SO4) y evaporadas hasta obtener una espuma amarilla que fue sometida a la purificación cromatográfica utilizando 10% de EtOAc /hexanos como eluente proporcionando el éster de metilo de ácido 4-{3-[1-benzhidril-2-(2-nitro-vinil)-1H-indol-3-il)-propil]-benzóico en forma de una espuma amarilla con el rendimiento de 75% (0.38g).

Paso 6: Se preparó Zn(Hg) agregando HgCl2 (3.4g, 7.2 mmol) a una mezcla de Zn-polvo (34.68g, 530.35 mmol) y 5% de HCl (38 mL) a una cubeta de 100 mL. Esta mezcla fue agitada vigorosamente durante 10 minutos. La fase acuosa fue decantada y se agregó 38 mL de % HCl nuevamente y la mezcla fue agitada durante 10 minutos. La fase acuosa fue decantada. Este sólido fue agregado al compuesto 6 de nitrovinilo (15g, 26.57 mmol) en THF (660 mL) y HCl concentrado (64.5 mL). La mezcla fue agitada en la temperatura de ambiente durante 1 hora, luego en reflujo durante 15 minutos. La mezcla de

reacción fue enfriada hasta la temperatura de ambiente y filtrada a través de celita. La solución aq. de NH4OH (200 mL) fue agregada al filtrado, agitada durante 15 minutos y THF fue eliminado bajo presión reducida. La capa acuosa fue extraída con CH2Cl2, la capa orgánica combinada fue lavada con saluera, secada (Na2SO4) y concentrada hasta una espuma marrón que fue purificada por medio de la cromatografía de columna eluyendo la columna con CHCl3 en el principio eliminando la impurezas polares, luego con 2% de MeOH/CHCl3 para aislar el éster de metilo de ácido 4-{3-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-2-(2-nitro-vinil)-1H-indol-3-il]-propil}-benzóico con el rendimiento de 40% (6.1g).

Paso 7: A la amina (1.0 eq) y NaOCH3 saturado (0.14 M) en CH2Cl2 (0.07 M) fue agregado el cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo (1.0 eq). Después de 1 hora la mezcla fue vertida en el bicarbonato de sodio saturado y extraída con CH2Cl2. La fase orgánica combinada fue lavada con saluera, secada sobre sulfato de sodio y purificada por medio de la cromatografía de columna proporcionando 92% del éster de metilo de ácido 4-(3-{1-benzhidril-2-[2-(2-clorobencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-propil)-benzóico.

Paso 8: El éster obtenido fue hidrolizado mezclando con 1N de NaOH (5 eq) en THF (0.07 M) y suficiente MaOH para producir una solución transparente. La reacción fue monitoreada por el TLC (10% MeOH-CH2Cl2)

para lograr la desaparición del material inicial. La mezcla fue agitada durante la noche en la temperatura de ambiente y luego concentrada, diluida con agua y acidificada hasta pH 2-4 utilizando 1M de HCl. La fase acuosa fue extraída con EtOAc y la fase orgánica fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y concentrada hasta obtener el compuesto del título con el rendimiento de 56%. m/z (M-1)663.2.

Ejemplo 296

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-dicloro-bencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzóico

Paso 1: El cloruro de [(3,4-diclorofenil) metil]sulfonil (0.07 g, 0.24 mmol) fue agregado a una mezcla de etilo {2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-fluoro-benzoato (Paso 6, Ejemplo 190, 0.17 g, 0.2 mmol) y K_2CO_3 (0.055 g, 0.4 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) y agua (0.7 mL) con agitación. Después de dos horas en la temperatura de ambiente, la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (10 mL) y el extracto fue lavado con 0.5 N NaOH, y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. La solución de CH_2Cl_2 fue filtrada a través de gel de sílice y el producto filtrado fue evaporado. El residuo obtenido fue triturado con una mezcla de éter y hexanos proporcionando 0.15 g de etilo 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-

diclorobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzoato en forma de un material sólido blanco; mp 83-85 °C;

HRMS calculado para $C_{41}H_{36}Cl_3FN_2O_5S$, 792.13.95; hallado (ESI+), 793.14729.

Paso 2: El etilo 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzoato (0.11g, 0.14 mmol), THF (0.5 mL), MeOH (0.5 mL) y NaOH (0.5 mL) fueron agitados juntos durante la noche. Los solventes fueron retirados y el residuo obtenido fue absorbido en agua. La solución fue acidificada con 1N HCl y extraída con acetato de etilo. El extracto fue secado sobre el sulfato de sodio y evaporado. El residuo obtenido fue triturado con una mezcla de éter y hexanos proporcionando 0.10 g del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzóico en forma de un sólido blanco; temp. de fusión 117-119 °C;

HRMS calculado para $C_{39}H_{32}Cl_3FN_2O_5S$: 764.1082; hallado (ESI+), 787.09794.

Ejemplo 297

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-cloro-bencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzóico

4/2

Pas 1: El cloruro de [(2-clorofenil) metil]sulfonil (0.14 g, 0.6 mmol) fue agregado a una mezcla de etilo {2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-fluoro-benzoato (Paso 6, Ejemplo 190, 0.12 g, 0.2 mmol) y K2CO3 (0.11 g, 0.8 mmol) en CH2Cl2 (2 mL) y agua (1 mL) con agitación. Después de dos horas en la temperatura de ambiente, la mezcla fue extraída con CH2Cl2 (10 mL) y el extracto fue lavado con 0.5 N NaOH, y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. La solución de CH2Cl2 fue filtrada a través de gel de sílice y el producto filtrado fue evaporado. El residuo obtenido fue triturado con una mezcla de éter y hexanos proporcionando 0.07 g de etilo 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzoato en forma de un material sólido blanco.

Paso 2: El etilo 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzoato (0.06g, 0.1 mmol), THF (0.5 mL), MeOH (0.5 mL) y NaOH (0.5 mL) fueron agitados juntos durante la noche. Los solventes fueron retirados y el residuo obtenido fue absorbido en agua. La solución fue acidificada con 1N HCl y extraída con acetato de etilo. El extracto fue secado sobre el sulfato de sodio y evaporado. El residuo obtenido fue triturado con una mezcla de éter y hexanos proporcionando 0.06 g del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-

clorobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzóico en forma de un sólido blancuzco; temp. de fusión 132-135 °C; MS (ESI) *m/z* 729.74 ((M-H)-); HRMS calculado para $C_{39}H_{33}Cl_2FN_2O_5S$: 730.1471; hallado (ESI+), 731.15514.

Ejemplo 298

Ácido 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]-2,2-dimetilpropánoico

Paso 1: El cloruro de [(3,4-diclorofenil) metil]sulfonilo (0.06 g, 0.2 mmol) fue agregado a una mezcla de etilo 3(4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etanosulfonil}-fenil)-2,2-dimetil-propionato (0.09 g, 0.14 mmol) y K2CO3 (0.04 g, 0.28 mmol) en CH2Cl2 (2 mL) y agua (0.7 mL) con agitación. Después de dos horas en la temperatura de ambiente, la mezcla fue extraída con CH2Cl2 (10 mL) y el extracto fue lavado con 0.5 N NaOH, y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. La solución de CH2Cl2 fue filtrada a través de gel de sílice y el producto filtrado fue evaporado. El residuo obtenido fue triturado con una mezcla de éter y hexanos proporcionando 0.04 g de etilo 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)-etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)denil]-2,2-dimetilpropanoato en forma de un material sólido blanco.

Paso 2: El etilo 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)-etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)denil]-2,2-dimetilpropanoato (0.04g, 0.05 mmol), THF (0.5 mL), MeOH (0.5 mL) y 1N NaOH (0.5 mL) fueron agitados juntos durante la noche. Los solventes fueron retirados y el residuo obtenido fue absorbido en agua. La solución fue acidificada con 1N HCl y extraída con acetato de etilo. El extracto fue secado sobre el sulfato de sodio y evaporado. El residuo obtenido fue triturado con una mezcla de éter y hexanos proporcionando 0.04 g del ácido 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil) sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]-2,2-dimetilpropánoico en forma de un sólido blanco; temp. de fusión 207-208 °C; MS (ESI) *m/z* 849.1 (M-H); HRMS calculado para $C_{43}H_{41}Cl_3N_2O_6S_2$: 850.1472; hallado (ESI+), 851.1545.

Ejemplo 299

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-metoxibenzóico

Paso 1: El éster de metilo de ácido 2,4-dihidroxi-benzóico 811.76 g, 70 mmol) fue disuelto en Et2O (175 mL).n Luego se agregó Et2N (10.7 mL, 77 mmol), Ac2O (7.28 mL, 77 mmol) y DMAP (cantidad catalítica). La solución de reacción fue posteriormente agitada durante

una hora en la temperatura de ambiente. La solución de reacción fue concentrada por medio de la evaporación giratoria y le residuo obtenido fue purificado por medio de la columna de gel de sílice y diclorometano como eluente. Se obtuvo 3.44 g de éster de metilo de ácido 4-acetoxi-2-hidroxi-benzóico con el rendimiento de 23 %.

Paso 2: Se agregó MeOH (0.3 mL, 7.4 mmol) al producto del paso 1 (0.962 g, 4.6 mmol), Ph3P (1.79 g, 6.8 mmol) y el diclorometano (01 mL). Luego, a la reacción se agregó DEAD (1.32 mL, 8.4 mmol). La solución de la reacción fue concentrada por medio de la evaporación giratoria y le residuo obtenido fue purificado por medio de las placas prep de gel de sílice y 1:3 EtOAc /hexanos como eluente. Se obtuvo 1.10 g del éster de metilo de ácido 4-acetoxi-2-metoxi-benzóico con el rendimiento cuantitativo.

Paso 3: 0.1N de NaOH (10 mL, 1 mmol) fueron agregados a una solución del producto del paso 2 (1.10 g, 4.9 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL). La reacción fue agitada durante 3 días en la temperatura de ambiente. La solución de reacción fue concentrada por medio de la evaporación giratoria y el residuo obtenido fue disuelto en agua. La solución fue neutralizada con 1N HCl y se formó un precipitado. El precipitado fue recolectado y lavado con agua y hexanos. Se obtuvo 0.29 g del éster de metilo de ácido 4-hidroxi-2-metoxi-benzóico con el rendimiento de 33%.

Paso 4: 2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etanol del paso 6, Ejemplo 142 (0.503 g, 0.78 mmol) fueron agregados a una mezcla del éster de metilo de ácido hidroxi-2-metoxi-benzóico (0.29 g, 1.6 mmol), Ph3P (0.312 g, 1.2 mmol), y diclorometano (01 mL). Luego se agregó DEAD (0.2 mL, 1.3 mmol) a la reacción. La reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante la noche. La solución de reacción fue concentrada por medio de la evaporación giratoria y el residuo obtenido fue purificado con las placas prep de gel de sílice y el diclorometano como eluente. Se obtuvo 0.25 g de éster de metilo de ácido 4-(2-{2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etoxi)-2-metoxi-benzóico con el rendimiento de 40%.

Paso 5: TBAF (1M en THF) (0.37 mL, 0.37 mmol) fue agregado a una solución de éster de metilo de ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etoxi)-2-metoxi-benzóico (0.25 g, 0.31 mmol) en THF (4 mL). La reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante 30 minutos. La reacción fue concentrada por medio de la evaporación giratoria y el residuo obtenido fue purificado por medio de las placas prep de gel de sílice y 1:9 EtOAc /diclorometano como eluente. Se obtuvo 0.11 g del éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-

cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-metoxi-benzóico (sólido blanco) con el rendimiento de 62 %.

Paso 6: MeSO2Cl (0.03 mL, 0.39 mmol) y Et3N (0.07 mL, 0.48 mmol) fueron agregados a una solución de alcohol del paso 5 (0.11g, 0.19 mmol) en diclorometano (8 mL) en 0 °C. La reacción fue agitada en la temperatura de 0 °C durante 1 hora y luego calentada hasta la temperatura de ambiente y agitada durante una hora más. La solución de reacción fue concentrada por medio de la evaporación giratoria. Se obtuvo 0.123 g del éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-metanosulfoniloxi-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-metoxi-benzóico con el rendimiento cuantitativo.

Paso 7: El mesilato de arriba (0.123 g, 0.19 mmol) fue disuelto en DMF 85 mL). Se agregó NaN3 (0.065 g, 1.0 mmol) y la mezcla fue calentada hasta 60 °C y agitada durante tres horas. La reacción fue enfriada hasta la temperatura de ambiente y se agregó el agua. Fue extraída con EtOAc y la capa orgánica lavada con saluera. Las partes orgánicas fueron secadas sobre el sulfato de sodio y filtradas y concentradas por medio de la evaporación giratoria. Se secó adicionalmente bajo fuerte vacío. Se obtuvo 0.110 g del éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-metoxi-benzóico con el rendimiento de 97 %.

Paso 8: Se agregó Ph3P (soporte de polímero: 3 mmol Ph3P/gramo) 0.110 g, 0.33 mmol) a la solución del azido del paso 7 (0.110 g, 0.18 mmol) en THF (2 mL). La reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante 24 horas. Luego se agregó el agua 0.5 mL) y la reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante la noche. La solución de reacción fue filtrada y el producto de la filtración fue concentrada por medio de la evaporación giratoria. El residuo obtenido fue purificado con las placas prep de gel de sílice y 2% de MaOH en diclorometano como eluente. Se obtuvo 0.012 g del éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-metoxi-benzóico con el rendimiento de 12 %.

Paso 9: Una solución acuosa saturada de Na2CO3 (2 mL) fue agregada a una solución de amina del paso 8 (0.012 g, 0.021 mmol) y el cloruro de [(3,4-diclorofenil)metil]sulfonilo (0.010 g, 0.02¿39 mmol) en diclorometano (2 mL). La reacción fue agitada en la temperatura de ambiente por dos horas. La solución de la reacción fue entonces separada y la fase orgánica fue recolectada y lavada con saluera y secada sobre el sulfato de sodio. La solución orgánica fue filtrada y concentrada por medio de la evaporación giratoria. El residuo obtenido fue purificado con las placas prep de gel de sílice y 2% de MaOH en diclorometano como

eluente. Se obtuvo 0.016 g de sulfonamida deseada (sólido blanco) con el rendimiento de 96%. m/z (M+H)793.

Paso 10: Se agregó 1N de NaOH (1 mL) a la solución del éster del paso 9 (0.016 g, 0.020 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL). La reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante 5 días. el THF y MeOH fueron retirados por medio de la evaporación giratoria. Se aplicó extracción con diclorometano y se efectuó la separación y recolección dela capa acuosa. Se neutralizó la capa acuosa con 1N HCl y se recolectó el precipitado obtenido. Se obtuvo 0.013 g del ácido del título (sólido amarillo) con el rendimiento de 84%. m/z (M-1)777.

Ejemplo 300

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-isopropóxibenzóico

Paso 1: Se agregó isopropanol (0.63 mL, 8.2 mmol) a una mezcla de éster de metilo de ácido de 4-acetoxi-2-metoxi-benzóico (Paso 1, Ejemplo 299, 1.18 g, 5.6 mmol), Ph3P (1.84g, 7.0 mmol) y diclorometano (15 mL). Luego, a la reacción se agregó DEAD (1.12 mL, 7.1 mmol). La reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante dos días. La solución de la reacción fue concentrada por medio de la evaporación giratoria y el residuo obtenido fue purificado con las placas prep de gel de sílice y 1:5 EtOAc /hexano como eluente. Se

obtuvo 1.11 g del éster de metilo de ácido 4-acetoxi-2-isopropoxi-benzóico con el rendimiento de 79%.

Paso 2: A la solución de éster de metilo de ácido de 4-acetoxi-2-isopropóxi-benzóico (0.910 g, 3.6 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se agregó 0.1N NaOH (10 mL, 1 mmol). La reacción fue agitada por 3 días en la temperatura de ambiente. La solución de reacción fue concentrada por medio de la evaporación giratoria y el residuo obtenido fue disuelto en agua. La solución fue neutralizada con 1N HCl y se formó un precipitado. El precipitado se recolectó y se lavó con agua y hexano. Se obtuvo 0.870 g de éster de metilo de ácido de 4-hidroxi-2-isopropóxi-benzóico con el rendimiento cuantitativo.

Paso 3: 2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etanol del paso 6, Ejemplo 142 (0.500g, 0.78 mmol) fue agregado a una mezcla del éster de metilo de ácido de 4-hidroxi-2-isopropóxi-benzóico (0.328 g, 1.6 mmol), Ph3P (0.312g, 1.2 mmol) y diclorometano (10 mL). Luego, a la reacción se agregó DEAD (0.2 mL, 1.3 mmol). La reacción fue agitada en temperatura de ambiente durante la noche. La solución de reacción fue concentrada por medio de la evaporación giratoria y el residuo obtenido fue purificado con las placas de prep de gel de sílice y diclorometano como eluente. Se obtuvo 0.20 g de éster de metilo de ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(tert-butil-

difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etoxi)-2-isopropóxi-benzóico con el rendimiento de 31%.

Paso 4: A la solución de éter de sililo del paso 3 (0.20 g, 0.24 mmol) en THF (4 mL) se agregó TBAF (1M en THF) (0.29 mL, 0.29 mmol). La reacción fue agitada en temperatura de ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción fue concentrada por medio de la evaporación giratoria y el residuo obtenido fue purificado con las placas prep de gel de sílice y 1:9 de EtOAc /diclorometano como eluente. Se obtuvo el éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-isopropóxi benzóico (sólido marrón) con el rendimiento de 70%.

Paso 5: El cloruro de sulfonilo de metano (0.03 mL, 0.39 mmol) y Et3N (0.06 mL, 0.43 mmol) fueron agregados a una solución de alcohol del Paso 4 (0.10 g, 0.17 mmol) en diclorometano (8 mL) en 0 °C. La reacción fue agitada en 0 °C durante una hora y luego calentada hasta la temperatura de ambiente y agitada durante otra hora más. La solución de reacción fue concentrada por medio de la evaporación giratoria. Se obtuvo 0.115 g del éster de metilo de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-metanosulfoniloxi-etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-isopropóxi benzóico (sólido marrón) con el rendimiento cuantitativo.

Paso 6: El mesilato del Paso 5 (0.115g, 0.17 mmol) fue disuelto en DMF (5 mL). NaN3 (0.065g, 1.0 mmol) fue

agregado y la mezcla fue calentada hasta 60 °C y agitada durante 3 horas. La reacción fue enfriada hasta la temperatura de ambiente y se agregó el agua. Se extrajo con EtOAc y la capa orgánica fue lavada con saluera. Las partes orgánicas fueron secadas sobre el sulfato de sodio, filtradas y concentradas por medio de la evaporación giratoria. Se procedió el secado bajo fuerte vacío. Se obtuvo 0.100 g del éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}-2-isopropóxi benzóico (sólido marrón) con el rendimiento de 94%.

Paso 7: A la solución del paso 6 (0.100 g, 0.16 mmol) en THF (2 mL) se agregó Ph3P (soporte de polímero: 3 mmol Ph3P/gramo) (0.100 g, 0.30 mmol). La reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante 24 horas. Luego se agregó el agua (0.5 mL) y la reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante la noche. La solución de reacción fue filtrada y el producto dela filtración fue concentrado por medio de la evaporación giratoria. El residuo obtenido fue purificado con placas prep de gel de sílice y 2% MeOH en diclorometano como eluente. Se obtuvo 0.020 g del éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}-2-isopropoxi benzóico (sólido marrón) con el rendimiento de 21%.

Paso 8: A la solución de la amina del paso 7 (0.020g, 0.034 mmol) y el cloruro de [(3,4-

diclorofenil)metil]sulfonilo (0.015g, 0.058 mmol) en diclorometano (2 mL) se agregó una solución acuosa saturada de Na2CO3 (2 mL). La reacción fue agitada en la temperatura de ambiente por dos horas. La solución de reacción fue luego separada y la fase orgánica fue recolectada y lavada con saluera y secada sobre el sulfato de sodio. La solución orgánica fue filtrada y concentrada por medio de la evaporación giratoria. El residuo obtenido fue purificado con placas prep de gel de sílice y 2% MeOH en diclorometano como eluente. Se obtuvo 0.022 g de la sulfonamida deseada (sólido blanco) con el rendimiento de 79%. m/z (M+1)821.

Paso 9: A la solución del paso 8 (0.022g, 0.27 mmol) en THF (1 mL) se agregó 1N NaOH (1mL). La reacción fue agitada en la temperatura de ambiente durante 5 días. el THF y MeOH fueron retirados por medio de la evaporación giratoria. Se extrajo con diclorometano, se separó y recolectó el precipitado obtenido. Se obtuvo 0.021 g del ácido del título (sólido amarillo) con el rendimiento de 96%. m/z (M-1)805.

Ensayo de la Actividad

Ensayo de Cumarina

El 7-hidroxicumarinil 6-heptenoato se utilizó como un substrato monomérico para cPLA2 según se ha indicado anteriormente (Huang, Z. Et al., 1994, Bioquímica Analítica 222, 110-115). Los inhibidores fueron

mezclados con 200 µL de regulador del ensayo (80 mM Heped, pH 7.5, 1 mM de EDTA) que contenía 60 µM de 7-hidroxicumarinil 6-heptenoato. La reacción fue iniciada agregando 4 µg de cPLA2 en 50 µL del regulador de ensayo: la hidrólisis del éster de 7-hidroxicumarinil 6-heptenoato fue monitoreada en un medidor de fluoro excitando en 360 nm y monitoreando la emisión en 460 nm por minuto. En la presencia de un inhibidor del cPLA2, la proporción del incremento es inferior.

Ejemplo #	Cumarina IC_{50} (uM)	Ejemplo #	Cumarina IC_{50} (uM)
Ejemplo 1	0.42	Ejemplo 25	3.4
Ejemplo 2	2	Ejemplo 26	1.1
Ejemplo 3	2.5	Ejemplo 27	0.8
Ejemplo 4	56	Ejemplo 28	0.95
Ejemplo 5	3	Ejemplo 29	0.19
Ejemplo 6	2.0	Ejemplo 30	0.15
Ejemplo 7	0.55	Ejemplo 31	0.15
Ejemplo 8	2	Ejemplo 32	0.085
Ejemplo 9	0.7	Ejemplo 33	2.9
Ejemplo 10	0.57	Ejemplo 35	0.33
Ejemplo 11	0.45	Ejemplo 36	0.5
Ejemplo 12	150	Ejemplo 37	0.37
Ejemplo 13	0.64	Ejemplo 38	0.5
Ejemplo 14	0.8	Ejemplo 39	0.32
Ejemplo 15	0.63	Ejemplo 40	0.73
Ejemplo 16	0.98	Ejemplo 41	0.2
Ejemplo 17	0.2	Ejemplo 42	0.18
Ejemplo 18	0.4	Ejemplo 43	0.2
Ejemplo 19	0.31	Ejemplo 44	0.25
Ejemplo 20	1.1	Ejemplo 45	4.7
Ejemplo 21	1.1	Ejemplo 46	4.8
Ejemplo 22	1.8	Ejemplo 47	0.58
Ejemplo 23	1.5	Ejemplo 48	2.35
Ejemplo 24	0.34	Ejemplo 49	1.1

Ejemplo #	Cumarina IC_{50} (uM)	Ejemplo #	Cumarina IC_{50} (uM)
Ejemplo 50	0.69	Ejemplo 74	0.28
Ejemplo 51	2.2	Ejemplo 75	0.4
Ejemplo 52	0.13	Ejemplo 76	0.4
Ejemplo 53	0.37	Ejemplo 77	0.48
Ejemplo 54	0.31	Ejemplo 78	0.34
Ejemplo 55	0.26	Ejemplo 79	0.15
Ejemplo 56	0.13	Ejemplo 80	3.7
Ejemplo 57	0.28	Ejemplo 81	0.47
Ejemplo 58	0.36	Ejemplo 82	0.5
Ejemplo 59	0.29	Ejemplo 83	0.45
Ejemplo 60	0.15	Ejemplo 84	0.5
Ejemplo 61	0.34	Ejemplo 85	0.4
Ejemplo 62	0.38	Ejemplo 86	0.6
Ejemplo 63	0.30	Ejemplo 87	1.2
Ejemplo 64	0.12	Ejemplo 88	>7.4
Ejemplo 65	0.13	Ejemplo 89	0.38
Ejemplo 66	0.15	Ejemplo 90	0.65
Ejemplo 67	0.14	Ejemplo 91	0.5
Ejemplo 68	0.16	Ejemplo 92	1.0
Ejemplo 69	0.15	Ejemplo 93	0.56
Ejemplo 70	0.18	Ejemplo 94	0.8
Ejemplo 71	0.45	Ejemplo 95	0.85
Ejemplo 72	0.28	Ejemplo 96	0.95
Ejemplo 73	0.30	Ejemplo 97	0.95

Ejemplo #	Cumarina IC_{50} (uM)	Ejemplo #	Cumarina IC_{50} (uM)
Ejemplo 98	1.1	Ejemplo 122	2.5
Ejemplo 99	1.0	Ejemplo 123	1.5
Ejemplo 100	0.12	Ejemplo 124	0.8
Ejemplo 101	0.1	Ejemplo 125	1.4
Ejemplo 102	0.19	Ejemplo 126	0.2
Ejemplo 103	1.1	Ejemplo 127	0.2
Ejemplo 104	1.1	Ejemplo 128	0.32
Ejemplo 105	0.65	Ejemplo 129	0.13
Ejemplo 106	0.22	Ejemplo 130	0.17
Ejemplo 107	0.33	Ejemplo 131	0.2
Ejemplo 108	0.15	Ejemplo 132	0.2
Ejemplo 109	0.4	Ejemplo 133	0.09
Ejemplo 110	0.5	Ejemplo 134	>1
Ejemplo 111	1.0	Ejemplo 135	0.2
Ejemplo 112	1.2	Ejemplo 136	0.18
Ejemplo 113	1.3	Ejemplo 137	NT
Ejemplo 114	1.1	Ejemplo 138	0.2
Ejemplo 115	0.9	Ejemplo 139	1.7
Ejemplo 116	1.2	Ejemplo 140	0.2
Ejemplo 117	1.6	Ejemplo 141	0.17
Ejemplo 118	0.4	Ejemplo 142	NT
Ejemplo 119	0.4	Ejemplo 143	NT
Ejemplo 120	0.4	Ejemplo 144	NT
Ejemplo 121	0.46	Ejemplo 145	NT

Ejemplo #	Cumarina IC_{50} (uM)	Ejemplo #	Cumarina IC_{50} (uM)
Ejemplo 146	NT	Ejemplo 170	0.95
Ejemplo 147	NT	Ejemplo 172	0.35
Ejemplo 148	NT	Ejemplo 173	0.4
Ejemplo 149	NT	Ejemplo 174	1.1
Ejemplo 150	NT	Ejemplo 175	0.37
Ejemplo 151	NT	Ejemplo 176	0.4
Ejemplo 152	0.32	Ejemplo 177	0.9
Ejemplo 153	0.16	Ejemplo 178	0.65
Ejemplo 154	0.35	Ejemplo 179	0.9
Ejemplo 155	0.45	Ejemplo 180	0.23
Ejemplo 156	0.16	Ejemplo 181	0.32
Ejemplo 157	0.2	Ejemplo 182	0.6
Ejemplo 158	0.2	Ejemplo 183	0.17
Ejemplo 159	0.65	Ejemplo 184	0.35
Ejemplo 160	0.19	Ejemplo 185	0.17
Ejemplo 161	0.32	Ejemplo 186	0.1
Ejemplo 162	1.0	Ejemplo 187	0.2
Ejemplo 163	0.3	Ejemplo 188	NT
Ejemplo 164	0.2	Ejemplo 189	NT
Ejemplo 165	0.53	Ejemplo 190	0.53
Ejemplo 166	0.4	Ejemplo 191	0.2
Ejemplo 167	0.19	Ejemplo 192	<3.7
Ejemplo 168	0.27	Ejemplo 193	1.8
Ejemplo 169	0.46	Ejemplo 194	1

Ejemplo #	Cumarina IC_{50} (uM)	Ejemplo #	Cumarina IC_{50} (uM)
Ejemplo 195	1	Ejemplo 219	0.4
Ejemplo 196	0.56	Ejemplo 220	0.4
Ejemplo 197	0.4	Ejemplo 221	0.5
Ejemplo 198	0.7	Ejemplo 222	0.19
Ejemplo 199	0.45	Ejemplo 223	0.6
Ejemplo 200	0.35	Ejemplo 224	0.25
Ejemplo 201	0.35	Ejemplo 225	0.4
Ejemplo 202	0.3	Ejemplo 226	0.14
Ejemplo 203	0.69	Ejemplo 227	0.16
Ejemplo 204	0.2	Ejemplo 228	0.4
Ejemplo 205	0.37	Ejemplo 229	0.5
Ejemplo 206	0.5	Ejemplo 230	0.15
Ejemplo 207	1.4	Ejemplo 231	0.25
Ejemplo 208	0.24	Ejemplo 232	0.13
Ejemplo 209	0.35	Ejemplo 233	0.34
Ejemplo 210	0.15	Ejemplo 234	0.23
Ejemplo 211	0.4	Ejemplo 235	0.18
Ejemplo 212	0.18	Ejemplo 236	0.085
Ejemplo 213	0.45	Ejemplo 237	0.2
Ejemplo 214	NT	Ejemplo 238	0.25
Ejemplo 215	NT	Ejemplo 239	0.48
Ejemplo 216	NT	Ejemplo 240	0.32
Ejemplo 217	2.6	Ejemplo 241	0.54
Ejemplo 218	0.14	Ejemplo 242	1.3

Ejemplo #	Cumarina IC_{80} (uM)	Ejemplo #	Cumarina IC_{80} (uM)
Ejemplo 243	0.75	Ejemplo 267	0.074
Ejemplo 244	1.3	Ejemplo 268	0.09
Ejemplo 245	0.9	Ejemplo 269	0.15
Ejemplo 246	1.2	Ejemplo 270	0.14
Ejemplo 247	1.2	Ejemplo 271	0.15
Ejemplo 248	1.2	Ejemplo 272	0.1
Ejemplo 249	0.67	Ejemplo 273	0.11
Ejemplo 250	2.1	Ejemplo 274	NT
Ejemplo 251	1.5	Ejemplo 275	0.24
Ejemplo 252	0.73	Ejemplo 276	0.32
Ejemplo 253	0.75	Ejemplo 277	0.6
Ejemplo 254	0.26	Ejemplo 278	1.9
Ejemplo 255	0.5	Ejemplo 279	0.16
Ejemplo 256	0.6	Ejemplo 280	0.35
Ejemplo 257	0.5	Ejemplo 281	NT
Ejemplo 258	0.8	Ejemplo 282	NT
Ejemplo 259	0.2	Ejemplo 283	0.5
Ejemplo 260	0.37	Ejemplo 284	0.4
Ejemplo 261	0.25	Ejemplo 285	NT
Ejemplo 262	0.53	Ejemplo 286	NT
Ejemplo 263	0.32	Ejemplo 287	0.42
Ejemplo 264	0.4	Ejemplo 288	0.4
Ejemplo 265	0.37	Ejemplo 289	0.9
Ejemplo 266	0.16	Ejemplo 290	NT

Ejemplo #	Cumarina IC_{50} (uM)	Ejemplo #	Cumarina IC_{50} (uM)
Ejemplo 291	NT	Ejemplo 296	0.32
Ejemplo 292	NT	Ejemplo 297	0.3
Ejemplo 293	NT	Ejemplo 298	0.19
Ejemplo 294	NT	Ejemplo 299	1.0
Ejemplo 295	0.55	Ejemplo 300	>2

Los compuestos de este invento inhiben la actividad cPLA2, la cual se requiere para sustituir el sustrato ácido araquidónico por el ciclooxigenasa-1 ó 2 y la 5-lipoxigenasa, el cual da inicio a la producción de prostaglandinas y de leucotrienos, respectivamente. Además, la actividad cPLA2 es fundamental para producir el liso-fosfolípido que es el precursor del PAF. De este modo estos compuestos son útiles para tratar y prevenir los estados de las enfermedades en las cuales el leucotrienos, la prostaglandina o el PAF se encuentran involucrados. Incluso en enfermedades en las cuales más de uno de estos agentes desempeña una función, se espera que un inhibidor cPLA2 sea más eficiente que el leucotrieno, la prostaglandina o el antagonista del receptor del PAF y también con mejor rendimiento que los inhibidores de la ciclooxigenasa o 5-lipoxigenasa.

Por lo tanto, los compuestos, las composiciones farmacológicas y los regímenes del presente invento son útiles para tratar y prevenir las afecciones que se tratan con los inhibidores de ciclooxigenasa-2, ciclooxigenasa-1 y 5-lipooxigenasa y también con los antagonistas de los receptores del PAF, leucotrienos o prostaglandinas. Las afecciones que pueden ser tratadas por compuestos de este invento incluyen (pero no están limitadas) afecciones pulmonares que incluyen enfermedades como asma, bronquitis crónica y enfermedades relacionadas con la obstrucción de las vías

respiratorias; alergias y reacciones alérgicas como la rinitis alérgica, la dermatitis por contacto, conjuntivitis alérgica y semejantes; inflamaciones como artritis o enfermedades de inflamación intestinal, afecciones de la piel como la soriasis, el eczema atípico, acné, daños por rayos UV, quemadas y dermatitis; afecciones cardiovasculares como la arteriosclerosis, la angina, la isquemia miocardial, la hipertensión, la acumulación de plaquetas y demás; e insuficiencias renales inducidas inmunológica o químicamente. Los medicamentos también pueden ser cito-protectores, para así proteger la mucosa gastrointestinal de fármacos nocivos. Los compuestos también son útiles en el caso del tratamiento de un adulto con síndrome de dificultades respiratorias, shock endotóxico e isquemia que haya provocado daños al miocardio o al cerebro.

Los métodos del tratamiento, de la inhibición o del alivio del asma de este invento incluyen aquellos dirigidos al Asma Extrínseca (también conocida como Asma Alérgica o Atípica), Asma Intrínseca (también conocida como Asma No Alérgica o No Atípica) o para la combinación de ambas, a la cual se le ha dado el nombre de Asma Mixta. Los métodos para aquellos que padecen de Asma Extrínseca o Alérgica abarcan episodios causados por o asociados con algunos alérgenos como las polillas, esporas, hierbas o malezas, caspa animal, polvo, pelusa,

etc. Debido a que los alérgenos y otros irritantes se presentan a lo largo del año en diversas temporadas, estos tipos de episodios también se conocen como Asma Estacional. También se incluyen en el grupo de las asmas extrínsecas las bronquiales y las aspergilosis broncopulmonares alérgicas.

Las asmas intrínsecas que se pueden tratar o aliviar a través de estos métodos abarcan aquellas causadas por agentes infecciosos como el resfrío y el virus de la gripe en adultos, y el virus sincitial respiratorio (VSR), rinovirus y el virus de la influenza, comúnmente presente en los niños. También se incluyen las condiciones del asma que podrían presentarse en algunos asmáticos debido al ejercicio o al aire frío. Los métodos son útiles para las asmas intrínsecas asociadas con las exposiciones industriales y de oficio, como el humo, el ozono, los gases tóxicos, al dióxido de sulfuro, el óxido nitroso, los gases, incluyendo isocianatos provenientes de la pintura, los plásticos, los poliuretanos, los barnices, etc., la madera, las plantas u otro polvos orgánicos, etc. Dichos métodos también son útiles para las condiciones asmáticas asociadas con los aditivos de la comida, preservativos y fármacos. Los materiales comunes de este tipo son los colorantes de la comida como Tartrazina, preservativos como bisulfatos y meta-sulfatos, y medicamentos como la aspirina y fármacos

antiinflamatorios no esteroideos (AINE)(NSAID). También se encuentran los métodos para tratar, inhibir o aliviar los tipos de asma conocidas como Asma Silenciosa y Asma Variante de Tos.

Los métodos aquí presentados se utilizan para tratar y aliviar el Asma Intrínseca asociada con el reflujo gastroesofágico (GERD), el cual puede estimular una bronco-constricción. El GERD, acompañado de secreciones corporales retenidas, tos reprimida y exposición a alérgenos e irritantes en el cuarto pueden contribuir a las condiciones asmáticas y se conoce comúnmente como Asma de Noche o Nocturna. En los métodos utilizados para tratar, inhibir o aliviar el asma asociada con el GERD, una cantidad farmacológicamente efectiva de compuestos de este invento podría utilizarse como aquí se describe, en combinación con la cantidad farmacológicamente efectiva de una droga para el tratamiento del GERD. Estos fármacos abarcan (pero no se limitan) inhibidores de "proton pump" como grageas de sodio pantoprazole de acción retardada PROTONIX®, cápsulas de omeprazole de acción retardada PRILOSEC®, grageas de sodio rebeprazole de acción retardada ACIPHEX® o cápsulas de lansoprazole de acción retardada PREVACID®.

Estos compuestos son especialmente útiles en caso de tratamiento de afecciones artríticas o reumáticas, incluyendo (pero no limitándose) a la artritis

reumatoide, espondiloartropatías, artritis ligada con gota, osteoartritis, lupus sistémico eritromatoso y artritis juvenil. Los compuestos también son útiles para tratar la inflamación post-operatoria, incluso la de la cirugía oftálmica como las cataratas o la de refracción.

Los compuestos de este invento pueden ser utilizados como fármacos antipiréticos en métodos para tratar el dolor, especialmente para el asociado con la inflamación. Los métodos específicos abarcan (pero no se limitan) aquellos para tratar dolor transmitido centralmente, periféricamente, dolor muscular-óseo, sacro-lumbar, relacionado con daños al tejido blando, dolor relacionado con enfermedades progresivas como afecciones oncológicas y degenerativas, dolor neuropático, el cual puede incluir tanto dolor agudo como un daño grave o un trauma, pre y post-operatorio, dolor por migraña, dental, etc., dolores crónicos como las condiciones de dolor de la neuropatía periférica diabética, neuralgia post-herpes y fibromielitis, y condiciones inflamatorias como la osteoartritis o la artritis reumatoide, consecuencia de daño grave o trauma y dolor relacionado con el cáncer.

Las combinaciones para tratar afecciones artríticas o reumatoides podrían incluir fármacos anti-reumáticos comercialmente disponibles, como son (pero no limitándose): naproxeno, el cual está comercialmente disponible con el nombre de EC-NAPROSYN®, grageas de

acción retardada, NAPROSYN®, ANAPROX® y ANAPROX® DS en grageas y NAPROSYN® en suspensión de los Laboratorios Roche, CELEBREX®, grageas de celecoxib, VIOXX®, rofecoxib, CELESTONE®, betametasona, CUPRAMINE®, cápsulas de penicilamina, DEPEN® grageas de penicilamina titratable, DEPOMEDROL, suspensión inyectable de acetato de metilprednisolona, ARAVA™, grageas de leflunomida, AZULFIDIINE EN-tabs®, grageas de acción retardada de sulfasalacina, FELDENE®, cápsulas de piroxicam, CATAFLAM®, grageas de diclofenac potásico, VOLTAREN®, grageas de acción retardada de diclofenac sódico, VOLTAREN®-XR, grageas de acción prolongada de diclofenac sódico, ENBREL®, productos etanerecept, y otros fármacos anti-reumáticos comercialmente disponibles.

También son útiles las cápsulas de ciclosprina GENGRAF™, los productos sirolimus RAPAMUNE®, las cápsulas o solución oral de ciclosprina NEORAL®, las grageas o IV inyección de azatioprina IMURAN®, las grageas de indometacin INDOCIN®, las suspensiones orales y los supositorios, la solución oral de sulfato de sodio prednisolona PEDIAPED®, el sulfato de hidroxicloroquina PLAQUENIL®, el jarabe de prednisolona PRELONE®, infliximab recombinante para la IV inyección REMICADE®, succinato de sodio de metilprednisolona para la inyección SOLU-MEDROL®.

También son útiles en las combinaciones de este invento los compuestos de oro y los productos útiles para la artritis y condiciones reumáticas, como la auranofin o la inyección de tiomalato de sodio de oro MYOCHRISYINE®.

Cada producto puede ser administrado de acuerdo a las dosis farmacológicamente efectivas y a los regímenes ya conocidos en el medio, tales como los descritos para los productos en el Physicians' Desk Reference, 55ta Edición, 2001, publicada por Medical Economics Co., Inc., en Montvale, NJ.

Los compuestos de este invento también pueden ser administrados en los métodos con fármacos analgésicos y antiinflamatorios como NSAIDs, la aspirina y otros salicilatos. Ejemplos de fármacos útiles incluyen el ibuprofeno (MOTRIN®, ADVIL®), naproxeno (NAPROSYN®), sulindac (CLINORIL®), diclofenac (VOLTAREN®), piroxicam (FELDENE®), ketoprofeno (ORUDIS®), diflunisal (DOLOBID®), nabumetone (RELAFEN®), etodolac (LODINE®), oxaprozina (DAYPRO®), indometacin (INDOCIN®), melicoxam (MOBICOX®), valdecoxib y eterocoxib. La aspirina es un antiinflamatorio cuando se consume en altas dosis, de lo contrario sólo alivia el dolor como el acetaminofeno (TYLENOL®).

Inhibidores apropiados de ciclooxigenasa-2 (COX-2) para el uso junto con los métodos de este invento

incluyen (pero no se limitan a éstos) 2-(4 etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo [1,5-b]piridazina, CDC-501, celecoxib, COX-189, 4-(2-oxo-3-fenil-2,3-dihidrooxanol-4-yl)bencenosulfonamida, CS-179, Cs-502, D-1367, darbufelon, DFP, DRF-4367, flosulide, JTE-522 (4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxazolil)-2-fluorobencenosulfonamida), L-745337, L-768277, L-776967, L-783003, L-791456, L-804600, meloxicam, MK663(etoricoxib), nimesulide, NS-398, parecoxib, 1-metilsulfonil-4-(1,1-dimetil-4-(4-fluorofenil)-6-fluoro-7-metoxi-3-(trifluorometil)-(2)- benzotiopirano o(4,3-c)pirazol-1-yl)bencenosulfonamida, 4,4-dimetil-2-fenil-3-(4-metilsulfonil)fenil)ciclobutenona, 4-Amino-N-(4(2-fluoro-5-triflurometil-tiazol-2-yl)-benceno sulfonamida, 1-(7-tert-butil-2,3-dihidro-3,3-dimetil-5-benzofuranil)-4-ciclopropil butan-1-uno,Pharmaprojects No. 6089 (Kotobuki Pharmaceutical), RS-113472, RWJ-63556, S-2474, S-33516, SC-299, SC-5755, valdecoxib, UR-8877, UR-8813, UR-8880. Más inhibidores apropiados para su uso de acuerdo al invento incluyen parecoxib, MK663, 4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxalolil)-2-fluorobencenosulfonamida (JTE-522), nimesulide, flosulide, DFP y 2-(4-etoxifenil)-3-(4-metanosufonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridacina, y sus sales fisiológicamente aceptables, ésteres y solvatos.

Dichas composiciones también son útiles para tratar dolores menstruales, labor de parto, tendonitis,

bursitis, neuritis alérgica, infecciones citomegalovirus, apoptosis, incluyendo el HIV que provoca la apoptosis, lumbago, enfermedades del hígado, incluyendo la hepatitis.

Los métodos también son útiles para tratar condiciones gastrointestinales como enfermedades de inflamación intestinal, la enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome de irritación intestinal y colitis ulcerática, y para prevenir en caso de cáncer como el colorectal. Los compuestos y las composiciones del presente invento también son útiles para prevenir o para tratar tumores/neoplasias benignas y malignas, incluyendo el cáncer colorectal, cerebral, de huesos, la neoplasia epitelial derivada de las células (carcinoma epitelial) como el carcinoma de las células basales, el adeno-carcinoma, el cáncer gastrointestinal, incluyendo el cáncer de labio, de boca, de esófago, de intestino delgado y de estómago, de colon, de hígado, de vejiga, de páncreas, de ovarios, de la cervical, de pulmón, de mamas y de la piel como el cáncer de células escamosas y basales, el cáncer de próstata, carcinoma renal, y otros tipos de cáncer conocidos que afecten las células epiteliales en todo el cuerpo. Las neoplasias para las cuales las composiciones de este invento son particularmente provechosas son: cáncer gastrointestinal, esófago de Barrett, cáncer de hígado, de vejiga, de páncreas, de ovarios, de la próstata, de

la cervical, de pulmón, de mamas y de la piel como el cáncer de células escamosas y basales. Los compuestos y los métodos de este invento también pueden ser utilizados para tratar la aparición de fibrosis debido a la radioterapia. Dichas composiciones pueden ser utilizadas para tratar personas que padecen de pólipos adenomatosos, incluyendo aquellos con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Más aún, dichas composiciones puede ser utilizadas para prevenir la formación de pólipos en pacientes con riesgo de FAP. También son útiles en el tratamiento de cáncer debido a sus efectos anti-angiogénicos.

Otros usos abarcan el tratamiento de la inflamación en enfermedades como las vasculares, migrañas, periarteritis nodosa, tiroiditis, aplasia medular, la enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes de tipo I, la enfermedad de las uniones neuromusculares incluyendo miastenia grave, la enfermedad de la materia blanca incluyendo la esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, el síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, la aparición de hinchazón luego de una herida, incluyendo edema cerebral, isquemia miocardial y semejantes. También se incluyen tratamientos para enfermedades oftalmológicas como retinitis, conjuntivitis, retinopatías, uveítis, fotofobia ocular y daños graves al tejido ocular. Los

tratamientos para la inflamación pulmonar y del tracto respiratorio superior como los asociados con infecciones virales y fibrosis cística, y en el tratamiento para la reabsorción de los huesos como la relacionada con la osteoporosis. Estos compuestos y composiciones se utilizan para tratar ciertas afecciones del sistema nervioso central como las demencias corticales incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la neuro-degeneración y el daño causado al sistema nervioso central por un ataque de apoplejía, isquemia y trauma. Los compuestos de este invento también pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Los métodos para tratar el dolor comprenden la administración al mamífero que padece de dicho dolor de una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de este invento en su misma forma o combinado con uno o más medicamentos farmacológicamente efectivos para el tratamiento del dolor o para la inflamación o para una condición médica subyacente relacionada. Algunos ejemplos de medicamentos que podrían combinarse con los presentes compuestos son los analgésicos, los fármacos anti-angiogénicos y los fármacos anti-neoplásticos. Estos compuestos también pueden ser combinados con compuestos anti-epilépticos que poseen propiedades para aliviar el dolor, como el gabapentin y el pregabalin.

Tal combinación de los métodos de este invento abarca la administración a un mamífero que necesita de

una cantidad farmacológicamente efectiva de uno de estos compuestos y de un receptor antagonista no-tóxico N-metil-D-aspartato (NMDA) o de un fármaco que bloquee por lo menos en gran proporción la secuela intracelular de la activación del receptor NMDA. Algunos ejemplos de receptores antagonistas de NMDA que son útiles en estos métodos incluyen el dextromethorphan, el dextrorphan, la amantadine y el memantine o en su defecto, las sales aceptables farmacológicamente.

Otro de los métodos para tratar las afecciones inflamatorias abarca la co-administración a un mamífero que necesite de un inhibidor de sintasa de óxido-nítrico inducida junto con un compuesto de este invento. La administración de esta combinación es útil para la profiláctica o para la administración terapéutica a un mamífero que padece o es sujeto de un nivel bajo de anormalidad de actividad de sintasa de óxido-nítrico (NOS), particularmente aquellos que padecen de hipertensión o de un elevado riesgo de hipertensión pulmonar, ataques de isquemia, infartos al miocardio, fallas del corazón, enfermedades renales progresivas, trombosis, daños de reperfusion o afecciones degenerativas del sistema nervioso como la enfermedad de Alzheimer, o aquellos que están crónicamente expuestos a condiciones hipóxicas.

Dichos métodos también incluyen aquellos para tratar y prevenir una afección de neoplasia en un

mamífero, incluyendo un ser humano que necesite dicho tratamiento o prevención. El método comprende el tratamiento del mamífero con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno de estos componentes en combinación de un inhibidor MMP. Estos dos componentes pueden combinarse de manera opcional más adelante con uno o dos fármacos provenientes de un agente anti-angiogénico, anti-neoplástico, complementario, inmunoterapéutico, analgésico o de radioterapia. Dicha terapia de componente múltiple comprende la administración de este compuesto al mamífero en cuestión y que es una forma de inhibidor metaloproteinasa y un fármaco anti-neoplástico.

Los métodos y las combinaciones de este invento podrían ser utilizados para el tratamiento y la prevención de las afecciones de neoplasia, incluyendo el melanoma acral lentiginoso, queratosis actínica, carcinoma adenoideo, carcinoma cístico adenoideo, adenomas, sarcoma adenoideo, carcinoma adenoescamoso, tumores astrocísticos, carcinoma de la glándula de Bartoli, carcinoma de las células basales, carcinomas de las glándulas bronquiales, capilar, carcinoides, carcinoma, carcinosarcoma, cavernosos, carcinoma de cholangio, sarcoma de chondo, papilona/carcinoma de choriod plexus, carcinoma de células limpias, cistadenoma, tumor de los senos endodermales, hiperplasia endometrial, sarcoma estromal endométrico,

adenocarcinoma endometrioide, ependimal, epiteloide, sarcoma de Ewing, fibrolamelar, hiperplasia nodular focal, gastrinoma, tumores de células microbióticas, glioblastoma, glucagonoma, hemangiblastomas, hemangioendotelioma, hemangiomas, adenoma hepático, adenomatosis hepática, carcinoma hepatocelular, insulinoma, neoplasia intaepitelial, neoplasia interepitelial de células escamosas, carcinoma de células escamosas invasivas, carcinoma de células grandes, leiomiosarcoma, melanomas lentigo maligna, melanoma maligno, tumores mesotelial malignos, blastoma medular, meduloepitelioma, melanoma, meningeal, mesotelial, carcinoma metastásico, carcinoma meduloepitelioma, neuroblastoma, adenocarcinoma neuroepitelial, melonoma nodular, carcinoma de células de grano de avena, oligodendroglial, osteosarcoma, polipéptido pancreático, adenocarcinoma de papilas serosas, célula pineal, tumores pituitarios, plasmacitoma, pseudosarcoma, blastoma pulmonar, carcinoma de las células renales, retinoblastoma, rhabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma seroso, carcinoma de células pequeñas, carcinomas de tejidos suaves, tumor de secreción somatostatin, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, submesotelial, melanoma de expansión superficial, carcinoma no diferencial, melanoma uveal, carcinoma verrugoso, vipoma, carcinomas bien diferenciados y el tumor de Wilm.

Los fármacos anti-neoplásticos son útiles en las terapias de combinación aquí descritas y abarcan anastrozole, carbonato de calcio, capecitabine, carboplatin, cisplatin, vías celulares CP-461, docetaxel, doxorubicin, etoposido, fluorouracilo, fluoxymestrine, gemcitabine, goserelin, irinotecan, ketoconazole, letrozol, leucovirin, levamisole, megestrol, mitoxantrone, paclitaxel, raloxifene, ácido retinóico, tamoxifen, thiotepa, topotecan, toremifene, vinorelbine, vinblastine, vincristine, selenio (selenometionina), ácido ursodeoxicólico, sulindac sulfone, exemestane y eflornitina (DFMO), 1-[4-(2-Azepan-1yl-etoxi)-benzil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol (también se conoce como TSE-424) y 2-(4-Hidroxi-fenil)-3-metil-1-(4-(2 piperidina-1-yl-etoxi)-benzil]-1H-indol-5-ol (también conocido como ERA-923).

Este invento también incluye métodos para utilizar los compuestos aquí descritos en combinación con un inhibidor proteináceo de interleukina-1, como un antagonista del receptor IL-1 (IL-Ira), para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias en los mamíferos. Las enfermedades inflamatorias mediáticas agudas y crónicas de interleukina-1 (IL-1) que son de interés para estos métodos, incluyen (pero no se limitan a la pancreatitis aguda) ALS; la enfermedad de Alzheimer; cachexia/anorexia; asma; arteriosclerosis; síndrome de fatiga crónica; fiebre; diabetes (por ejemplo, la

insulina de diabetes); glomerulonefritis; injertos versus rechazo a agentes extraños; shock hemorrágico; hiperalgesia; enfermedades de inflamación intestinal; condiciones inflamatorias de las articulaciones, incluyendo osteoartritis, artritis psoriática y artritis reumatoide; daños de isquemia, incluyendo isquemia cerebral (por ejemplo, daño cerebral debido a trauma, epilepsia, hemorragia o ataque, las cuales individualmente pueden provocar la neuro-degeneración); enfermedades de pulmón (por ejemplo, ARDS); mielomas múltiples; esclerosis múltiples; mielogenoso (por ejemplo, AML y CML) y otras leucemias; miopatías (por ejemplo, metabolismo de la proteína muscular, esp. In sepsis); osteoporosis; mal de Parkinson; dolor; labor de parto prematuro; psoriasis; daño de reperfusión; shock séptico; efectos secundarios de la radioterapia, enfermedades temporales de la articulación de la mandíbula, metástasis de tumores; o una condición inflamatoria que es consecuencia de tensión, distensión, daños en los cartílagos, trauma, cirugía ortopédica, infección u otros procesos de enfermedades.

Este invento también presenta un método para administrar uno o más de estos compuestos a una hembra que necesita prevenir considerablemente o reducir los cambios en el sistema reproductivo femenino asociado con la aparición o el progreso de la labor de parto. También se presenta un método para prevenir o reducir

considerablemente la contracción uterina que se presenta o durante el embarazo o asociada con la menorragia. Estos métodos pueden opcionalmente incluir la co-administración de uno de estos compuestos con un progestógeno, una progestina o un fármaco progestacional.

Cada método de este invento abarca la administración a un mamífero que necesita de dicho tratamiento de una cantidad farmacológica o terapéuticamente efectiva de uno de estos compuestos. En los casos de terapias de combinación descritas aquí, se deja por sentado que la administración futura incluye una cantidad farmacológica o terapéuticamente efectiva del segundo fármaco en cuestión. El segundo o los adicionales fármacos descritos aquí pueden ser administrados en las dosis o regímenes previamente conocidos en el campo de invento.

Dichos compuestos también se pueden utilizar en métodos de tratamiento veterinarios comparativos, especialmente para los tratamientos veterinarios para la inhibición o el alivio de la inflamación y el dolor. Se entiende que estos métodos son de particular interés para mamíferos de compañía como los perros y los gatos, y para mamíferos de granjas como el ganado, los caballos, las mulas, los burros, las cabras, los cochinos, las ovejas, etc. Estos métodos se pueden utilizar para tratar los tipos de inflamación y dolor

que se presentan en la medicina veterinaria que incluyen (pero no se limitan) dolor e inflamación asociado con la artritis, las imperfecciones de las articulaciones, el desarrollo de defectos en las articulaciones como la displasia de la cadera, tendonitis, la inflamación de los ligamentos suspensores, "laminitis", "curb" y bursitis, o dolor o inflamación asociada con la cirugía, accidentes, traumas o enfermedades como la enfermedad de la linfa. Estos compuestos pueden ser utilizados para tratar la inflamación de los conductos de aire como las condiciones de asma, laringitis, traqueítis, bronquitis, rinitis y faringitis.

Los compuestos de este invento pueden ser utilizados en los métodos de tratamiento veterinario, especialmente en el tratamiento para la inhibición o el alivio de la inflamación o el dolor asociado con condiciones asmáticas. Se entiende que estos métodos son de particular interés para mamíferos de compañía como los perros y los gatos, pero especialmente para el asma en felinos. Estos compuestos pueden ser utilizados para tratar la inflamación de los conductos de aire como las condiciones de asma, laringitis, traqueítis, bronquitis, rinitis y faringitis.

Los compuestos de este invento pueden ser útiles en el tratamiento veterinario del asma y condiciones asmáticas en combinación con otros tratamientos para el asma como la de los felinos, incluyendo esteroides

orales o inyectables, Ciproheptadina, Ciclosporina A, o el anticuerpo Anti-Interleukina-5.

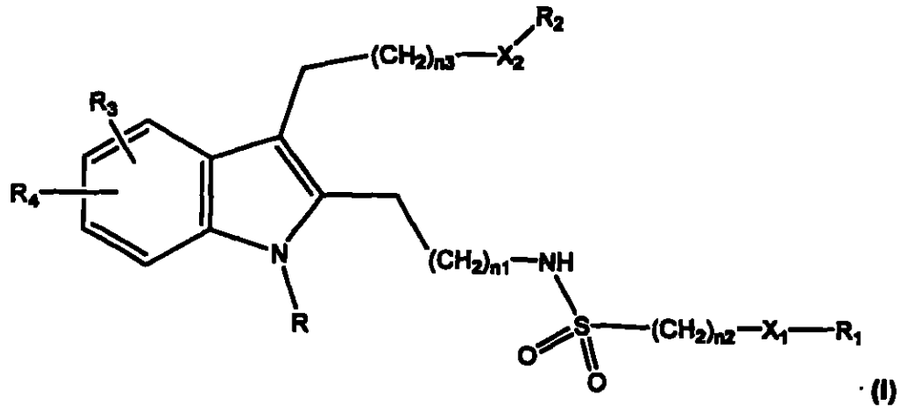
Cada método veterinario abarca la administración al mamífero de una cantidad farmacológicamente efectiva de uno de estos compuestos, o en su defecto una forma de sal farmacológicamente aceptable. Dichos compuestos se pueden utilizar para métodos humanos o veterinarios en conjunción con otros medicamentos o suplementos alimenticios conocidos en el campo de invento de dicho tratamiento, para inhibir o aliviar la inflamación o el dolor. Estos medicamentos pueden incluir la aspirina (incluyendo la aspirina con antiácido, la aspirina con Maloox y la aspirina con cubierta entérica), inhibidores COX-2 como el celecoxib, ácidos carboxílicos no-acetilados como el magnesio salicilato, salicilamida o salicilato de sodio, ácidos acéticos como el doclofenac o el etodolac, ácidos propiónicos como el ibuprofeno, el naproxeno que se encuentran disponibles en las marcas NAPROSYN® y EQUIPROXEN®), el ketoprofen, RIMADYL (carprofeno), meglumina flunixina, ácidos fenámicos como el ácido tolfenámico, ácido mefanámico, ácido meclofenámico (ARQUEL®) o ácido niflúmico, ácidos enólicos como el oxifenbutazona, fenilbutazona, el piroxicam o la dipirona, o los compuestos no-ácidos como el nabumetone. También se utilizan en aplicaciones veterinarias los glicosaminoglicanos polisulfatados o el PS-GAGs (como el ADEQUAN®), ácido hialurónico y sus

análogos naturales y sintéticos, Ketorolac trimetamina (como el TORADOL®), FELDENE® (piroxicam) o el METACAM® (meloxicam).

Los suplementos alimenticios utilizados en humanos y en aplicaciones veterinarias abarcan las glucosaminas, el sulfato de condroitina, el metilsulfonilmetano (MSM) y el omega 3, ácidos grasos y otros aceites de pescado de agua fría. Los compuestos y los métodos de este invento también se pueden utilizar en conjunción con las terapias humanas y veterinarias, masajes, tratamientos quiroprácticos y de acupuntura y en regímenes. Cada medicamento y suplemento alimenticio puede ser administrado al mamífero en cuestión utilizando regímenes y dosis efectivas en el campo de invento.

REIVINDICACIONES:

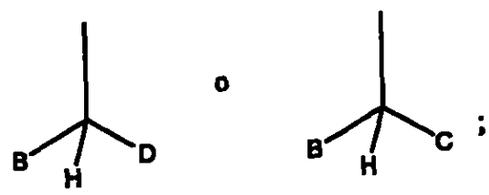
1. Un compuesto de la fórmula:



(I)

En la cual:

R es seleccionado de la fórmula $-(CH_2)_n-A$, $-(CH_2)_n-S-A$, o $-(CH_2)_n-O-A$, donde A es seleccionado entre las mitades:



;

donde

D es alquilo inferior con C_1-C_6, alcoxi inferior con C_1-C_6, cicloalquilo con C_3-C_6, $-CF_3$ o $-(CH_2)_{1-3}-CF_3$;

B y C independientemente son seleccionados entre fenilo, piridinilo, pirimidilo, furanilo, tiofenilo o grupos de pirrolilo, cada uno opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3, preferiblemente 1 hasta 2, sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN,

-CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, -NH2, -N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, o por un anillo heterocíclico o heteroaromático con 5 o 6 elementos que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N, o S; o

n es un número íntegro desde 0 hasta 3;

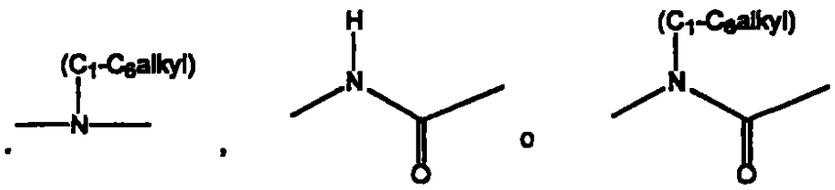
n_1 es un número íntegro desde 1 hasta 3;

n_2 es un número íntegro desde 0 hasta 4;

n_3 es un número íntegro desde 0 hasta 3;

n_4 es un número íntegro desde 0 hasta 2;

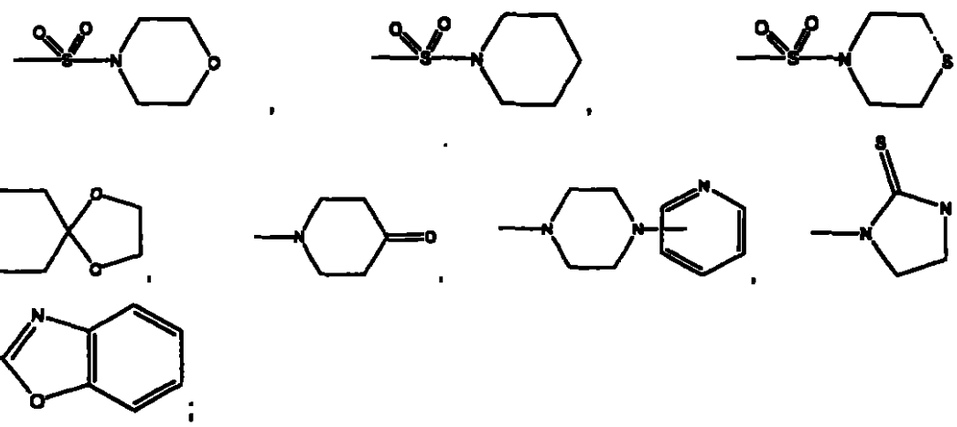
X_1 es seleccionado entre un enlace químico, -S-, -O-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -NH-, -NHC(O)-, -C=C-,



R1 es una mitad seleccionada entre grupos de alquilo con C_1-C_6, alquilo fluorinado con C_1-C_6, cicloalquilo con C_3-C_8, tetrahidropiranilo, camforilo, adamantilo, CN, -N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, fenilo, piridinilo, piriminidilo furilo, tienilo, naftilo, morfolinilo, tiazolilo, pirazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrazola,

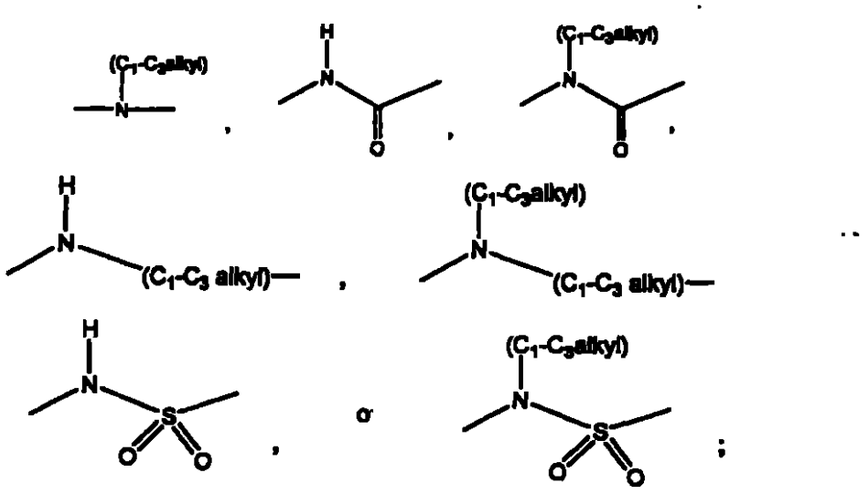
indol, benzoxazol, benzofuran, imidazolidina-2-tiona, 7,7,diemetil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona, benzoxo[1,2,5]oxadiazola, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, piperazin-2-ona o pirrolilo, cada uno opcionalmente sustituido por desde 1 hasta 3, preferiblemente desde 1 hasta 2, sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, SO_2 (alquilo con C_1-C_6), SO_2NH_2, SO_2NH(alquilo con C_1-C_6), SO_2N(alquilo con C_1-C_6), -COOH, $-CH_2$-COOH, $-CH_2$-N(alquilo con C_1-C_6), $-CH_2$-N(alquilo con C_1-C_6)2, $-CH_2-NH_2$, piridina, 2-metil-tiazola, morfolino, 1-cloro-2-metil-propilo, tioalquilo con C_1-C_6, fenilo(adicionalmente opcionalmente sustituido con halógenos), benziloxi, (alquilo con C_1-C_6)C(O)CH_3, (alquilo con C_1-C_6)OCH3, C(O)NH_2, o

-CH -N(alquilo con C_1-C_6)2, -CH_2-NH_2, piridina, 2-metil-tiazola, morfolino, 1-cloro-2-metil-propilo, tioalquilo con C_1-C_6, fenilo(adicionalmente opcionalmente sustituido con halógenos), benziloxi, (alquilo con C_1-C_6)C(O)CH_3, (alquilo con C_1-C_6)OCH3, C(O)NH_2, o



;

X_2 es seleccionado entre -O-, -CH_2-, -S-, -SO-, -SO_2-, -NH-, -C(O)-,



;

R_2 es mitad de un anillo seleccionada entre grupos de fenilo, pirinidilo, piriminidilo, furilo, tienilo o pirrolilo; la mitad del anillo es sustituida por un grupo de la fórmula -(CH2)n4-CO2H o un ácido farmacéuticamente aprobado mímico o mimético; y también sustituido opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes adicionales independientemente seleccionados entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-$C_6)_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$;

R_3 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-$C_6)_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$,

R_4 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-$C_6)_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, -N-C(O)-N(alquilo con C_1-C_3)2, -N-C(O)-NH(alquilo con C_1-C_3), -N-C(O)-O-(alquilo con C_1-C_3), SO_2 (alquilo con C_1-C_6), S-C_3-C_6 cicloalquilo, S-CH_2-C_3-C_6 cicloalquilo, SO_2-C_3-C_6 cicloalquilo, SO_2-CH2-C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, -CH_2-C_3-C_6 cicloalquilo, O-C_3-C_6 cicloalquilo, O-CH_2-C_3-C_6 cicloalquilo, fenilo, bencilo, benciloxi, morfolino u otros heterociclos como por ejemplo pirrolidino, piperidina, furan de piperizina,

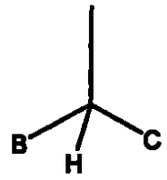
tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazola, imidazol, oxazol o isoxazol, los anillos de cada uno de estos grupos de R4 es opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, SO_2 (alquilo con C_1-C_6), SO_2NH(alquilo con C_1-C_6), SO_2N(alquilo con C_1-C_6)$_2$ o OCF_3;

o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el cual R es $-(CH_2)_n$-A.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 en el cual n es 0.

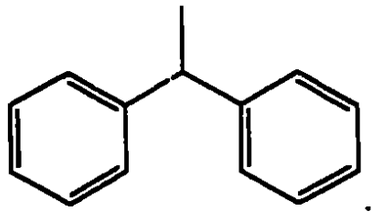
4. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el cual A es la mitad:



donde B y C son según la definición en la Reivindicación 1.

5. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el cual cada uno entre B y C es independientemente un grupo no sustituido de fenilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo o pirrolilo.

6. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el cual A es la mitad:



7. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el cual R3 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), o $-NO_2$.

8. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el cual R4 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, morfolino u otros heterociclos como por ejemplo pirrolidino, piperidono, piperazino, furano,

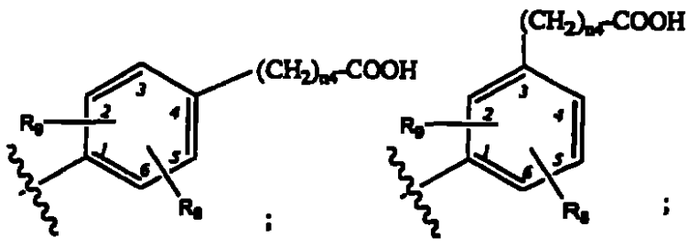
tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazola, imidazol, oxazol e isoxazol.

9. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el cual R3 y R4 son unidos en las posiciones 5 y 6 del anillo del indol.

10. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el cual n3 es 1.

11. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el cual X2 es O, -SO2-, -NH- o -CH2-.

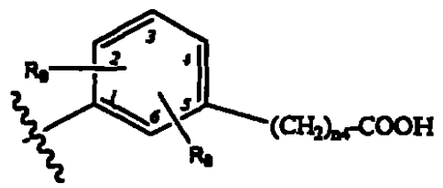
12. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el cual R2 es una mitad seleccionada del grupo de:



;

;

c

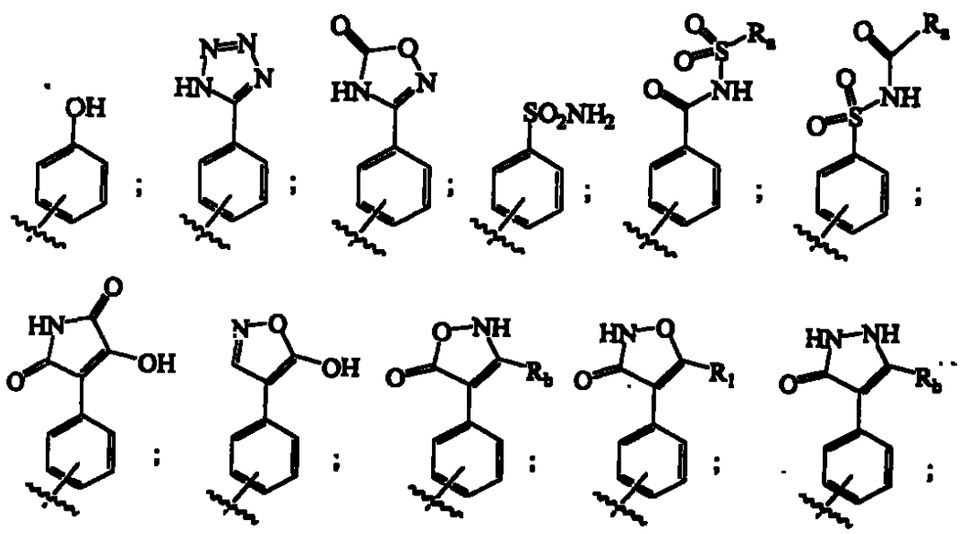


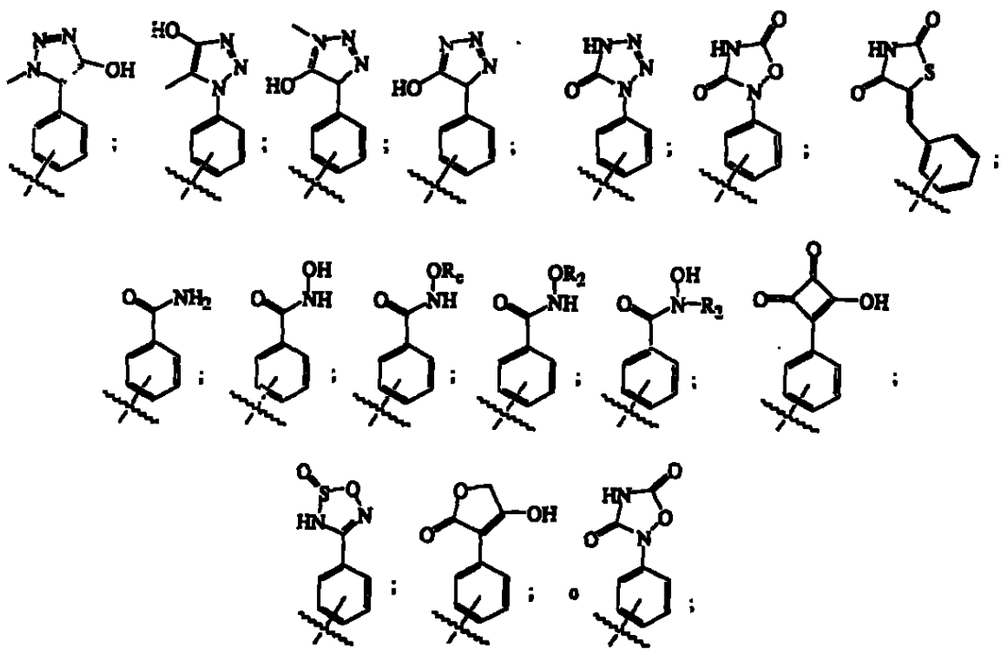
;

o un mímico o miméticó del ácido farmacéuticamente aprobado donde n_4 es 0-2 y R8 y R9 independientemente son seleccionados entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$.

13. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en el cual n4 es 0.

14. Un compuesto según la reivindicación 12 en el cual los mímicos o miméticos del ácido farmacéuticamente aprobado son aquellos donde R2 es seleccionado del grupo que consiste de:





Ra es seleccionado entre -CF3, -CH3, fenilo o bencilo, con los grupos de fenilo o bencilo que son opcionalmente sustituidos por desde 1 hasta 3 grupos seleccionados entre alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, -CF3, halógeno, -OH, o -COOH;

Rb es seleccionado entre -CF3, -CH3, -NH2, fenilo o bencilo, con los grupos de fenilo o bencilo que son opcionalmente sustituidos por desde 1 hasta 3 grupos seleccionados entre alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, -CF3, halógeno, -OH, o -COOH;

y Rc es seleccionado entre -CF3 o alquilo con C_1-C_6.

15.Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 12 a 14 en el cual (CH2)n4-CO2H o

el mímico o mimético del ácido farmacéuticamente aprobado es en la posición 4.

16. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en el cual n1 es 1 o 2.

17. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en el cual n2 es 0, 1 o 2.

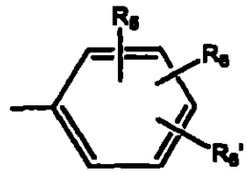
18. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en el cual n1 y n2 ambos son 1.

19. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en el cual X1 es seleccionado entre un enlace químico, -S-, -O-, -NH- o -N((alquilo con C_1-C_3)-.

20. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en el cual R1 es seleccionado entre alquilo con C_1-C_6, cicloalquilo con C_3-C_6, fenilo, piridinilo, naftilo, tetrazol, cada uno opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, NH_2, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo

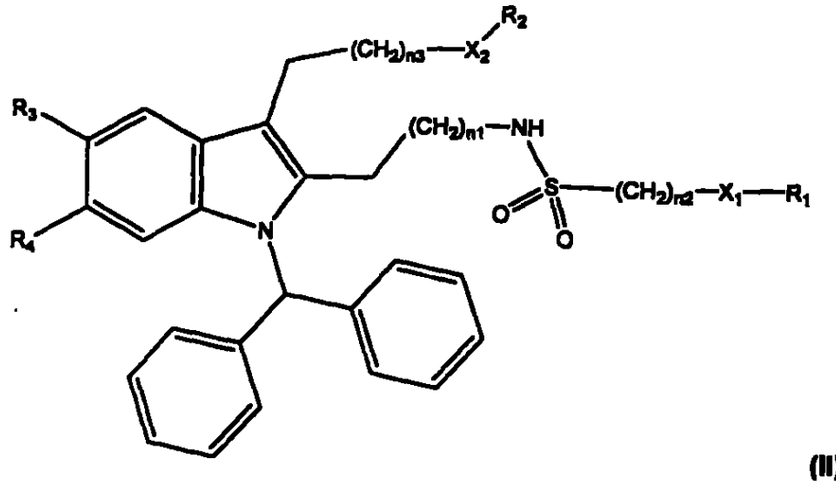
con C_1-C_6), $-NO_2$, SO_2 (alquilo con C_1-C_6), SO_2NH_2, SO_2NH(alquilo con C_1-C_6), SO_2N(alquilo con C_1-C_6), -COOH, $-CH_2$-COOH, $-CH_2$-N(alquilo con C_1-C_6),$-CH_2$-N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, $-CH_2-NH_2$-tioalquilo con C_1-C_6, fenilo, (adicionalmente sustituido con halógenos), benziloxi, - (alquilo con C_1-C_3)C(O)CH3, -(alquilo con C_1-C_3)OCH_3 y $-C(O)NH_2$.

21. Un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 en el cual R1 tiene la siguiente fórmula:



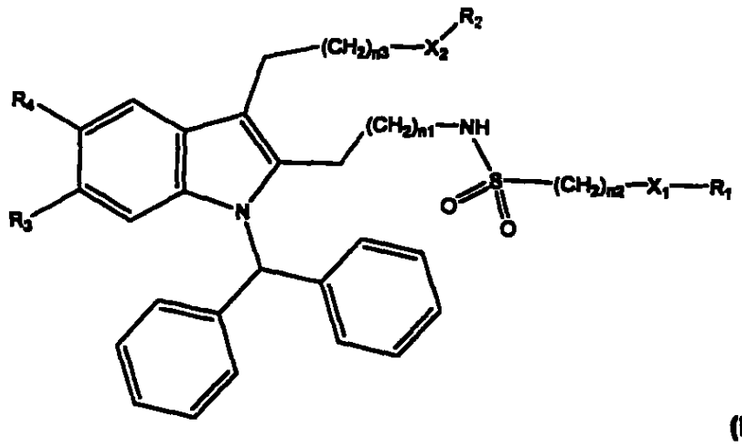
donde R_5, R_6 y $R_{6'}$ son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$.

22. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene las fórmulas (II) o (III):



(II)

o



(III)

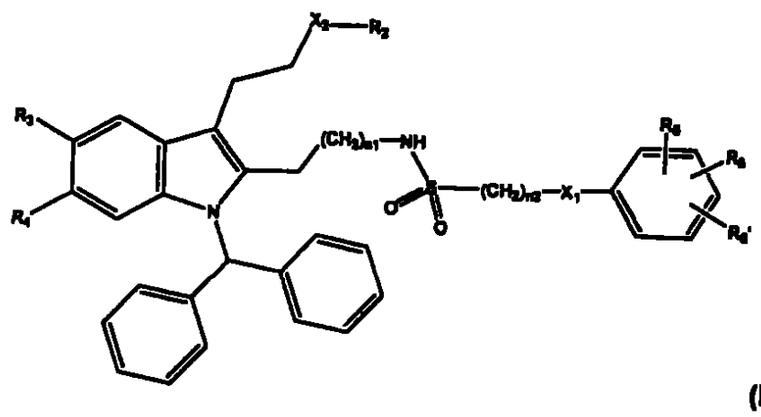
donde n1, n2, n3, n4, R1, X1, X2, R2, R3 y R4 son según la definición en la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

23.Un compuesto según la Reivindicación 22 donde n3=1.

~~126~~ 462

24. Un compuesto según la Reivindicación 22 o la Reivindicación 23 donde R2 es fenilo R2 es fenilo sustituido por el grupo de la fórmula -(CH2)n4-CO2H; y opcionalmente sustituidos por 1 o 2 sustituyentes adicionales independientemente seleccionados entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$.

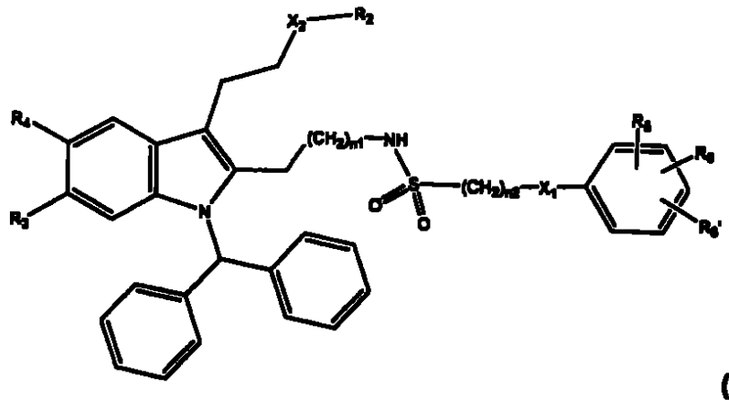
25. Un compuesto según la Reivindicación 1 con ls siguientes fórmulas (IV) o (V):



(IV)

466

o



(V)

Donde: n1 es un número íntegro desde 1 hasta 3;

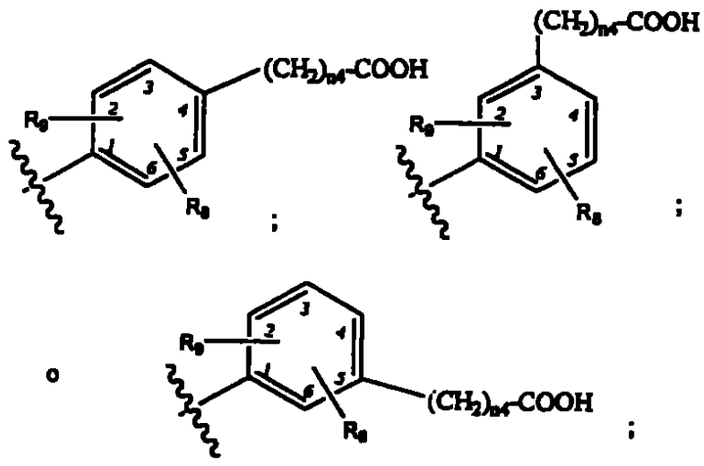
n2 es un número íntegro desde 1 hasta 3;

R_5, R_6 y $R_{6'}$ son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$.

X_1 es seleccionado entre un enlace químico, -S-, -O-, -NH-, N(alquilo con C_1-C_6)-,

X_2 es seleccionado entre -O-, $-SO_2$-, o $-CH_2$-;

R_7 es una mitad seleccionada entre el grupo de:



R8 y R9 son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$.

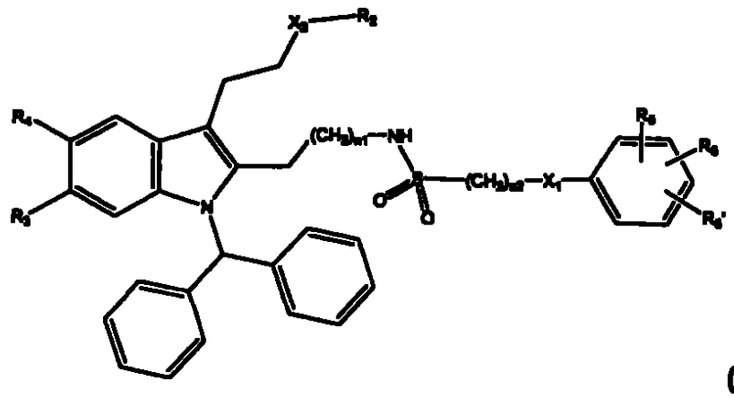
n4 es un número íntegro desde 0 hasta 2;

R3 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$ y

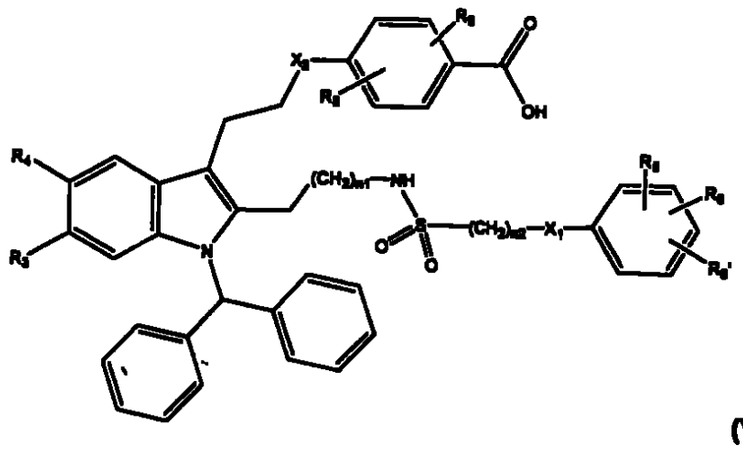
R4 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, tioalquilo con C_1-C_6, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, morfolino u otros heterociclos como por ejemplo pirrolidino, piperidina, piperazina, furan, tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazol, imidazol, oxazol e isoxazol;

o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

26. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de las siguientes fórmulas (VI) o (VII):



(VI)



(VII)

donde: X_1 es seleccionado entre un enlace químico, -S-,

-O-, -NH-, N(alquilo con C_1-C_6)-,

X_2 es seleccionado entre -O-, $-SO_2-$, o $-CH_2-$;

R3 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$ y

R4 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, tioalquilo con C_1-C_6, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, morfolino u otros heterociclos como por ejemplo pirrolidino, piperidina, piperazina, furan, tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazol, imidazol, oxazol e isoxazol;

n1 es un número íntegro desde 1 hasta 2;

n2 es un número íntegro desde 1 hasta 2;

R_5, R_6 y $R_{6'}$ son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-$C_6)_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$.

R_8 y R_9 son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-$C_6)_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), o $-NO_2$

o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

27. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 26 de las fórmulas (VI) o (VII) donde: n1 es 1 y n2 es 1.

28. Un compuesto de acuerdo con cualesquiera de las Reivindicaciones de 1 a 27 donde X1 es un enlace químico.

29. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es seleccionado del grupo que consiste de:

Ácido 4-[2-(-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil) amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(isopropil sulfonil)-amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(butilsulfonil)-amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(1-metilo -1H-imidazol-4-il)sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-(2-{[(5-bromo-6-cloro-3-piridinil)sulfonil]amino}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({[(1R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metil}sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[(metilsulfonil)metil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(1-naftil)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-nitrobencil}-sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,5-diclorobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[(3-(trifluorometil)-bencil]sulfonil}-amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[(4-(trifluorometil)-bencil]sulfonil}-amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-fluorobencil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-clorobencil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 2-(2-{[(2aminobencil)sulfonil]amino}etil)-4-{-[1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(dimetilamino)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{[(3,4-difluorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-naftilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 3-({[(2-{1-benzhidril-3-[2-(4-carboxifenoxi)-5-cloro-1H-indol-2-il}etil)-amino]sulfonil}metilo)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[(E)-2-feniletenil]sulfonil}amino)etil'1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(ciclopropilsulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]sulfonil}amino)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 2-({[2-{1-benzhidril-3-[2-(4-carboxifenoxi)etil]-5-cloro-1H-indol-2-il}etil)amino]sulfonil}benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(2-metilsulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,5-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-cloro-2-nitrobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}-5-morfolin-4-il-1H-indol-'3-il)etoxi]benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-cianobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,5-difluorobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-cianobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-cianobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-{[(4-(1-piperidinil-sulfonil)bencil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi}benzóico

Ácido 4-(2-{2-[2-){[4-(aminosulfonil)bencil]sulfonil}amino)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(4-(metanosulfonil-fenilmetanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(4-(dietilsulfamoilfenilmetanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-fenilmetano-sulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]propil}-benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,5-(diclorobencil)sulfonil]amino}-etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-(diclorobencil)sulfonil]amino}-etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(metilsulfonil)amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(fenilsulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[3-trifluorometil)bencil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 2-{[(2-{[(2-{1-benzhidril-3-[2-(4-carboxifenoxi)etil]-5-cloro-1H-indol-2-il}etil)amino]sulfonil]etil)amino]carbonil}benzóico

Ácido 4-{2-[{1-benzhidril-5-cloro-2-{[(3-(piridinilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[{1-benzhidril-5-cloro-2-{[(4-(piridinilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[{1-benzhidril-5-cloro-2-{[(2-(piridinilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-dimetilbencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(ciclohexilmetil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-nitrobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-nitrobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-nitrobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-fluorobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[4-(trifluorometil)bencil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[3-(trifluorometil)bencil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-(clorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-piridinilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-piridinilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-piridinilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-nitrobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-clorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,5-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-metoxibencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-{3-[2-(2-{[(2-aminobencil)sulfonil]amino}etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-metilbencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(4-trifluorometoxibencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-fluoro-6-nitrobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-difluorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[(6-cloro-3-piridinil)metil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[(5,6-dicloro-2-[piridinil)metil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-metoxibencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,5-dimetilbencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-metilbencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-[2-({[(fenilsulfanil)-metil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,6-dimetil-fenilsulfanil metanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-metoxi-fenil-sulfanilmetanosulfonilamino)-etil]]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-cloro-6-metil-fenil-sulfanilmetanosulfonilamino)-etil]]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3,5-dicloro-6-fenilsulfanil metanosulfonilamino)-etil]-]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3,4-dimetoxi-fenilsulfanil metanosulfonilamino)-etil]-]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-morfolin-4-sulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-pirazol-1-il-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-fenilamino-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-({[2-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]etil}sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-1piperidinil]etil}sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(2-tioxo-1-imidazolidinil)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(1,3-tiazolidin-3-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2[1,2,3]triazol-1-il-etano sulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2morfolin-4-il-etano sulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico

Ácido 4-[3-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etanosulfonilamino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Ácido 4-[3-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanosulfonilamino]etil}-1H-indol-3-il)propil]benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-tetrazol-2-il-etanosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-tetrazol-1-il-etanosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-6-cloro-2-(2-fenilmetanosulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-6-cloro-2-[2-(3,4-dicloro-fenilmetano sulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-6-cloro-2-[2-(3,5-dicloro-fenilmetano sulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-cianobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-(2-{[(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)sulfonil]amino}etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(cianometil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3-tienilmetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)etanosulfonilamino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-(2-metil-piperidin-1-il)etanosulfonilamino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)etanosulfonilamino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-tiomorfolin-4-il-etanosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-piperidin-1-il-etanosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-o-tolilsulfanilmetano sulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-clorofenilsulfanil metanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,6-dicloro-fenilsulfanil metanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,5-dimetoxi fenilsulfanil metanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-(3-hidroxi-pirolidina-1-il)-etanosulfonilamino]-etil}-1H-indol-3-il)-etoxi]-benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil}-1H-indol-3-il)-etoxi]-benzóico

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[2-(2-dimetilaminometil-piperidin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil}-1H-indol-3-il)-etoxi]-benzóico

Ácido 4-[2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-imidazol-1-il)-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-difluorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]-propil}benzóico

Ácido 4-{3-[1-benzhidril-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]-propil}benzóico

Ácido 4-[3-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)-propil]benzóico

Ácido 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorobencil)sulfonil]amino}-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]propanóico

Ácido 3-(4{[2-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}fenil)propiónico

Ácido 3-[4({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-difluorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]propiónico

Ácido 3-[4({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-fluorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]propiónico

Ácido 3-[4({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]propiónico

Ácido 4({[(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)metil]amino}metil)benzóico

Ácido 4-{[2-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzóico

Ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-clorobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzóico

Ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-difluorobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzóico

Ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-fluorobencil)-sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzóico

Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-pirrolidin-1-il)etanosulfonilamino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzóico

Ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzóico

Ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2,6-dimetilbencil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)benzóico, y

Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{3-[(bencilsulfonil)amino]propil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzóico

y una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos.

30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualesquiera de las reivindicaciones de 1 hasta 29, o una sal farmacéuticamente aprobada de los mismos, y un portador farmacéuticamente aprobado.

31. Un método de tratamiento de una inflamación en un mamífero; dicho método consta en administrar a un mamífero necesitado de una cantidad

farmacéuticamente efectiva de un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones de 1 hasta 29, o de una sal farmacéuticamente aprobada del mismo.

32. Un método de tratamiento del dolor en un mamífero; dicho método consta en administrar a un mamífero necesitado de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones de 1 hasta 29, o de una sal farmacéuticamente aprobada del mismo.

33. Un método de tratamiento del asma en un mamífero; dicho método consta en administrar a un mamífero necesitado de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones de 1 hasta 29, o de una sal farmacéuticamente aprobada del mismo.

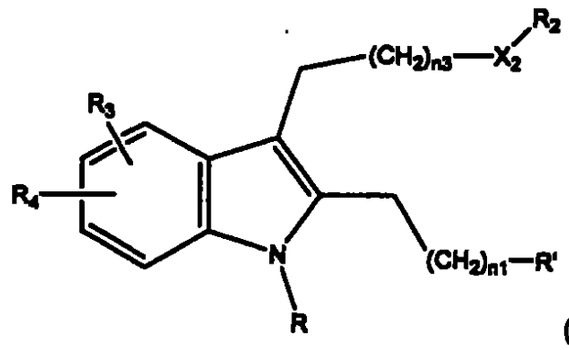
34. Un método de tratamiento de trastornos artríticos y/o reumáticos en un mamífero; dicho método consta en administrar a un mamífero necesitado de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones de 1 hasta 29, o de una sal farmacéuticamente aprobada del mismo.

35. Un método de la Reivindicación 34 en el cual el trastorno es el artritis reumatoide.

36. Un método de la Reivindicación 34 en el cual el trastorno es osteoartritis.

37. Un método de la Reivindicación 34 en el cual el trastorno es artritis juvenil.

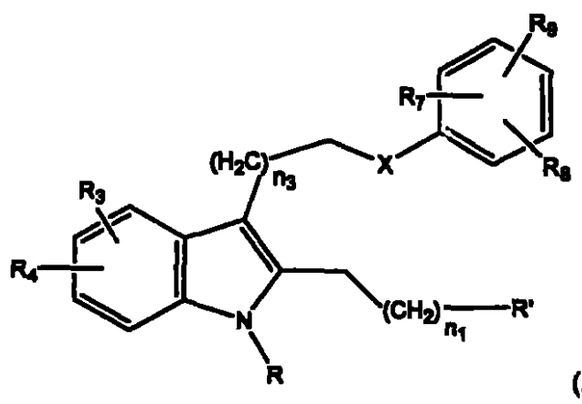
38. Un compuesto de la fórmula (A)



(A)

en la cual X2, n, n1, n2, n3, n4, R, R2, R3 y R4 son según la definición expuesta en cualesquiera de las Reivindicaciones desde la 1 hasta la 21; y R' es seleccionado del grupo que consiste de -OH, -NH-S(O)2-(CH2)n2-halo, -NH_S(O)2-CH=CH2, -NH2, o la forma protegida de -NH2.

39.Un compuesto según la reivindicación 38 de la fórmula (B):

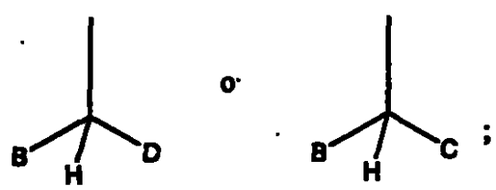


(B)

donde

R es $-(CH_2)_n-A$, $-(CH_2)_n-S-A$, o $-(CH_2)_n-O-A$,

donde A representa:



;

D representa alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-CF_3$ o -alquilo $C_{1-3}-CF_3$;

B y C independientemente son seleccionados entre grupos de fenilo, piridinilo, pirimidilo, furanilo, tiofenilo o grupos de pirrolilo, cada uno

opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3, preferiblemente 1 hasta 2, sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, -NH2, -N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, o por un anillo heterocíclico o heteroaromático con 5 o 6 elementos que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N, o S;

R' es seleccionado del grupo que consiste de -OH, -NH-S(O)2-(CH2)n2-halo, -NH-S(O)2-CH=CH2, -NH2, o una forma protegida de -NH2;

R8 y R9 son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$;

R7 es la fórmula -(CH2)n4-CO2H, un éster de alquilo con C_1-C_8 de -(CH2)n4-CO2H, o un mímico o mimético de ácido farmacéuticamente aprobado;

R_3 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$,

R4 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, tioalquilo con C_1-C_6, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo

con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, -N-C(O)-N(alquilo con C_1-C_3)2, -N-C(O)-NH(alquilo con C_1-C_3), -N-C-(O)-O-((alquilo con C_1-C_3), -SO2-C1-C6 alquilo, -S-C3-C6 cicloalquilo, -S-CH2C3-C6 cicloalquilo, -SO2-C3-C6 cicloalquilo, -SO2-CH2-C3-C6 cicloalquilo, C3-C6 cicloalquilo, -CH2-C3-C6 cicloalquilo, -O-C3-C6 cicloalquilo, -O-CH2-C3-C6 cicloalquilo,fenilo, bencilo, benciloxi, morfolino u otros heterociclos como por ejemplo pirrolidino, piperidina, piperazina, furan, tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazol, imidazol, oxazol o isoxazol, anillos de cada uno de estos grupos son opcionalmente sustituidos por desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados del grupo de H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, tioalquilo con C_1-C_6, $-NH_2$, -N(alquilo con C_1-C_6)2, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$, -SO2((alquilo con C_1-C_3), -SO2NH((alquilo con C_1-C_3), -SO2N((alquilo con C_1-C_3)2, o OCF3;

n es un número íntegro desde 0 hasta 3;

n_1 es un número íntegro desde 0 hasta 3;

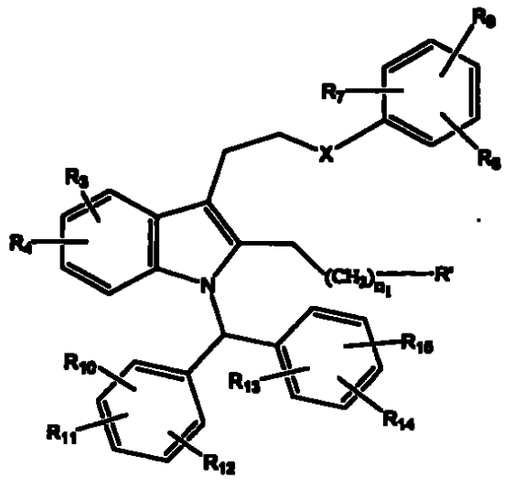
n_2 es un número íntegro desde 0 hasta 3;

n_3 es un número íntegro desde 0 hasta 3;

n_4 es un número íntegro desde 0 hasta 2; y

X es un grupo de enlace seleccionado del grupo que consiste de-O-, -CH2-, -SO2-, -NH-, y -N((alquilo con C_1-C_6)-.

40.Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 de la fórmula (C):



(C)

en la cual:

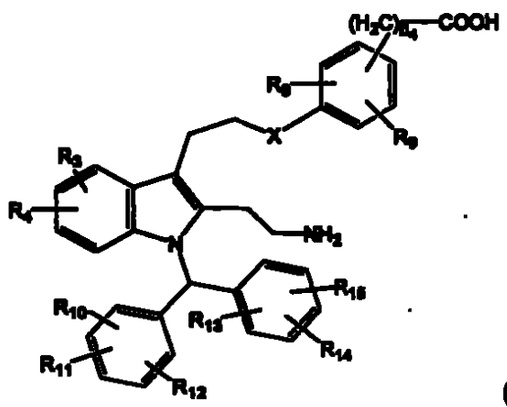
R', R3, R4, R7-9, X, n1, n2 y n4 son según se ha definido en la reivindicación 38, y

R10, R11, R12, R13, R14 y R15 son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$ o un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 o 6 elementos que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N o S.

41.Un compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones de 38 a 40 en el cual el átomo de

halógeno en el grupo R'-NH-S(O)2-(CH2)n2-halo es bromo o cloro.

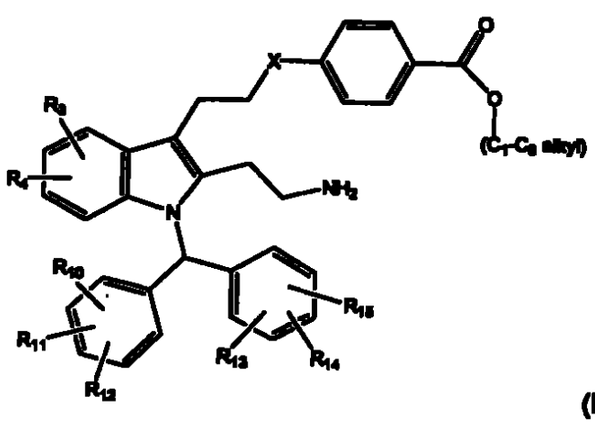
42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 de la fórmula (D):



(D).

donde cada una de las variables X, n4, R3, R4, R8 hasta R15, son, según se ha definido en la reivindicación 38.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 de la fórmula (E):



(E)

donde X, R3 y R4, son según se ha definido en la reivindicación 38 y

R10-R15 son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CN, -CHO, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -alquilo con C_1-C_6, alcoxi con C_1-C_6, $-NH_2$, N(alquilo con C_1-C_6)$_2$, -NH(alquilo con C_1-C_6), -N-C(O)-(alquilo con C_1-C_6), $-NO_2$ o un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 o 6 elementos que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N o S.

44. Un compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones de 40-43 en el cual R10-R15 cada uno es H.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 que es uno de los siguientes:

Éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etanosulfonil}-benzóico

Éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzóico

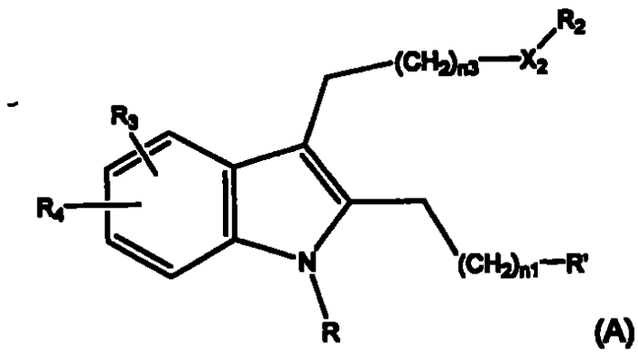
Éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-propil}-benzóico

Éster de metilo de ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etilamino}-benzóico

Éster de metilo de ácido 4-({2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etil}-metil-amino)-benzóico

46. Un proceso de preparación de un compuesto según la definición en la Reivindicación 1 que comprende una de las siguientes:

a) reaccionar un compuesto de la fórmula A



(A)

en la cual X2, n, n1, n2, n3, n4, R, R2, R3 y R4 son según la definición en la Reivindicación 1; y R' es NH2 con un haluro de sulfonilo de la fórmula:

$$hal\text{-}SO_2(CH_2)_{n2}X_1R_1$$

donde hal es un halógeno apropiado y n2 , X1 y R1 son según se ha definido en la Reivindicación 1 para proporcionar el compuesto correspondiente de la fórmula (I),

o

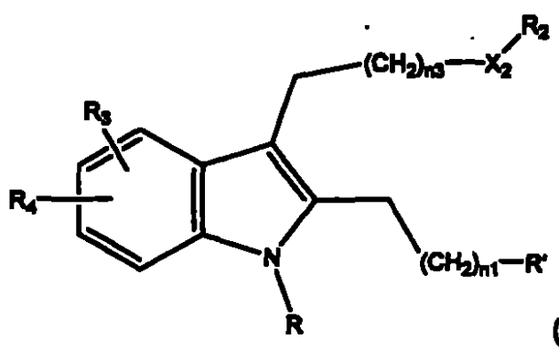
b) hidrolizar un compuesto de la fórmula I donde R2 comprende un éster para proporcionar el ácido correspondiente,

o

c) convertir un compuesto de la fórmula I con el sustituyente reactivo en un compuesto diferente de la fórmula I,

o

d) reaccionar un compuesto de la fórmula A



(A)

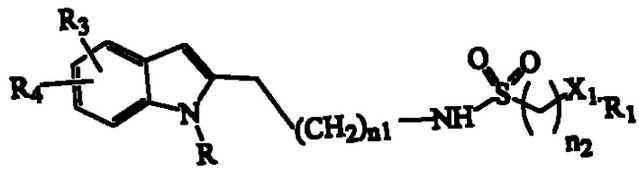
donde X2, n, n1, n2, n3, n4, R, R2, R3 y R4 son según la definición en la Reivindicación 1 y R' es -NH-S(O)2-(CH2)n2-halo o -NH-S(O)2-CH=CH2 y n2 es según se ha definido en la Reivindicación 1 con un nucleofilo de la fórmula

$$HX_1R_1$$

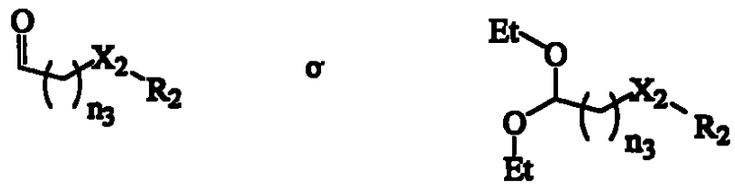
donde X1 y R1 son según se ha definido en la Reivindicación 1 para proporcionar un compuesto correspondiente de la fórmula (I);

o

e) alquilación de un compuesto de la fórmula:

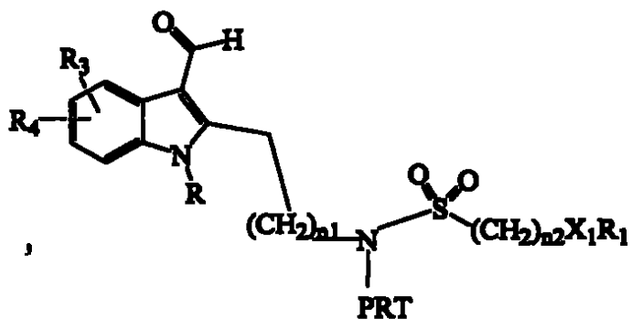


donde R, R1, R3, R4, X1 y n2 son según se ha definido en la Reivindicación 1, con un aldehído o acetal de la fórmula:



donde R2, X2 y n3 son según se ha definido en la Reivindicación 1; o

f) reaccionar un indol de 3 formilo de la fórmula:



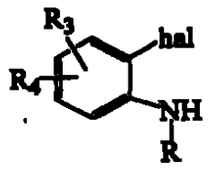
donde PRT es un grupo protector, R, R1, R3, R4, X1 y n2 son según se ha definido en la Reivindicación 1;

con una amina de la fórmula :

$$R_{111}HN\text{-}CH_2\text{-}R_2$$

donde R_{111} es hidrógeno o alquilo con C1-C3 y R2 es según se ha definido en la Reivindicación 1 para proporcionar un compuesto de la fórmula I donde X2 es $-R_{111}N\text{-}CH2-$, o

g) reaccionar una amina de alquiló de la fórmula:

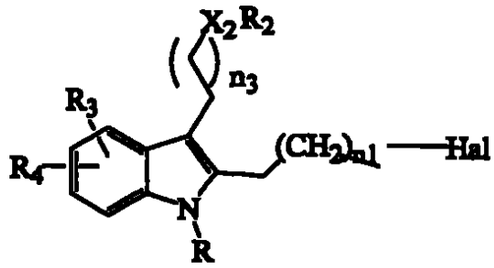


donde hal es un halógeno apropiado y R, R3 y R4 son según se ha definido en la Reivindicación 1, con un alquino de la fórmula:

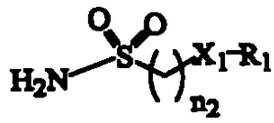


donde R1, R2, X1 y X2 son según se ha definido en la Reivindicación 1, para proporcionar un compuesto de la fórmula (I), o

h) reaccionar un haluro de la fórmula:



donde halo es un halógeno apropiado y R, R2, R3, R4, X2, n1 y n3 son según se ha definido en la Reivindicación 1, con una sulfonamida de la fórmula:



donde R1, X1 y n2 son según se ha definido en la Reivindicación 1 para proporcionar un compuesto de la fórmula (I).

489
495

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04058432 00000000 Folios: 498
Fecha (AMD): 2004-05-31 16:51:08
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: PAPA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X] 32
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado I [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Claudia Nava
Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020 496

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a):
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
WYETH

Oficio N° 07134

ASUNTO:

Radicación N°	04-50432
Solicitud Internacional	PCT/US02/38311
Fecha inicio fase nacional	03/07/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 31 JUL 2020

202059

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia