-- .------ --

ty
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO
Calla 72 No. 5-83 PIso 5, Bogota, D.C.. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPLNIN I LNDLNCIP DL INDUSiRIA ’r COMERC1O

Senor No. 04-050432- -00009-0000
47 Dap 20210 NULCKIL-ACIONI
SUPERINTENDNTE DE INDUSTRIA Y COMERCIC Lye 319 ASLNAClONALit 444 NLSt-ULSIARLQUL -oos 525
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. . S. D.

Re: P1.-METH.-SoHcitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT
para "COMPUESTOS CONTENIENDOINDOL COMO INHIBIDORES DEFOSFOLIPASA A, CITOSÔLXCA".-Clase C07D 209/00.-Expediente
nimero 04-050.432.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijadón en lista el
18 de Julio de 2008, as[como a ml solicitud de plazo del 8 de Octubre de 2008 para dar respuesta al auto antes mencionado.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas par el selior Examinador en
su Coricepto TØcnico No. 1311 bajo el acàpite de Claridad, atentamente me permito presentar las siguientes mdfficaciones realizadas en la descripción y en el capItulo reivindicatorlo de la solicitud, rnediante las cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. MODIFICACIONES EN EL T’TULO DE LA SOLICITUD

E1 seiior Examinador ha objetado la claridad dela descripción aduciendo que:

"El titulo de la solicitud es general y solo establece la utilidad de las cômpuestos contenidos en la solicitud, pero no divulga el tipo de compuestos que se desea proteger"

Frente a este particular, me permito manifestar que el solicitante ha decidido môdificar el tItulo de la presente solicitud, de manera que el originalmente presentado, esto es:

"inhibidores de fosfolipasa A2 citosólica"

4543

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. (’IIP
CaIle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

serÆ reemplazado por:

"Compuestos conteniendo indol como inhibidores de fosfolipasa A2 citosólica"

La anterior modificación fue realizada con el inico propósito de presentar ante
ese Despacho un tItulo que establezca la utilidad de los compuestos contenidos en la solicitud y que adems divulgue el tipo de compuestos que se desean proteger, y por lo tanto, es claro que dicha modificación no ampila de manera alguna el alcance tØcnico de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo a cabalidad con los requisitos establecidos en el ArtIculo 34 de la Decision 486.

4. CLARIDAD DEL CAPITULO REIVINDICATORIO

I

El seæor Examinador ha objetado Pa claridad de la presente solicitud con base
en los siguientes argumentos:

"La reivindicación.1 utiiza la palabra "preferiblemente’, 10 cual genera confusion sobre la material que se desea proteger con la invenciOn."

En respuesta a Po anterior, me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar la expresiOn "preferiblemente" de todo el capItulo reivindicatorlo de Pa solicitud, con lo cual se supera completamente la objeción realizada a este respecto.

"La expresión "Æcido mImico 0 mimØtico" de las reivindicaciones 1, 14
y subsiguientes, no es clara y no delimita la materia que se pretende proteger con la solicitud"

Frente a este particular, me permito manifestar que el solicitante ha decidido modificar la definición de la variable R2 en la reivindicación 1 para reemplazar la expresión "ac/do mimico o mimØtico farmacØuticamente aprobado" por la definición de dicha expresión dada en la reivindicación 14 originalmente presentada.

De manera especIfica, en la nueva reivindicaciOn 1 se ha eliminado la expresión "Æcido mImico o mimØtico farmacØuticamente aprobado" de la definición de la variable R2, y se ha establecido que dicha variable R2 puede ser seleccionada entre los siguientes grupos:

2

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calle 72 No. 5-83 PIso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

HN O,NH
61H

0

OH Oiy’RboIBb OZRb

S

0H;

/ ’I

Y°10

donde Ra es seleccionado entre -CF3, -CH3, fenilo, o bencilo, donde los grupos
de fenilo o bencilo son opcionalmente sustituidos por 1 hasta 3 grupos seleccionados entre aiquilo con C1-C6, alcoxi con C1-C6, tioalquilo con C1-C6, -CF3, halógeno, -OH, o -COOH; Rb es seleccionado entre -CF3, -CH3, -NH2, fenhlo, 0 bencilo, donde los grupos de fenilo o bencilo son opcionalmente sustituidos con 1 hasta 3 grupos seleccionados entre aiquilo con C1-05, alcoxi con C1-05, tioahquilo

3

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
CaJie 72 No. 5-83 Piso 5, Bogot.a, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

con Cl-C6, -CF3, halógeno, -OH, o -COOH; y Rc es seleccionado entre -CF3 y aiquilo
con C1-C6.

De igual forma, la expresión "mImico o mimØtico del ÆcidofarmacØuticamente aprobado" ha sido eliminada de las reivindicaciones 12, 14 y 32 actualmente presentadas (nuevas reivindicaciones 9, 11 y 29), con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el seæor Examinador aeste respecto.

"La reivindicación.1 y subsiguientes utilizan la expresión "u otros heterociclos como por ejemplo", esto Ic resta claridad y concision a la solicitud ya que la deja abierta a cualquier anillo heterocIclico."

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar la expresión "ii otros heterociclos como por ejemplo" de todo el capItulo reivindicatorio de la solicitud, con 10 cual se supera completamente la objeción realizada a este respecto.

"Las reivindicaclones 1 y 31 establecen un elevado nÆmero de compuestos especialmente por ci elevado nOmero de sustltuyentes de R, muchos de dichos compuestos no se encuentran soportados par la descripción coma Ætiles pararesolver el problema tØcnico planteado por ci solicitante, par to tanto la solicitud debe limitarse a aquellos compuestos sabre los que se tenga información que permita establecer su actividad terapØutica, ya que de 10 contrado dicha utilidad serial tan solo una suposición y par la tanto ci experto en la materia no podrIa ejecutar la invenciOn puesto que no hay certeza sabre su utilidad"

En respuesta a 10 anterior, inicialmente me permito manifestar que el solicitante ha decidido limitar los posibles significados de la variable R en la reivindicación 1, de manera que ahora dicha variable representa cinicamente la formula -(CH2)n-A, donde n significa un entero entre 0 y 3, y la variable A ü nicamente representa la fOrmula -CH(B)(C).

Ahora bien, los significados de las variables B y C tamblØn han sido drÆsticamente limitados, toda vez que cada una de dichas variables ahora representa cinicamente un grupo fenil no sustituIdo o sustituIdo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halOgeno, -CN, -CHO, -CF3, - OCF3, -OH, alquilo con C1-C6, alcoxi con C1-C6, -NH2, -N(alquilo con C1-C6)2, - NH(alquilo con C1-C6), -NH-C(0)-(alquilo con C1-C6) y -NO2.
4

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

AtL

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En otras palabras, la reivindicación 1 tal como ha sido modificada requiere que
la variable "R" represente un grupo benzhidril opcionalmente sustituldo, y de la atenta tectura de la presente solicitud es claro que en la descripción se revelan los mecanismos de sintesis de 300 compuestos de formula (I) para los cuales la variable "R" efectivamerite corresponde a un grupo benzhidril (pÆginas 90 a 394):

caso para et cual, la variable n de la formula -(CH2)n-A equivale a 0, y cada una de las variables B y C que hacen parte del significado de la variable A representan un anillo de fenilo no sustituIdo.

Adicionalmente, me permito seæalarque los mecanismos de sIntesis revelados
en la descripción permiten que una persona medianamente versada en la materia pueda aplicarlos en la sIntesis de compuestos en los que la variable "R" es un grupo benzhidril sustituldo. As!, por ejemplo, el experto en la materia puede preparar tales compuestos mediante la N-alquilación de un grupo indol o una anilina intermedia con un apropiado agente alquilante sustituIdo, taP como un derivado de bromuro de benzhidril sustituldo.

Para mayor claridad a este respecto, respetuosamente me permito dirigir la atericiOn del seiior Examinador hacia Jo especificado en las pÆginas 56 a 66 de la descripciOn, donde se revela, por ejemplo, que un grupo benzhidril puede unirse a un grupo indol cuando se Ileva a cabo la N-alquilaciOn de un intermediario indol utilizando el bromuro de benzhidril como agente aiquilante en medio bÆsico (paso 3 de la pOgina 63).

En dicha descripción tambiØn se especifica que el proceso de N-benzhidrilación
de un grupo indol puede realizarse satisfactoriamente utilizando una variedad de intermediarios indol sustituIdos en la posiciOn dos (2) (paso 5 de las pàginas 58 y 59 y paso 3 de la pgina 63).

De igual forma, en las pÆginas 71 a 76 de la descripción se revelan mecanismos de sIntesis en los que compuestos de anilina pueden ser N-alquilados con bromuro de benzhidrilo para formar intermediarios que finalmente pueden proporcionar compuestos de indol N-benzhidrilizados.
5

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calls 72 No. 5-83 PIso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En vista de todo lo anteriormente planteado, me permito manifestar que Ia materia definida an Ia nueva reivindicación 1. encuentra pleno sustento en Ia descripción originalmente presentada, permitiendo que ci experto en ci arte en cuastión pueda ejecutar la lnvención revelada. En consecuencia, es claro que se han superado completamente las objeciones realizadas por ci seæorExaminador a Øste respecto.

5. MODIFICACIONES VOLUNTARIAS A LA SOLICITUD

De otro lado, me permito manifestar que el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones voluntarias en (a descripción y en el capItulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión:

5.1 Modificaciones voluntarias en Ia descrinción

Las modificaciones reaflzadas en la descripción de la solicitud estn agrupadas
en seis (6) modalidades:

1. En primer lugar, el solicitante ha modificado la descripción para corregir evidentes errores cometidos en los nombres asignados al iritermediarlo sintØtico amino ester de los ejemplos 56 a 68, 100, 126, 152 a 155, 157, 158, 172, 173, 176, 180, 181, 183, 186, 187, 199 a 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 254, 257, 261, 263, 270, 273, 275, 277, 280 y 281 de la descripción.

En cada uno de estos ejemplos, el nombre del amino ester originalmente presentado, esto es:

metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-clro-1H-indol-3-ii]propil}benzoato

ha sido reemplazado por:

metilo 4-{-[2-(2-aminoetiI)-1-benzhidril-5-clro-iH-indoI-3-il]propil}benzoato

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calla 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Ahora bien, para sustentar dicha modiflcación, Inicialmente resulta de gran importancia seæalar que el mecanismo de sIntesis de dicho amino ester es revelado en el paso 6 del ejemplo 42 de la descripción.

Sin embargo, para mayor claridad, a continuación me permito presentar un esquema de reacción que muestra todos los pasos de sInstesis descritos en dicho ejemplo 42:

Resumen-Ejemplo 42

COOMe

COOMe CLlz:x>_Me
jOH H

Paso 1L0Paso

05

Paso 6

amino ester intennediario

Paso 7

COOMe

Cl
- C:N Me

me

1. NBS

4

2. Ag’
H20/Acetone
Paso

paso 8

OYO NaH Paso

or

Ejemplo 42

Del anterior diagrama es claro que la posición 3 del anillo indol que hace parte de (a estructura del compuesto amino ester intermediario estÆ sustituida con un radical -(4-metoxicarbonilfenil)propil, esto es, con el radical:

1COOCH3

7

I

JOSE LLOREDA CAMACHO & Co.
Calls 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069101

Dicho sustituyente es introducido al anhllo indol en el paso 2 del ejemplo 42, es decir, mediante la alquilachón reductiva entre el compuesto 5 cloro-2-metil indol y el aldehIdo no ramificado denominado metil ester del Æcido 4-(-oxo-propil)-benzoico (paso de reacclón descrito en la pÆghna 125 de la descrhpción originalmente presentada).

Pese a to anterior, el nombre asignado originalmente al amino ester en los ejemplos corregidos indica que un sustituyente 3-(4-metoxicarbonil)prop--hl, esto es:

COOCH3

estÆ unido a la posición 3 del anillo indol, de forma que la estructura asignada originalmente at amino ester en los ejemplos modificados es la siguiente:

Sin embargo, como se discutió previamente, el amino ester tiene en la posición 3 del anhilo indol un sustituyente -(4-metoxhcarbonhlfenhl)propil, en lugar de un sustituyente 3-(4-metoxicarbonll)prop-2-iI, algo que es evidente al tener en cuenta que el aldehIdo no ramilicado metil ester del Æcido 4-(-oxo-prophl)-benzoico es empleado como material de partida en el paso 2 del ejemplo 42.

Por lo tanto, para una persona medianamente versada en la materia es claro que el nombre adecuado para el compuesto amino ester menchonado en los ejemplos 56 a 68, 100, 126, 152 a 155, 157, 158, 172, 173, 176, 180, 181, 183, 186, 187, 199 a 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 8

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. Ac

Calle 72 No. 5-83 Plso 5, Bogota, D.C. Tel: 6059700 Fax 6069701

254, 257, 261, 263, 270, 273, 275, 277, 280 y 281 de la descripción es el siguiente:

metilo 4-{-[2-(2-aminoetll)-1-benzhidriI-5-clro-iH-indOl-3-ii]propil}benzoato,

demostrando as[que las modiflcaciones realizadas a lo largo de la descripción se encuentran Ænicamente dirigidas a corregir un evidente error cometido durante la redacción de dicho documento y no constituyen una ampliación del alcance de la solicitud originalmente presentada.

U. De otro lado, la descripción tamblØn fue modificada pare corregir los evidentes errores cometidos en los nombres de los compuestos de los ejemplos 56, 202, 204, 206, 208, 208, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240 y 277 de la descripclón.

En este caso las modificaciones fueron realizadas debido a que los nombres asignados a los compuestos de los ejemplos anteriormente enumerados indicaban erróneamente que el sustituyente 3-(4-metoxicarbonil)prop--iI estÆ unido a la posición 3 del anillo indol. Sin embargo, pare cada uno de los ejemplos 56, 202, 204, 206, 208, 208, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240 y 277 el producto final es preparado usando el intermedlarlo amino ester sintetizado de acuerdo

9-

con el paso 6 del ejemplo 42.

En este sentido, y tal como se discutió en el punto anterior, dicho compuesto amino ester se caracteriza porque tiene en la posición 3 del anillo indol un sustituyente -(4-metoxicarbonilfenil)propil en lugar de un sustituyente 3-(4-metoxicarbonil)prop--il, hecho que permite demostrar los evidentes errores cometidos en los nombres de los compuestos de los ejemplos previamente enumerados.

Por ültimo, y para mayor claridad, me permito remitir ante ese Despacho una tabla comparativa en la que se muestran los nombres de los compuestos de los ejemplos 56, 202, 204, 206, 208, 208, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240 y 277 origlnalmente presentados, asI como los nombres de los compuestos luego de las modificaciones realizadas (anexo iii).
9

[i

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calla 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Ill. De otra parte, en la descripción tambiØn se han corregido los nombres asignados originalmente a los compuestos de los ejemplos 203, 205, 207, 209, 219, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 276 y 278, mediante la adición del tØrmino "sulfonil".

Dicha modificación se debe a que los compuestos de tales ejemplos son sintetizados mediante el acoplamiento de una emma denominada metil 4-(2-(2-(2-ammnoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-iI)etoxi)benzoato con cloruro de sulfonflo sustituIdo:

Cl O%O

(1)
(G)n
NaHCO3

(2) hydrolysIs

f3)(G)n

Fr

G. group
n= 1 or 2

(Para efeetos de claridad, las estructuras de los cloruros do sulfonilo usados en cada uno de los ejemplos corregidos son listados en el anexo iv del presente memorial, donde queda claro que para cada uno do los compuestos corregidos, un grupo etil sulfonamido estÆ unido a la posición 2 del anillo indol).

Pese a lo anterior, los nombres asignados originalmente a los ejemplos modificados indican que un grupo etil amino estÆ unido a la posición 2
del anlllo indol.

Por lo tanto, los nombres de los compuestos de los ejemplos 203, 205, 207, 209, 219, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 276 y 278 de la descripción han sido corregidos mediante la inclusion de la expresiOn "sulfonhl" inmediatamente antes del tØrmino "amino".

IV. AsI mismo, en la descripción han sido corregidos los nombres de los compuestos de los ejemplos 283 a 286.

Lo anterior es debido a que, los nombres asignados originalmente a los ejemplos 283 y 284 indican que la cadena de aiquileno enlazada a la posiciOn 3 del anhllo indol finaliza con un grupo Æcido benzoicosustituido
en posición orto. Sin embargo, en los ejemplos 283 y 284 el Intermediario usado pare Introducir el radical Æcido benzoico es o 10

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calla 72 No. 5-83 PIso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

contiene un derivado de Æcido benzolco sustituldo en la posición meta (pÆginas366-paso 1 y 367-paso 1).

Por su parte, los nombres asignados originalmente a los ejemplos 285 y 286 indlcan que la cadena de aiquileno enlazada a la posición 3 del anillo indol finaliza con un grupo Scido benzoico sustituldo en posición meta. Sin embargo, en los ejemplos 285 y 286 el intermediario usado para introducir el radical Æcldo benzoico es o contiene un derivado de Æcido benzoico sustituido en la posición orto (pâginas 368-paso 1 y 369-paso
1).

En vista de lo anterior, dichos evidentes errores cometidos en los nombres de los compuestos de los ejemplos 283 a 286 han sido adecuadamente corregidos.

V. De otro lado, en la descripción se han corregido los en-ores cometidos en los nombres asignados a los compuestos de los ejemplos 84, 16, 31 y 129.

Con respecto al ejemplo 84, el nombre originalmente asignado es Æcido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-cloro-6-metil-fenll sulfanilmetanosulfonilamino)-etil]]-1H-indol-3-iI}-etoxi)-benzoico.

Sin embargo, el solicitante ha encontrado que dicho nombre indica que el compuesto del ejemplo 84 tiene la siguiente estructura:

pero teniendo en cuenta el mecanismo de sIntesis de tal compuesto (descrito en la pÆglna 160 de la descrlpclón), resulta evidente que la reacción establecida en el paso 1. ocurre sobre el grupo tiol, y no sobre el anillo fenilo del grupo 2-cloro-6-metilbencentiol utilizado como material 11

C

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO
Calla 72 No. 5-83 PIso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

de partida (el paso 1 es una reacclôn de alquilaclón y no una reacción de sustitución aromÆticaelectrofilica).

En otras palabras, para una persona medianamente versada en la materia es claro que el compuesto del ejemplo 84 es preparado segcin el siguiente esquema de reacción:

(1) (J_SH 0.

Cl
iPr2NEt

6CS1 120°C (2)1 N NaOHIMeOH 60°C
par ia que ei soiicitante na corregiao ei evioente error cometido en el nombre del compuesto del ejemplo 84, escribiendo el nombre sistemªtico apropiado, esto es, definlØndolo como et Scido 4-(2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[({[(2-cloro-6-met!lfenil)sulfanil]metil}sulfonil)amino]eth}-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico.

Ahora bien, con respecto at compuesto del ejemplo 16, el nombre asignado originalmente indica que el anillo de indol estÆ sustituldo en la posición 2. Sin embargo, a partir del mecanismo de sIntesis de dicho compuesto (descrito en las pØginas 104 y 105 de la descripción), es claro que el grupo indol utiliado como material de partida estÆsustituldo en la posición 2 con el siguiente sustituyente:

Coma tal, una persona medianamente versada en la materia debe entender que el compuesto del ejemplo 16 fue preparado segÆn el siguiente esquema de reacción:

12

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calla 72 No. 5-83 Pso 5, Bogoth, D.C. Tel: 6069700 Fax 6089701

cc0

PILO (1) 11C12

N H 2 - a O’CR

Cl (2) hydroIyIs Cl

o OH

Por 10 tanto, el solicitante ha corregido el evidente error cometido en el nombre del compuesto del ejemplo 16, escribiendo el nombre sistemÆtico apropiado, esto es definiØndolo como el Æcido 4-{2-[2-(2-{[(2-aminobencil)sulfonll]amino}etIl)-5-cloro-1-(dlfenhlmetil)-1H-indol-3-

Por otro lado, y en relación con el ejemplo 31, el sollcitante encontró que el nombre aslgnado a dicho compuesto es igual al nombre del compuesto
30. Por lo tanto, en la nueva descripción presentada ante ese Despacho se asignó un nuevo nombre al compuesto del ejemplo 31 teniendo en cuenta los materiales de partida utilizados para sintetizar dicho compuesto.

Finalmente, el nombre del compuesto del ejemplo 129 ha sido modificado, debido a que Øste indica Ørroneamente que el anillo fenilo del radical bencilsulfonamida estÆ sustuido en la posición 2 con un grupo cloro. Sin embargo, a partir del mecanismo de sintesis de dicho compuesto (ensefiado en las pÆginas 199 a 206 de la descripción) es absolutamente claro que el compuesto Intermedlarlo metil 3-[4-({2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1 l-1-indol-3-il]etil}sulfonil)fenhl]propanoato se hace reaccionar con cloruro de (3,4-diclorobencil)sulfonilo para obtener un producto que finalmente es convertido al compuesto del ejemplo 129. Lo anterior se encuentra resumido en el siguiente diagrama de reacclón:

Cl
1.
CI
2. IN NaOH

13

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calla 72 No. 5-83 Piso 5, Bogot& D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

De lo anterior es claro que el anhllo fenilo del radical bencilsulfonamida estÆrealmente sustituldo con dos grupos cloro, los cuales se encuentran localizados en las posiciones 3 y 4 de dicho anillo fenilo. Por lo tanto, el nombre de dicho compuesto ha sido adecudamente modificado para corregir el evidente error cometido.

VI. Por (iltimo, los nombres de los compuestos de los ejemplos 8, 9, 12, 13, 21, 45, 46, 49, 50, 51, 76, 82, 83, 85 y 86 han sido modificados mediante la adición, eliminación o cancelación de determinados parØntesis, esto es, "()", corchetes, esto es, "[6 Il{
Todas las modificaciones realizada a Øste respecto se encuentran adecuadamente seæaladas en etanexo v del presente memorial.

Finaimente, me permito seæalar quejunto con ci presente memorial se remite una nueva version de Ia descripciOn, Ia cual reemplaza a Ia version actualmente presentada y en Ia que se han reaiizado todas las modificaciones previamente mencionadas. Asimismo, me permito reiterar que dichas modificaciones estÆn dirigidas exciusivamente a corregir errores evidentes que fueron cometidos durante Ia redacción de Ia versiOn internacional de Ia presente solicitud, y por lo tanto no constituyen una ampliación del alcance de Ia solicitud presentada originaimente, cumpiiendo a cabalidad con las disposiciones de patentabiiidad estipuladas en ci AttIculo 34 de Ia Decision 486 de 2000.

5.2 Modificaciones voluntarias en ci canitulo reivindicatorlo

Aparte de 10 mencionado en el numeral 4 del presente memorial, el capItulo reivindicatorlo fue modificado de la siguiente manera:

Se eliminaron las reivindicaciones 2, 4, 5 y 33 actualmente presentadas;

La lista de compuestos definida en la reivindicaciOn 29 actualmente presentada (nueva reivindicación 26) ha sido modificada mediante la eliminación de los compuestos correspondientes a los ejemplos 8, 9, 12,
13, 16, 21, 31, 33, 45, 46, 49 a 52, 56, 71, 73, 76, 82 a 86, 129, 202 a 209, 218, 219, 222 a 241, 276 a 278 y 283 a 286 de la descripción; y

14

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Cello 72 No. 5.83 PIso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Se adiclonaron las nuevas reivindicaciones 36, 37, 38, 39 y 40, cuyo sustento en la descrlpclón originalmente presentada se detalla a continuación:

La nueva reivindicación 36 abarca los compuestos revelados explicitamente en los ejemplos 143 a 201 de la descripclón;

- La nueva reivindicación 37 abarca los compuestos revelados
explicitamente en los ejemplos 210 a 217, 220 y 221 de la descripción;

- La nueva reivindicación 38 abarca los compuestos revelados
explicitamente en los ejemplos 242 a 275 de la descripción;

- La nueva reivindicación 39 abarca los compuestos revelados
explicitamente en los ejemplos 279 a 282 y 287 a 300 de la descripción; y,

- La nueva reivindicación 40 abarca los compuestos revelados
explicitamente en los ejemplos 8, 9, 12, 13, 16, 21, 31, 33, 45, 46, 49 a 52, 56, 71, 73, 76, 82 a 86, 129, 202 a 209, 218, 219, 222 a 241,
276 a 278 y 283 a 286 de la descripción, esto es, dicha nueva reivindicación 40 incluye los compuestos que fueron eliminados de la reivindicación 29 actualmente presentada, y cuyos nombres qulmicos
han sido adecuadamente corregidos en la nueva descripción que se
presenta ante ese Despacho.

De 10 anterior es claro que las modificaciones realizadas en et capitulo reivindicatorio no representan una ampHación del alcance de la solicitud originalmente presentada ante ese Despacho, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad estipuladas en el ArtIculo 34 de la Decision 486 de 2000.

6. CONCESIÔN DE PATENTE EUROPEA

Para finalizar, atentamente me permito resaltar ante ese Despacho que la solicitud en cuestión fue aceptada por la Oficina Europea de Patentes, y coma 15

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO
Calls 72 No. 5-83 PIso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

consecuencia de eDo, la patente correspondiente fue concedida bajo el código -EP 1 451 154 Bi (documento anexo al presente memorial), siendo Øste un claro indiclo de que la materla revelada mediante la presente invención si cumple con los requisitos de claridad, novedad, nivel inventivo y apticabilidad industrial exigidos tanto por la Oficina Europea de Patentes como por la Decision Andina 486 de 2000.

7. CONCLUSION

Con base en las modificaciones realizadas en la descripción y en el capItulo reivindicatorio de la presente solicitud, resulta completamente claro que se han superado completamente las objeciones expuestas por el senor Examinador en su Concepto TØcnico No 1311, y por tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente

8. Anexo at presente memorial me permito presenter:

(I) Recibo nümero 08-89,786, expedido por la Superintendencia de Industria
y Comerclo, el cual acreclita el pago de las modificaciones realizadas;

(ii) Copia de la nueva descripción y del nuevo capItulo reivindicatorio de la
presente solicitud, los cuales reemplazan a los actualmente presentados,
y en los que se han realizado las modificaciones mencionadas en et presente memorial;

(ii) Tabla de modificaciones realizadas en la descripción segün lo estipulado en el numeral 5.1 (II) del presente memorial;

(iv) Tabla de modificaciones realizadas en la descripción de acuerdo a to estipulado en el numeral 5.1 (III) del presente memorial;

(v) labia de modificaciones realizadas en la descripción de acuerdo a 10
estipulado en el numeral 5.1 (VI) del presente memorial; y

(vi) Copia de la carÆtulay del capItulo reivindicatorio de la patente EP 1 451 154 (Bi).

16

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calla 72 No. 5-63 PIso 5, Bogota, D.C. Tel: 6089700 Fax 6069701

9, En vista de 10 anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la soilcitud a la Iuz de las argumentaciones presentadas y de las modificaclones realizadas y conceder el privileglo de patente solicitado.

Seæor.Superintendente,

Uu4URTE ILO

T.P. 53.215

CIA LLORUA E
C.C. No. 39.690.713 de UsaquØn

17

SUPERINTEPWENCIAKIUIIISIRIA Y COflERCIO

RECIBO OFIC 141 1W CAJA: 08 - 89,786
FECHA s *WIEIIBRE 14 DE 2008

NIT t 000176089-2
Ifr-t KIN I L NL ISiL rNlti, i-IA V COMLHCJO

IiIIIJIIOhIIIIIIIIIIIIIIIIflhiijiiiiIiii No. 04-050432- -00009-0000 -t Ii 2008-11-27 16 ()k47 Dep 2020 NULCRLACIONI Ii PAILNILIYI Lv 379 FSLNACjONALll At 444 RLSPULSIA1-LIJUL I-dias 525
*11*1 CONS IGNAC iON *1*11

DEPOSITANTE fl00 PASO BANCO CUENTA No. PASO FECHA P80 Yr. P460

LLOREDA Y CIA S A 046t6NACi0N BANCO DE 9000Th 0627S4387 80211843 1411112000 1,813,000 00

*1*1* CONCEPT U *1*11

CANT. RENTISTICO COEEPTO TOTAL CONCEPTO

1 50005-01-03 t4WUID BE NODM..IDAI) Y PIODIFICA 12 MICAS Y LEMS CONERCIALES 103,000.00

S

TOTAL: 103,000.00
SON CIENTO IRE$iitPtSOS

RESPONSABLE

COMPUESTOS CONTENIENDO INDOL COMO INHIBIDORES DE FOSFOLPASA
A2 CITO$ÔLICA

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Este invento proporciona los compuestos de indol sustituido de la.siguiente formula general:

y las sales farmacØuticamente aprobadas de los mismos; asimismo, este inverito proporciona los m6todog de aplicación de estos comnpuestos comb inliibidores de la actividad de varios enzimas de fosfolipasa, especialmente de los enzimas de la fosfolipasa A2, en tratamientos medicos, prevenciOn e inhibiciOn del dolor e inflamaciOn.

fXv

COMPUESTOS CONTENIENDO INDOL COMO INHIBIDORES DE FOSFOLIPASA A2 CITOSOLICA

El invento actual estÆ relacionacio con los inhibidores qulmicos de la actividad de v-arias enzimas de fosfolipasa, particularmente con las enzimas de fosfolipasa A2 citosôlica (cPLA2), mÆs especificamente, incluyendo los inhibidores de las enzimas de fosfolipasa A2 atfa citosólica (cPLza); asimismo, estÆ relacionado con los novedosos productos intermedios del indol deN-benzhidrilo para dichas enzimas. Este invento tainbiØn estÆ, relacionado con los mØtodos, de tratamiento o atenuación de asnia y de los sintomas de asma y/o de los sintomas de trastornos artriticos y reumÆticos en mainiferos, incluyendo los seres huinanos, utilizando estos inhibidores quimicos.

ktecedentes dcl. Invento
Los leucotrienos y las, prostaglandinas son importantes mediadores de la inflaivación; cada uno de Østos contribuye al desarrollo de una respuesta inflamatoria de una manera diferente. Los leucotrienbs reilnen las cØlulas inflamatorias conto por ejemplo los neutrotilos en un sitio inflainado, suscitan la extravasaciOn de estas.cØlulas y estimulan la liberaciOn de.superóxido y proteasas que dafian el tejido. Los leucotrienos taiubiØn representan Un papel patofisiolOgico en la hipersensibilidad experimentada por los asmÆticos (ver, por ejemplo B.Saxnuelson et al.,

Science, 237:1171-76 (1987)). Las prostaglandinas aumeritan la inflaniación incrementando el flujo de la sangre y asiuiismo, la inflltración de los leucocitos en el sitio inflamado. Las prostaglandinas taznbiØn aumentan la respuesta de dolor inducido por el estimulo.
Las prostaglandinas y los leucotrienos son
inestables y no estÆn almacenados en las cØlulas, pero
son sintetizados [W.L.Smith, Biochem. J. 259:315-324
(1989)] a partir del Æcido araquidónico en respuesta al
estimulo. Las prostaglandinas son producidas a partir
. del Æcido araquidónico pot medio de la acciôn de las
enzimas COX-1 Y COX-2. El Æcido araquidónico tambiØn es
el sustrato para is ruta precisa de la enzima que
conduce a la producciOn de leucotrienos.
El Æcido araquidónico que es suministrado a estas
dos precisas rutas de inflamaciôn desde la posición sn-2
de los fosfolipidos de la membrana por medio de las enzimas de fosfolipasa A2 (desde ahora en adelante indicadas con siglas PLA2). Se cree que la reacción catalizada por PLA2 representa el paso limitativo de is proporción en el proceso de la biosintesis ocasionada pot el lipido y la producciOn de prostaglandinas y leucotrienos inflaznatorios. Cuando el substrato de fosfolipido del PLA2 es de la clase de colina de fosfotidjlo con un enlace de Øter en is posiciôn sn-1,
el lisofosfolipido producido es el precursor inmediato
del factor que activa la plaqueta (llaxnado desde ahora Y’?

en adelante PAF), otro mediador potente dela infiaxnaciOn [S.I.Wasserman, PrÆctica Clinica, 15:49-58 (1988)).
La rnayoria de las terapias anti- inf 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 par media de la inhibición del COX-1/COX-2, pero no tienen ningün efectosobre la producción inflamatoria de los leucotrienos a partir del Æcido araquidórxico en las otras rutas. Viceversa, zileuton inhibe solamente la ruta de conversion del Æcido araquidónico a leucotrienos, sin afectar la producción de prostaglandinas. Minguno de estos agentes anti-inflainatorios utilizados ampliaiuente afectan la producciOn de PAF.
Consecuenteinente, se ha sugerido la inhibición directa de la actividad del PLP.2 como un mecanismo ütil para Un agente terapØutico, es decir, para interferir con la respuesta inflamatoria. (ver, par ejemplo J.Chang et al., Biochem. Pharmacol., 36:2429-2436 (1987)].
La familia de las enzimas PLA2 se caracteriza por la presencia de una secreciOn en secuencia por una sefal y finalmente secretada de la cØlula que ha sido secuenciada y definida estructuralmente. El peso

molecular de estos PLA2 secretados es aproximadainente 14kD y contienen siete enlaces de clisulturo que son necesarios para su acticridad. Estas PLA2 se encuentran en gran cantidaci en el pancreas de mamIferos, 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 pancreÆtica sirve para la funciôn digestiva y, como tal, no deberia ser importante en la producciôn de los mediadores inflamatorios cuya producción debe ser estrictamente Sregulada.
Se ha determinado la estructura prilnaria de las priineras PLA2 huinanas no pancreÆticas. Estas PLA2 no pancreÆticas se encuentran en plaquetas, en el fluido sinovial y en el bazo, y tainbiØn es una enzima secretada. Esta enzima es un elemento de la fainilia antes mencionada. [ver, J.J.Seilhainer et al., J.Biol. Chem. 264:5335-5338 (1989); R.M., Kramer et al., J.Biol.Chexn., 264:5768-5775 (1989); y A. Kando et al., Biochem. Biophys. Res.Coinxn., 163:42-48 (1989)]. Sin embargo, es dudoso que esta enzima sea importante en la sintesis de prostaglandinas, leucotrienos y PAF, ya que la PLA2 no pancreÆtica es una proteina extracelular que podrIa ser dificil de regular, y las siguientes enzimas en la ruta blo-sintØtica para estos compuestos son protelnas intracelulares. AdemÆs, existe evidencia que

I

PLA2 es regulada POT la quinasa C de la protelna y las proteinas G [R.Burch y J. Axelrod, Proc. Natl. Acad. SCi., U.S.A., 84:6374-6378 (1989)] que son proteinas citosôlicas que deben actuar sobre las proteinas intracelulares. Para la PLA2 no pancreÆtica seria imposible funcionar en el citosol ya que el alto potencial de reducción disminuirla los enlaces de disU,lfuro y desactivarla la enzima.
Se ha identificado la PLA2 de la cØlula de macrófago murino lianiada RAW 264.7.. Se reveló tine actividad especlfica de 2 molslnini/mg resistente a las condiciones de reducción, relacionada con la molØcula de aproximadarnente 60 kID. Sin embargo, esta proteina no fue purificada hasta estado de homogeneidad. [ver, C.C. Leslie et al., Biochem. Biophys. Acta.,
963:476-492 (1988)]. Estas referencias citadas arriba
estn incorporadas aqui como referencia para la inOrmaciOn perteneciente a la función de las enzimas de
fosfolipasa, particularmente la enzima PLA2.
Una fosfolipasa A2 alfa citosOlica (desde ahora en adelante indicada como cPL12cx) tambiØn ha sido
identificada y cionada. Esta enzima enzima PLA2
intracelular, purificada a partir de su fuente natural o
producida de otra manera en forma purificada, que funciona intracelularmente para producir el Æcido araquidónico en respuesta a un estimulo inflamatorio.

Ahora que hemos identificado varias enzimas de fosfolipasa seria recomendable identificar los inhibidores quimicos de la acción de las enzimas de la fosfolipasa especifica, los cuales podrian ser utilizados en tratamientos de condiciones

particularmente donde el resultado deseado es la inhibición de la producción de prostaglandinas, leucotrienos y PAF. En este cainpo cientifico existe una gran necesidad de identificar estos agerites anti-inflamatorios para propósitos terapØuticos en varias enfermedades y los productos intermedios. para su preparación.

(I)

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

Este irivento comprende los compuestos de la formula

R2
119_I P

(I)
En la cual:

R es seleccionado de la fOrmula -(CH2)-A, -(CH2)-S-A, o
- (CH2)-O-A, donde A es seleccionado entre las mitades:

"V

BD

or
BC

Donde
D es aiquilo inferior con C1 -C6, alcoxi inferior con C-
Cr,, cicloalquilo con C3-C6, -CF3 0 - (CH2) 13-CF3;
B y C independientemente son seleccionados entre fenilo, piridinilo, pirimidilo, furanilo, tiofenilo o grupos de pirrolilo, cacia uno opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3, preferiblemente 1 hasta 2, sustituyentes srleccionados independientemente entre Fl, halógeno, -CN,
- CHO, -CF3, -OCF3, -OH, -aiquilo con C1 -C6, alcoxi con C1 - C6, -NH2, -N(alquilo con C1 -C6)2, -NB(alquilo con C1 -C6), - N-C(0)-(alquilo con C1 -C6), -NO2, o por un anillo heteroic1ico 0 heteroaromÆtico con 5 o 6 elementos que contiene 1 o 2 heteroÆtomos seleccionados entre 0, N, o
S; 0
n es tin nümero integro desde 0 hasta 3;
n1 es tin ninero integro desde 1 hasta 3;
n2 es un nüinero integro desde 0 hasta 4;
n es un nunero integro desde 0 hasta 3;
n4 es un nimero integro desde 0 hasta 2;

AM’

I

Xi es seleccionado entre un enlace quimico, -5-, -0-, - S(0)-, -5(0)2-, -NH-, -NHC(0)-, -C=C-,

H

I

 N or
0 0

Ri es una mitad seleccionada entre grupos de aiquilo con C1 -C6, aiquilo fluorinado con C1 -C6, cicloalqui10 con C3-05, tetrabidropi.ranhlO, camforilo, adainantilo, CN, -
N(alquilo con C1 -C6)2, fenilo, piridinilo, piriminidilo
furilo, tienilo, naftilo, morfolinilo, tiazolilo, pirazolilc, piperidinilo, pirrolidinilo, iinidazolilo, piperaziriilo, tiazolidinilo, tiomorfol irxilo, tetrazola, indol, benzoxazol, benzofuran,.imidazolidina-2-tiona, 7, 7,diemetil-biciclo[2.2.1]hePtafl-2-Ofla,
benzoxójl, 25] oxacliazola, 2-oxa-5-aza-bicic16[2.2. ljheptano, piperazin-2-ona 0 pirrolilo, cada uno opcionalmente sustituido por desde 1 hasta 3, preferib].ºmente descie 1 hasta 2, sustituyentes se1ecionados independientemente entre H, halogeno, -CN,
- CHO, -CT3, -OCF3, -OH, -aiquilo con C1-C6, alcoxi. con Cl-..,,. C6, -NH, -N(alquilo con C1-05)2, -NH(alquilo con C1 -C6), - N-C (0) - (aiquilo con C1 -C6), -NO2, 502 (alqui].o con C1-C6), S02NH2, SO2NH(a1quilo con C1-C6), S02N(alquilo con Cj-C6),
- COOK, -CH2-COOH, -Cff2-N(alquilo con Ci-C6),

10

- CH2-N(alquilo con C1-C6)2, -CH2-NH2, piridina, 2-metil-- tiazola, morfolino, 1-cloro-2-metil-propilo, tioalqiiilo
con C1 -C6, fenilo(adicionalmente opcionalxnente sustituido
con halógenos), benziloxi, (aiquilo con C1-C6)C(0)CH3,
(aiquilo con C1-C6)OCH3, C(0)NH2, o

SN %?’ //0 ci:o _S1_NE

_S/_N3s I I
_ NQ(No N

%___N

N

_ NU -<:o

C 0;
X2 es seleccionado entre -0--, -CH2--, -S-, -SO-, -
SO2-, -NH-, -C(0)-,

H

(lC3aIkI)
 N---
. I 0

H (C I 1 1-C3aIkyl)
alkyl),

alkyl)

Ii’ (11-C3atkyI)

"so 0

0 0

 R2", 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 fOrmula -(CH2)n4--CO2H o un.cido faracØuticamente aprobado mimico o mimØtico; y tambiØn sustituido opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes adicionales independientemente seleccionados entre H,
Jialógeuo, -CN, -CHO, -CF3, -OCF3, -OH, -aiquilo con C1-
C6, alcoxi con C1 -C6, tioai.quilo con C1-C6, -NH2,
N(alquilo con C1-C6)2, -NH(alquilo con C1-C6), -N-C(0)- (aiquilo con C1-C6), -NO2;
 R3 es seleccionado entre H, halOgeno, -CN, -CHO,
CF31 -OCF3, -OH, -aiquilo con C1 -C6, alcoxi con C1-C6,
tioaiquilo con C1 -C6, -NH2, -N(alquilo con C1-C6)2,
NH (aiquilo con C1 -C6), -N-C (0) (aiquilo con C1 -C6), -NO2,
P.4 es seleccionado entre H, halOgeno, -CN, -CHO,
CF3, -OCF3, -OH, -alquilo con Ci-C6, alcoxi con C1 -C6,
tioalquilo con C1 -C6, -NH2, -N(alquilo con C1 -C6)2,
NH (alqüilo con C1-C6), -N-C (0) (aiquilo con C1 -C6),
- N-C(0)-NH(alquilo
(aiquilo

S-CH2-C3-C6
502-CH2-C3--C6 C3-C6

O-CH2-C3-C6

morfolino

ejempl.o pirrolidino, piperidina, furan de piperizina,

tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazola, imidazol, oxazol o isoxazol, los anillos de cada uno de estos grupos de BA es opcionalmente suetituido con desde 1 hasta 3 sustituyenteS seleccionados entre H,)ia].ógeno, -CN, -CHO, -CF3, -OCF3,
- OH, -alquilo con C1-C6, alcoxi con C1-C6, -NH2, - N(alquilo con C1 -0O2, -NH (alquilo con C1-C6), -N-C (0) (a].quilo con C1-C6), -NO2, SO2 (alquilo con C1-C6), SONH(alquilo con C1-C6), 502N(alquilo con C1-C6)2 o OCF3; o una sal farmacØuticamente aprobada de los misnios.
Es comprensible que los grupos de alquilo fluorinados con C1 -C6 en la definición del Ri puede ser cualquier grupo de alquilo de 1 hasta 6 Ætomos de carbono con cualqiiier cantidad de sustituciôn del fluoro incluyendo, sin implicar ninguna limitación, -CF3, las cadØnas de alquilo de 1 hasta 6 Ætomos de carbono
terainadas con un grupo de trifluorometilo, etc.
Las formas de ester de estos compuestos incluyen
las forinas de ester aceptable farmacØuticamente
conocidas en este cantpo cientifico incluyendo acjuellas
que pueden ser metabolizadas en la forma de Æcido libre, Scomo por ejemplo una forma de Æcido carboxilico libre, en el cuerpo del animal, como por ejemplo como Østeres
de alquilo correspondientes, Østeres de cicloaiquilo,
Østeres de arilo y compuestos anàlogos heterociclicos de
105: mismos pueden ser utilizacios de acuerdo con este
invento, donde los Øteres de alquilo, Østeres de

’d 1P
cicloalquilo y los Østeres de arilo son los predilectos y el residuo alcohô].ico puede ilevar otros sustituyentes. Los especialmente predilectos son los Østeres de aiquilo con C1-Cs, preferiblemente Østeres de aiquilo con C1 -C6, como por ejemplo ester de metilo, ester de etilo, ester de propilo, ester de isopropilo, ester de butilo, ester de isobutilo, ester de t-butilo, ester de pentilo, ester de isopentilo, ester de neopentilo, ester de hexilo, ester de ciclopropilo, ester de ciclopropilmetilo, ester de ciclobutilo, ester de ciclopentilo, ester de ciclobexilo o Østeres de arilo como por ejemplo ester de fenilo, ester de bencilo o ester de tolilo.
En la definición del Xl, el grupo de ponteado de aiquenilo -C=C se comprende que indica la orientaciOn cis o trans de los compuestos indicados.
Los mimicos o mimØticos del Æcido farmacØuticamente aprobaclo que son ütiles en los compuestos de este invento incluyen aquellos en los cuales R2 es seleccionado del grupo de:

0""’

Ra
ar-

H HN,N O.NH

02NH2

Q

S 4p-014 o’OH

(mimicos de Æcicio sefialados unidos al fenilo)
donde: Ra es seleccionado entre -CF3, -CH3, fenilo, o bencilG, donde los grupos de fenilo a bencilo son opcionaiaente sustituidos por desde 1 hasta 3 grupos seleccionados entre -aiquilo con C1-C6, alcoxi con C -C6, tioalqui.lo con CI -C6, -CF3, halógeno, -OH, 0 -COOH; Pi, es seleccionado entre -CF3, -CH3, -NR2, fenilo, o bencilo, doncie los grupos de fenilo o bencilo son opcionalment sustituidos con desde 1 liasta 3 grupos seleccionados entre -aiquilo con C1-C6, alcoxi con C1-C6, tioalquilo
con C1 -C6, -CF3, halógeno, -OH, o -COOJi; Rb es
seleccionado entre -CF3, o aiquilo con C1 -C6.

En los compuestos de este invento los subgrupos de los mismos y los compuestos irxtermedios para Œstos, los ejemplos de las variables son como sigue:
Ejeznplo del R es -(CH2)-A, por ejemplo donde n es 0 y/o donde A es la mitad:

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

Ejemplos de R3 son seleccionados entre H, halôgeno,
- CN, -CHO, -CF3, -OCF3, -OH, -aiquilo con C1-C6, alcoxi.
con CI-Cs, tioalquilo con C1 -C6, -NH2, -N(alquilo con Ci-
C) -NH (aiquilo con Cl-CO, -N-C (0) - (aiquilo con C1 -C6),
- NO2, niorfolino u otros heterociclos como par ejemplo pirro.lidino, piperidono, piperazino, furano, tiofeno,

imidazol, tetrazo]-, 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 fl3 es 1.
Ejemplos del X2 son 0, -S02--, -NH- y -CH2-.
Ejemplos del R2 son las mitades seleccionadas

entre:

or

o.un mimico o mimØtico del Æcido farmacØuticamente aprobado donde n4 es 0-2 y R8 y R9 independientemente son seleccionados entre H, halOgeno, -CN, -CHO, -CF3, - OCF3, -OH, -aiquilo con Ci-C6, alcoxi con C1-C6, tioalquilo con C1 -C6, -NH21 -N(alquilo con CI -05)2, - NH (aiquilo con C1 -C6), -N-C (0) - (aiquilo con Cl-C6), -NO2. Un ejexuplo del n4 es 0.
En algunas estructuras la mitad -(CH2)n4-CO2H, o el nilmico o mimØtico del Æcido farxnacØuticamente aprobado es en la posicion 4 del anillo de fenilo.

Ejemplos del n son los nUmeros integros 1. 0 2. Ejemplos del n2 son 0, 1 o 2; por ejezuplo fli y z axnbos

pueden ser 1.
X por ejemplo puede ser seleccionado entre un
enlace quimico, -S-1 -0-, -NH- o N(alquilo con Cl-C6)--
Los ejemplos del.R1 son aiquilo con C1 -C6,
cicloalquilo con C3-C6, fenilo, piridinilo, naftilo, tetrazol, cada uno opcionalmente sustituido con desde 1
S hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente
entre H, halôgeno, -CN, -CR0, -CF3, -OCF3, -OH, -aiquilo
con C1 -C6, alcoxi con C1 -C6, NH2, N(alquilo con C1 -C6), -
NH(alquilo con C1 -C6), -N-C (0)- (aiquilo con C1 -C6), -NO2,
SO2,(aiquilo con C1-C6), S02NH21 S02NH(alquilo con C1-C6),
SO2N(alquilo con C1 -C6), -COOH, -CH2-COOH, -CH2-N(alquilo
con C, -C), -CH--N(alquiio con Cl-C6)2, -CH2-NR2-tioalquilo
con C1 -C6, fenilo, (adicionalmente sustituido con
halógenos), benziloxi, - (aiquilo con CI-C3)C(0)CH3, - (aiquiLo con C1 -C3) OCR3 y -C (0) NH2.
En algunas estructuras RI tiene la fOrmula:

+ Re

donde R5, R6 y R6 son seleccionados
independientemente entre U, halOgeno, -CN, -CHO, -CE3, -
OCF31 -OH, -alquilo con C1 -C6, alcoxi con C1-C6, -NB2,

7;
N(alquilo con C1 -C6)2, -NN(alquilo con C1 -C6),. -N-C(0) - (a1qulo COfl C1 -C6), -NO2.
El primer subgrupo de compuestos de este invento, 0
de una sal farmacØuticainente aprobada del misino, incluye aquellos grupos mencionados arriba donde A es la mitad:

B1C

YB, C, ii, ni, n2, n3, n4, R, Xl, X2, Ri, R2, R3 y R4son seg).n 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, pirid.inilo, pirimidilo, furilo, tienilo o pirrolilà y R, n, ni, n2, n3, n4, RI, Xl, X2, R2, R3 y R4 son seqün la defifljGiOn arriba.
El tercer subgrupo de los compuestos y de las formas de sales farmacØuticamente aprobados de este invento comprende aquellos del segundo subgrupo, de arriba, donde A es la mitad:

Y n, ni, n2, n3, n4, Ri, Xi, X2, R2, R3 y R4 son segün la deflniciôn arriba.
El cuarto subgrupo de los compuestos y de este invento coznprende aquellos de las formulas (II) 0 (III):

- /

R2 ia-nij t

2

or

0

 NH
\ ___

0

(HI)

donde ni, n2, n3, n4, Ri, Xl, X21 R2, R3 y R4 son
segün la definición arriba, o una sal farmacØuticamente aprobada de los mismos.
El quinto subgrupo de los compuestos de este invento incluyen aquellos de las formulas (II) o (III)
donde n3 = 1, y ni, n2, n4, Ri, Xi, X2, R2, R3 y R4 son
segün la definiciOn arriba o una sal farmacØuticamente
aprobada de los mismos.
El sexto subgrupo de los compuestos de este invento
incluyen aquellos del quinto subgrupo de arriba, donde
R2 es fenhlo sustituido por el grupo de la fOrmula -

0 (CH2)n4-CO2H; y opcionalmente sustituidos por 1 o 2
sustituyentes adicionales independientemente
seleccionados ent]e H, halOgeno, -CN, -CHO, -CF3, -OCF3,
- OH, -alquiio con C1 -C6, alcoxi con C1-C6, tioalquilo con
C1 -C, -NH2, N(alquilo con C1 -C6)2, -NH(alquilo con C1 -C6),
- N-C(0)-(alquilo con Ci-C6), -NO; y ni, n2, n4, Ri, Xi,
X2, R2, R3 y R4 son segCin la deflnición arriba o una sal farmacØuticamente aprobada de los mismos.
El sØptimo subgrupo de los compuestos de este invento incluyen aquellos de las fOrmulas (IV) o (V):

IV)

(V)
donde:

ni es un nüntero Integro desde 1 hasta 3;
n2 es un niunero integro desde 1 hasta 3;
R5, R6 y R6 son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -CM, -CHO, -CF3, -OCF3, -OH, -aiquilo con C1 -C6, alcoxi con C1 -C6, -NH2, N(a].quilo con C1 -C6)2, - NH(alquilo con Cj-C6), -N-C(0)-(alquilo con C1 -C6), -NO2. X1 es seleccionaclo entre un enlace qulmico, -S-,
- 0-, -NH-, N(alquilo con C1-C6)-,
X2,es seleccionado entre -0-, -SO2-, o -CR2-;
R2 es una mitad seleccionada entre el grupo de:

(CH -CO

or

R8 y R9 son seleccionados indeperidientemente entre
H, halogeno, -CN, -CHO, -CF3, 0H1 -aiquilo con C1-C6,
alcoxi con Cr-05, -NH2, N(alquilo con C1-CCO2, -N}1(alquilo
con C1-05), -N-C (0) (aiquilo con Cl-C6), -NO2.
r4 es un ninero integro descle 0 hasta 2;
3 es seleccionado entre H, halOgeno, -CN, -CHO,
CE’3, -OH, -aiquilo con Cr-C6, alcoxi con Cr-05, tioalquilo
con C.-C6, -NH2, N(alquilo con C1 -C6)2, -NH(alquilo con Cl-
C6), -N-C(0)-(alquilo con C1-C6), -NO2y
R4 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO,
CE’3, -OH, -aiquilo con C1 -C6, alcoxi con C1-05, -NH2,
tioalquilo con Cr-05, N(alquilo con C1 -C6)2, -NH(a].quilo
Con Cr-Cs), -N-C(0)-(alquilo con C1 -C6), -NO2, morfolino u
otros.- heterociclos como por ejemplo pirrolidino,
piperidina, piperazina, furan, tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazol, imidazol, oxazol e isoxazol;
o’una sal farmacØuticaniente aprobada de los mismos.

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

0

/ 4?

donde:
X1 es seleccionado entre un enlace qulmico, -S-,
- 0-, -NH-, N(alquilo con C1 -C6)-,
X2 es seleccionado entre -0--1 -SO2--, o -CH2--;
R3 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, -
CF, -OH, -aiquilo con C1 -C, alcoxi con C1 -C6, tioalquilo
con C1 -C6, -NB2, N(alquilo con C1 -C6)2, -NB(alquilo con C1 -
C.5), -N--C (0) - (aiquilo con C1 -C6), -NO2 y
R4 es seleccionado entre H, halógerio, -CN, -CHO, -
CF, -fiH, -aiquilo con C1 -C6, alcoxi con C1 -C6, -NH21
tioalquilo con CI -C6, N(alquilo con C1 -C6)2, -NB(alquilo
con Ci-C6), -N--C(0)--(alquilo con C1 -C6), -NO2, ’norfolino U
otros heterociclos como por ejeniplo pirrolidino,
piperidina, piperazina, furan, tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazol, ixnidazol, oxazol e isoxazol;
ni es un ntunero Integro desde I hasta 2;
n2 es un nüinero integro desde 1 hasta 2;

R5, R6 y R6 son seleccionados independientemente
entre H, halógeno, -CN, -CHO, -CF3, -OCF3, -OH, -alquilo
con C1 -C6, alcoxi con Cl-C6, -NH2, N(alquilo con C1-C6)2, - NH(alquilo con C1 -C6), -N-C(0)-(alquilo con C1-C6), -NO2. R8 y R9 son seleccionados independientemente entre
H, halôgeno, -CN, -CHO, -CF31 -OCF3, -OH, -aiquilo con
C1 -C, alcoxi con C1-C6, -NH2, N(alquilo con C.-CG02, -
NH(alquilo con C1 -C6), -N-C(0)-(alquilo con C1-C6), o -NO2 o una sal farmacŒuticamente aprobada de los mismos.
El noveno subgrupo de los corapuestos de este invento incluye aquellos de las formulas (VI) o (VII) en las cuales: ni es 1; n2 es 1; y Xl, X2, R31 R4, R5, R6, R611 RB y R9 son segün la definiciOn en el octavo subgrupo de arriba, o una sal farmacØuticamente aprobada de los mismos.
El dØcixno subgrupo de este invento comprende el
noveno subgrupo de arriba, donde Xl es un enlace quimico
y ni, ia2, X2, R3, R41 R5, R6, R6’, RB y R9 son segün la definiciOn en el noveno subgrupo de arriba o una sal farmacØuticamente aprobada de los mismos.
El onceavo subgrupo de los coinpuestos de este invento comprende aqiiellos de las fOrmulas (VIII) 0 (IX): ,R2

R

-14

or

ç -’---(CH2)IXlRl

(VilI)

,R2

11’LI -

ç__(CH2XlRl
0

(IX)
donde:
ni.es un nümero integro desde 1 hasta 3;
n2 es 0;
Xl es un enlace quimico;
ri3, n4, X2, RI, R2, R3 y R4 son segiln la
definición de arriba 0 una sal farivacØuticamente aprobada de los mismos.
El doceavo subgrupo de los compuestos de este invento coinprenden aquellos de la formula (X) u (XI):

(X)

or

(a)

Donde:

ni es un niimero Integro desde 1 hasta 3;
n2esO;
R5, R6 y R6’ son seleccionados independientemente entre H, hal6geno, -CN, -CHO, -CF3, -OCF3, -OH, --aiquilo con CI -C6, alcoxi con Cy-C6, -NH:?, N(alquilo cor C1 -C6)2, * NH(alquilo con C1-05), -N-C(0)-(alquilo con C1 -C6), -NO2. Xl. es Un enlace qulmico
X2. es seleccionado entre -0-, -S02-, o -CH2-;
R2 es una initad seleccionada del grupo de:

(CH2)4-COO

Rq- 10

\?C41

R3

or 41

LA

R8 y R9 son seleccionados 1 independientemente entre
H, halogeno, -CN, -CHO, -CF3, -OH, -aiquilo con CI -C6,
alcoxi con C1 -C, -NH2, N(alquilo con CiC6):, -NH(alquilo
con C1 -C6), -N-C (0) - (aiquilo con C1 -C6), -NO2;
n4 es un nUniero Integro desde 0 hasta 2;
R3 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, -
CF3, -OH, -aiquilo con C1 -C6, alcoxi con C1-C6, -NH21
tioalquilo con C1 -C6, -NH2, N(alquilo con C1 -C6)2, -
NH(alquilo con C1 -C6), -N-C(0)-(alquilo con C1 -C6), -NO2.

R4 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, -

S CF3, -OH, -aiquilo con C1 -C6, alcoxi con C1 -C6, tioalquilo

con C1 -C, -NB2, N(alquilo con C1 -C6)2, -NH(alquilo con C3. -
C6), -N-C(0)-(alquilo con C3 -C6), -NO2, morfolino u otros
heterociclos como por ejemplo pirrolidino, piperidina,
piperazina, furan, tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazol, imidazol, oxazol e isoxazol;
o’una sal farmacØuticajnente aprobada de los mismos.
El treceavo grupo de los compuestos de este invento incluye aquellos de las formulas (XII) o (XIII):

OCR)

1) 28,Y

Donde Xl es un enlace quimico;
X2 es seleccionado entre -0-, -S02-, 0 -CH2;
R3 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, -
CF3, -OH, -aiquilo con C1 -C6, alcoxi con C1 -C6, tioalquilo
con C1 -C6, -NH2, N(alquilo con C1 -C6), -NH(alquilo con C1 -
C6), -N-C (0) - (aiquilo con C1 -C6), -NO2. y
R4 es seleccionado entre H, halógeno, -CN, -CHO, -
CF3, -OH, -aiquilo con C1 -C, alcoxi con C1 -C6, tioalquilo
con C1 -C6, -NH2, N(alquilo con C1 -C6)2, -NH(alquilo con C1 -
Cs), -N-C(0)-(alquilo con C1 -C6), -NO2, morfolino u otros
heterociclos como por ejemplo pirrolidino, piperidina, piperazina, furan, tiofeno, ixnidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazol, imidazol, oxazol e isoxazol;
. ni es un nmero Integro desde 1 hasta 2;
n2 es 0;
R5, R6 y R6’ son seleccionados independientement’ entre H, halógeno, -CN, -CHO, -CF31 -OCF3, -OH, -aiquilo
con C1 -C6, alcoxi con C1 -C, -NH2, N(alquilo con C1 -C6)2, -
NH(alquilo con C1-C6), -N-C (0)- (aiquilo con C1 -C6), -NO2.

R8 y R9 son seleccionados independientemente entre
H, halOgeno, -CN, -CHO, -CF3, -OH, -aiquilo con C1 -C6,
alcoxi con C1-C6, -NB2, N(alquilo con C1 -C6)2, -NH(alquilo
con C1-C6), -N-C (0) (aiquilo con C1-C6) o -NO2;
o una sal farmacØuticaiuente aprobada de los mismos.
Los compuestos de este invento pueden ser utilizados en el tratatuiento, para la inhibiciôn,
atenuación de asma y de las condiciones asmÆticas. Los
mØtodos de este invento de trataxaierito, inhibición 0 atenuaciôn de asma o de las condiciones asmticas incluye aquellos para Asma Extrinseca (tainbiØn conocida
como Asma AlØrgica o Asma Atópica), Asma Intrinseca
(tambiØn conocida como Asma No-AlØrgica o Asma NO-Atópica) 0 las conbinaciones de ainbas que son denoininadas como Asma Mixta. Los mØtodos para aquellas personas que experimentan 0 padecen el Asma Extrinseca o AlØrgica incluyen incidentes causados por o relacionados
con muchos alØrgenos como por ejeniplo polen, esporas,
graina o hierbas, caspa de las mascotas, polvo, gorgojos, etc. Los alØrgenos y otros irritantes se presentan en diferentes puntos durante el aflo; estos tipos de incidentes tainbiØn se ilaman Asma Estacional. En el grupo de Asma Extrinseca estÆ incluida el asma bronquial y la aspergilosis bronco-pulinonar alØrgica.
Las Asmas Intrinsecas que pueden ser tratadas o atenuadas por medio de los mØtodos de este invento incluyen aquellas causadas POE los agentes intecciosos

F

como por ejemplo los virus de resfriado e influenza en adultos y el virus respiratorio sincitial (RSV), rinovirus y virus de influenza comin en nifios. TanbiŒn se incluye las condiciones asmÆticas que pueden ser suscitadas en algunos asmâticos por el ejerciciO yb aire trio. Estos mØtodos son ütiles para Asmas Intrinsecas re].acionadas con la exposición al anibiente industrial u ocupacional, coma par ejemplo humo, ozono,
gases nocivos, dióxido de azufre, óxido nitroso, gases
de emnaciOn, incluyendo isocianatos, de las pinturas
plasticas, poliuretanos, barnices, etc., madera, plantas Sa polvoorgÆnico, etc. Los mØtodos tainbiØn son ütile.s en incidentes relacionados con los aditivos para alimentos,
0 agentes farmacológicos. Los materiales
comunes de este tipo son colorantes de alimentos coma
por ejeaplo Tartrazina, preservativos como bisulfitos y metabisulfitos, y agentes farmacológicos como par
ejemplo aspirina y agentes antiinflamatorios no esteroidales (NSAIDs). TambiØn estn incluidos los mØtodos de tratamiento, inhibición o atenuaciOn de los tipos de asma que se llama Asma Silenciosa o Asma

Variants de Tos.
LOS mØtodos de este invento taznbiØn son ütiles en
el tra.tamiento y atenuaciOn de la Asma Intrinseca relacioflada con el reflujo del gastro-esOfago (GERD), que puede estlinular la bronco-constricciOn. GERD, junto con las secreciones retenidas en el cuerpo, tos

suprimicia y la exposiciOn a los alergenos e irritantes en el dormitorio pueden coritribuir a las condiciones asmÆticas que en conjunto se ilaman Asma Nocturna. En los mktodos de tratamiento, inhibición o atenuacin de asma relacionacla con GERD, se puede utilizar una
cantidad farmacØuticamente efectiva del compuesto de
este invento segn estÆ descrito aqiil, en combinación
con una cantidad farmacØuticamente efectiva de.un agente
para tratar GERD. Entre estos agentes Se encuentran, sin
iwplicar ninguna limitación, agentes inhibidores de Sbomba protónica como de la marca PROTONIXR de tabletas de sodlo de pantoprazola con liberación postergada,
omeprazola de marca PRILOSECR - cÆpsulas de liberación postergada, sodio de rebeprazola de marca ACIPHEXR -
tabletas de liberación postergada, o c&psulas de lansoprazola de liberación postergada de marca
PREVACID’. EstÆ entendido que las cantidades farrnacØuticamente efectivas de estos agentes incluyen aqueflos descritos en la literatura mØdica convencional, incluyendo las dosis farniacØuticamente efectivas y los reqimenes para estos agentes descritos en La Referenda Md4ca de Escritorio del 2001 (ediciôn 55), publicada par. Medical Economics Company, Montvale, New Yersey

07645-1742.

Los compuestos de este invento son (tiles para atenuar, inhibir, aliviar y tratar los trastornos artriticos en Un mauiifero. Los mØtodos de este invento

7’?

incluyen el alivio, irihibiciôn y tratamiento en un mainifero de trastornos artriticos incluyendo, sin limitación alguna, el artritis reuinatoicle, spondiloartropatias, 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 sistØmico eritomatoso y el artritis juvenil. Cada uno de estos inØtodos consta en adininistrar a un mainifero necesitado de este tipo de acción una cantidad farmacØuticamente efectiva de un indol sustituido de este invento, segin describimos aqui, o de una sal o ester fartnacØuticamente aprobado de los mismos.
Los mØtodos de este invento incluyen aquellos para
las concliciones artriticas relacionadas con spondilitis, incluyendo spondilitis anquilosante, artritis reactiva (smndroine de Reiter), artritis psoriÆtica, artritis relacionada con la enfermedad de intestino crónicainente inflamatorio y spondiloartropatia seronegativa relacionada con SIDA.

Este invento taxnbiØn proporciona los mØtodos de trataxniento, atenuaciôn o inhibición de enfermedades y trastornos reumÆticos. Estos ntØtodos son iltiles para el tratantiento de lupus sistØmico eritomatoso, escierosis sistØinica y las tormas de escieroderma, plimiositis, dermatomiositis, vasculitis necrotizante y otras vasculopatlas, vasculitis de hipersensibilidad

(incluyendo prpura de Henoch-Schönlein), granulomatosis de Wegener, arteritis celular de Giant, slndrome de tumor lintªtico mucocutÆneo (enfermedad de Kawasaki) sindrome de Bahcet, Crioglobulinemia, der1uatomiositis juvenil, sindrome de Sjögren, sindrome de traslapo (incluye la enfermedad del tejido conectivo mixto), poliiiiialgia reumÆtica, eritema tumoral, policondritis recurente, tendonitis (tenosinovitis) tenditis de l3icipital, bursitis, sursitis de Olecranon, capsulitis adhesiva del brazo, (abrazo congelado), "trigger finger" o(dedG gatillo), y la enfermedad de Whipple. Los compuestos de este invento tainbiØn son dtiles tratamiento, atenuación o inhibiciôn de entezmedades metabôlicas y endocrinas con estados reumÆticos, incluyendo gota, seudo-gota, coridrocalcinosis, amiloidosis, escorbuto, estados de la deficiencia de la enzima especifica (incluyendo enfermedad de Fabry, alcaptonuria, ochonosisi, sindrome de esch-Nyhan y la enfermedad de Gaucher), biperlipoproteinemias (tipo II, ha, IV), sindrome de Ehlers-Oanlos, sindrome de Marfan, seudoxantoma elÆstica, enfermedad de Wilson. Con los mØtodos de este invento tambiØn son tratables los estados reujnÆticos relaionados con las enfermedades endocrinas, como por ejemplo diabetes melitus, acromegalia, hiperparatiroidismo,.miositis ossificans progresiva, sindromes de hiper-mocrilidad, artrogriposis mitiple

fr?

congØuita y las enfermedades de la tiroides como por ejemplo tiroiditis, hipotiroidismo e hipertiroidismo. Estos mØtodos tambiØn pueden ser utilizacios para tratar las condiciones reumticas relacionadas con neoplasma como por ejemplo neoplasmas primarios (sinovioma), neoplasmas metastÆticos, mieloma nuiltiple, leucemia y linfomas, sinovitis villonodular pigmentada, osteocondromatosis y otras. Entre los mØtodos de este invento taiiibiØn estÆ incluido el alivio de las condiciones reumÆticas relacionadas con los trastornos neuropÆticos incluyendo articulaciones de Charcot, sindrome de vibración de mano-brazo, (tambiØn conocido
coao dedo b].anco" inducido por vibración o fenOmeno de
Raynaud), sindromes de estrØs recurrente, distrofia del reflejo simpÆtico y las neuropatias de compresión como par ejemplo "trampa" periferal (incluyendo sindrome de tuiel de carpo bilateral, sindrome de pronator, sindromes de salida torÆcica y el sindrome de del tünel t*rSal), radiculopatia y la estenosis espinal.
Los compuestos y los mØtodos de este invento son tiles en el tratamiento, atenuación e inhibiciOn de
est.s condiciones, del dolor y de la inflamaciOn con las
Cu8].es estÆn relacionadas. Los mØtodos de tratamiento, atóuaciOn o inhibición de cada una de estas condiciones
enun mamifero, constan en àdministrar a dicho mainifero
necesitado una cantidad farmacØuticamente efectiva de un couesto de este invento, solo o en combinaciOn con

otro agente, coma par ejemplo un agente farmacØutico anti-reumÆtico, anti-inflamatorlo o analgØsico.
Otro mØtodo de tratamiento de asuta de este invento consta en administrar a un mamifero necesitado de dicho tratamiento una cantidad farmacØuticaniente efectiva de un compuesto de este invento, segün se ha descrito
arriba, y de una cantidad farmacØuticajnente efectiva de
uno a varios agentes adicionales anti-asznªticos.
Los agentes anti-asniÆticos ütiles en estas
coinbinaciones incluyen los medicamentos de control a
largo plazo, coino por ejemplo corticosteroides S(glucocorticoides), sodio de cromolin (cromoglicato de disodio - DSCG), nedocromil, metilxantinas (coma por
ejemplo teofihina) y modificadores de leucotrieno. Los
itiles modificadores de leucotrieno incluyen los antagonistas del receptor de leucotrieno, coma par
ejemplo zafirlukast (ACCOLATE) y monetlukast (SINGULAIRR), e inhibidores de 5-lipoxigenasa, coma par ejemplo zileuton (ZYFLOR). Entre los üt–les corticosteroides se encuentran los productos para inhalaciOn, coma por ejemplo dipropionato de Belcomethasona, Budesonide, Flunisolide, Fluticasone, y Triaxncinolone, coma tauibiØn las sales tarmacØuticamente aprobadas de Østos. TambiØn, los corticosteroides sistØmicos son ütiles, como par ejemplo prednisona, prednisolona, y metilprednisolorja.

TambiØn son iti1es los inedicamentos anti asmÆticos
que proporcionan alivio rÆpido, como por ejemplo beta2-agonistas de actuaciOn prolongada, beta2-agonistas de actuaciOn corta, anticolinØrgicos y corticosteroides
sistØmicos. Entre los agentes -AndrenØrgicos que
pueden ser utilizaclos se encuentran epinefrina, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina, isoetarina, albutezol, bitolterol y perbuterol. Entre los agentes anticolinØrgicos i:itiles se encuentran atropina (y su derivdo de bromuro de ipatropio) y glicopirrolato. Los compueatos de este invento tambiØn pueden ser utilizados para tratar el asma conjuntamente con irununo-terapias de alergia, que tambiØn se ilainan en este campo tecnolôgico como terapias de hipo-sensitización. Estos compuestos pueden ser administrados de acuerdo con la
dosificación y los regimenes conocidos en este campo -
cient.tflco.

Otros agentes adicionales antiasmÆticos que pueden
ser utilizados en las coinbinaciones de este invento
iricluyen pran].ukast, anakinra, seratrodast, hidrocloruro
de olopataclina, lisetil de cromoglicato, rantatroban, receptro de interleukin-4 (Immunex), urodilatin, colforsin, daropato, salbutantol, LCB-2183, andolast, cic].esonide, budesonide, fornotero1, omalizuinab, tranilast, saredutant, CDP-835 (anti-IL--5 Mab), fexofenadina HC1, N- (1- (clorfenil) -1-metiletil) -3-(inhidazol-1-il)propjlamjnodjhjdrocloruro (CTS-71-321),

cilomilast,bimosiainose, 3, 4-dihidro-4, 4-dimetilo (BTX-51072), atreleuton, (R)-salbutamol, 8-metoxiquinolina--5-(N- (2, 5-dicloropiridin--3-il))carboxatuida(D-4418), acetonicia de triamcinolona, KW-4490 (KF-19514), LAX-300 (LX-109), IDEC-152 (ST-152); anticuerpo de anti-CD23), citoqu.ina Traps, anandainida, SRL-172, salmeterol + Fluticasona, KCA-757, Æcido 2-piridinocarboxilico, 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), mepolizuinab, Benzamida, N-(5-(3-((4-clorfenil)sulfonil)propil)-2-(1H-tetrazol-5-ilxnetoxi) 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 Æcido 4,4-
Bis (4- (quinolin-2-ilmetoxi) fenil)pentanóico (VNL-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) hidroxifosfinhl) oxi) -N,N,N-
trimetil, sal interna (CPR-2015), PD-168787 (C1-1018), inhibidores de catepsin S, SB-240683 (anti-IL-4 Nab),
BIIL-284, APC-2059, budesonide + formoterol, Bay -16-9996

.(antagonista de IL-4), beclometasofla, GW-328267, antagonistas de VL1.-41 4-hidroxi-1-metil--3-oCtilOXi-7 sinapinoilamino-’2) 1H)-quinolinona (TA-270), CpG-7909 (ProMune), DNK_333a (Farinaproyectos No. 6070), AWD-12-281, LM-1507 (LM-1484), fornioterol, MOL-6131, inhibidores de catepsin S, CS -615, ibudilast, Æcicio 2-{N- (4- (4-clorofenilsulfonhlalninO)butil) -N--{3- (2- (4-ciclobutiltiazol-2--il) etil)bencil}sulfamoil}beflZóiCO (S-36527), y el Æcido 2-{N--(4-(4-clorofenhl-sulfonilainino)butil) -N-{3-- ((4-isopropiltiazol-2-- il)metiloxi)bencil}sUlfamOil}beflZóiCO (S-36496)
Este invento tambiØn abarca las composiciones farmacØuticas que comprenden una cantidaci farmacØuticamente efectiva de un compuesto de este invento 0 de una sal fammacØuticainente aprobada del mismo, y uno o varios portadores o excipientes farmacØuticamente aprobados.
Los coinpuestos de este invento pueden ser utilizados en una composición farmacØutica cuando son coinbinados con un portador farinacØuticamente aprobado. Esta composición puede contener tanibiØn (adeznªs de un compuesto o compuestos de este invento y un portador) diluyentes, rellenadores, sales, amortiguadores, estabilizantes, solubilizantes, y otros inateriales bien conocidos en este cainpo tecnológico. El tØnuino "farmacØuticamente aprobado" significa un material no tOxico que no interfiere con la efectividad de la

YE,

actividad biológica de los ingredientes activos. Las
caracteristicas del portador dependerÆn de la ruta de admirtistración. Estos factores adicionales ademÆs pueden contener otros agentes anti-inflamatorios. Estos factores adicionales y/o agentes pueden ser incluidos en
la composiciOn farmacØutica para producir un efecto sinergistico con los colupuestos de este invento, o para minimizar los efectos secundarios causados por el compuesto de este invento.
Las composiciones farinacØuticas de este invento pueden tener forma de una liposoma en la cual los compuestos de este invento estÆn combinados, ademÆs de otros portadores farmacØuticamente aprobados, con agentes amflpaticos como por ejeutplo lipidos que existen en forma agregada como micelas, monocapas insolithies, cristales liquidos o capas laniinosas en solución acuosa. Los lipidos apropiados para la forma liposomal incluye, sin implicar ninguna limitación, monoglicØridos, diglicØridos, sulfatidos, lisolecitina, fosfolipidos, saponina, Æcidos biliares, y otros similares. La preparación de las formulas de estos liposomas es Un prÆctica bien conocida POT los expertos de este campo

cientlfico.

Segün su aplicaciOn en este resumen, los tØrminos "cantidad farmacØuticamente efectiva" o "cantidad terapØuticainente efectiva" significan la cantidad total de cada uno de los componentes activos de la composición

farrnacØutica o del mØtodo que es suficiente para lograr un beneficio sigriificante para el paciente, es decir, tratamiento, pre’crención, curación, inhibición o mejorainiento de estas condiciones. Cuando se trata de un ingrediente activo individual adxuinistrado solo, el tØrmino se refiere a este ingrediente exciusivajuente. Cuando es aplicado en combinación, el tØrmino se refiere a las cantidades coinbinadas de los ingredientes activos que proporcionan el efecto terapØutico, administrados en combinación, en serie o simultÆneamente.
Cada uno de los inØtodos de tratamiento o de aplicaciOn de este invento, segU.n estÆ descrito aquI, consta en administrar a un mamifero necesitado de dicho tratamiento, una cantidad efectiva farmacØuticamente o terapØuticamente de un compuesto de este invento o de una sal faimacØuticaxnente aprobada del inismo. Los compuestos de este invento pueden ser administrados de acuerdo con el niØtodo de este invento solos o en combinaciôn con otras terapias como por ejemplo los tratainientos que utilizan otros agentes anti-inflainatorios, citoquinas, linfoquinas, u otros factores heinatopoiØticos. Cuando son co-administrados con uno o varios otros agentes anti-inflaznatorios, citoquinas, linfoquinas, u otros factores hematopoiØticos, los coinpuestos de este invento pueden ser administrados ya sea siznultÆneamente 0 con los otros agentes anti-inflamatorios, citoquinas, linfoquinas, u otros factores

hematopoiØticos, factores tromboliticos o anti-tronbo1iticos, o secuencialmente. Si son administrados secuencialmente, el medico tratante decidirÆ sobre la secuencia apropiada de la administraciOn de los compuestos de este invento en coinbinaciôn con los otros agentes anti-inflamatorios, citoquinas, linfoquinas, u otros factores hematopoiØticos, factores troxnboliticos o anti-trontholiticos.
La administraciôn de los compuestos de este invento utilizados en la composiciOn farmacŁutica o para realizar el mØtodo de este invento puede ser ejecutada de varias formas convencionales, como por ejemplo a travØs de la ingestion oral, inhalaciOn, o la via cutªnea, subcutÆnea o intravenosa.
Cuando una cantidad terapØuticaznente etectiva de
los compuestos de este invento es administrada oralmente, los compuestos de este invento tendrÆn forma de una tableta, cÆpsula, polvo, soluciOn a elixir. Cuando son administrados en forma de una tableta, la composición farmacØutica de este invento adicionalmente puede contener un portador sOlido como por ejemplo gelatina o un adyuvante. Una tableta, cÆpsula, y polvo contienen desde alrededor de 5 hasta airededor de 95% del compuesto de este invento, preferibleinente desde airededor de 5% hasta 90% del compuesto de este invento. Cuando es adininistrado en forma liquida, se puede agregar un portador liquido como por ejemplo aqua,

petróleo, aceites de procedencia animal o vegetal como por ejemplo aceite de cacahuete, aceites ininerales fosfolipidos, "tweens", triglicØridos, incluyendo triglicØridos de cadena media, aceite de soya, aceite de ajonjoli, o aceites sintØticos. La forma liquida de las composiciones farmacØuticas ademÆs puede contener la
solución sauna flsiolôgica, dextrosa, u otras
soluciones de sacÆrido, o glicoles como por ejemplo
etileno glicol, propileno glicol 0 polietileno glicol.
Cuando es administrado en forma liquida, la composición farivacØutica de este invento contiene desde alrededor de

40 0.5 hasta 90% por peso del compuesto de este invento y
preferiblemente desde airededor de hasta 50% del
compuesto de este invento.
Cuando una cantidad terapØuticamente efectiva de
este compuesto del invento actual es administrada por
medio de una inyección intravenosa, cutÆnea o
subcutÆnea, los compuestos de este invento serÆn en
forma de una soluciôn acuosa libre de pirógeno, parenteralmente aceptable. La preparación de estas
soluciones proteinicas parenteralmente aceptables, con
Sapropiado pH, isotonicidad, estabilidad, y otras caracteristicas, es bien conocida por los expertos de
este cainpo tecnologico. Las composiciones farmacØutica
predilectas para inyecciones intravenosas, cutÆneas o
subcutÆneas deben coniprender, adezns del compuesto de
este invento, un vehiculo isotónico como por ejemplo

Inyección de Cloruro de Sodio, InyecciOn de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer Lactada, u otra vehiculo bien conocido en este cainpo tecnológico. La coinposición farmacØutica de este invento tainbiØn puede comprender estabilizantes, preservativos, ainortiguadores, antioxiciantes u otros aditivos bien conocidos por los expertos de este campo tecnológico.
La cantidad de los compuestos de este invento en la composición farinacØutica de compuestos de este invento dependerÆ de la naturaleza y la severidad de la condiciOn tratada, y de la naturaleza de los tratainientos anteriores que el paciente haya recibido. Finalinente, el medico tratante decidirÆ la canticlad del compuesto de este invento con el cual se debe tratar a cada paciente individual. Inicialinente, el medico tratante administrarÆ dosis bajas del compuesto de este invento y observarÆ la reacción del paciente. Se puede increinentar la administración de dosis del compuesto de este invento hasta que se obtenga el efecto terapØutico ó ptiino para el paciente, y en este punto la dosis queda detenida. Se ha considerado que las cilferentes composiciones farmacØuticas utilizadas para practicar el InØtoclo de este invento deben contener airededor de 0.1 g hasta airededor de 10 mg (preferiblemente airededor de I mg hasta airededor de 50 mg, mnÆs preferiblemente

airededor de 1 mg hasta airededor de 2 mg) del compuesto de este invento por kg del peso del cuerpo.
La duración de la terapia intravenosa utilizando la composición farmacØutica de este invento varla dependiendo de la severidad de la enfermedad tratada y dela condiciOn y de la reacciOn idiosincrÆsica potencial de cada paciente individual. Se ha considerado que la duración de cada aplicación de los compuestos de este invento estarâ dentro de los mÆrgenes de 12 hasta 24 horas de administraciOn intravenosa continua. Finalmente, el medico tratante decidirâ sobre la duración apropiada de la terapia intravenosa con las coinposiciones farrnacØuticas de este invento.
La fOrmula oral predilecta basada en lipidos de este invento ha sido preparada mezclando 50% de PHQSOLR53MCT(American Lecithin Company), 5% de Polisorbato 80, 15% de LABRASOLR glicØridos de macrogol-8 de Caprilocaproii. (Gattefosse Corp.), 15% de Carbonato de Propileno y 15% de (los) compuesto(s) inhibidor(es) de cPLA2 activo(s) de este invento, cada porcentaje es indicado por peso.
Este invento tanibiØn proporciona un proceso de preparación de los compuestos de este invento que estriba en urzo de los siguientes pasos:
a) reaccionar Un compuesto de la formula A

R (A)
en la cual X2, n, ni, n2, n3, n4, R, R2, R3 y R4 son segün la definiciôn expuesta aqul y R’ es NH2 con un haluro de sulfonilo de la fOrmula:
hal-SO2 (CH2) 2X1R1

donde hal es un halOgeno apropiado y n2, Xl y RI son segün se ha definido aqui, para proporcionar el compuesto correspondiente de la fOrmula (I),

Ee

b) hidrolizar un compuesto de la fOrmula I donde R2 comprende un ester para proporcionar el Æcido correspondiente,

0

C) convertir un compuesto de la fOrmula I con el sustituyente reactivo en un compuesto diferente de la formula I,

d) reaccionar un compuesto de la formula A

A)

donde X2, n, ni, n2, n3, n4, R, R2, R3 y R4 son segün la definición aqul yR’ es -NH-S(0)2--(CH2)fl2haJ.O 0 -NH-S(0)2-CHCH2 y n2 es segün se ha definido aquI, con un

nucleofilo de la formula
HX1R

donde Xl y RI son segün se ha definido aqul, para proporcionar un compuesto correspondiente de la fOrmula (I);

e) alquilación de un cornpuesto de la formula:

R3

_XI.R
n2

donde R, Ri, R3, R4, Xl y n2 son segin se ha definido aqui con un aldehido o acetal de la fOrmula:

0

YYP31x2 or

Et0

43

R2

Et

donde R2, X2 y n3 son segin se ha definido aqul, o f) reaccionar un indol de 3 formilo de la fOrmula:

donde PRT es un grupo protector, R, RI., R3, R4, Xl y
n2 son segün se ha definido aqul,
con una ainina de la formula
RjjHN-CH2-R2

donde Ruj es hidrOgeno o aiquilo con Cl-C3 y R2 es Ssegün se ha definido aqul, para proporcionar un compuesto de la formula I donde X2 es -R11N-CH2-1 o
g) reaccionar una arnina de aiquilo de la fOrmula:

R3\ha1

R4+
NH
R

donde hal es un halógeno apropiado y R, R3 y R4 son segün se ha definido aqul, con un aiquino de la formula:

R22J_02XIR1

F) 7’,
donde Ri, R2, y X2 son segün se ha definido aqui, para proporcionar un compuesto de la formula (I), o
h) reaccionar un haluro de la fOrmula:

donde halo es un halOgeno apropiado y R, R2, R3, R4,
X2, ni y n3 son segün se ha definido aqul, con una
Is su.lfonamida de la formula:

H2N)X11

donde Ri, Xi y n2 son segün se ha definido aqul para proporcionar un compuesto de la fOrmula (I).
Este invento tambiØn proporciona productos intermedios ütiles en la preparaciOn de los compuestos de la fOrmula (I); entre estos intermedios se encuentran aquellos de la fOrmula (A):

A)

0

I

doncie X2, n, ni, n2, n3, n4, R, R2, R3 y R4 son segün
la definición de arriba y R’ es seleccionado del’ grupo consiste de -OH, -NH-S(0)2-(CH2)n2-halo, -NH-S(0)2-CHCH2, -NH2 o una forma protegida del -NH2;
Los ejeixiplos de los intermectios tienen la formula (B):

:1 nj
(8)
donde n, ni, n2, n3, n4, R’, R, R3 y R4 son segn la definición de arriba; y
1R8 y R9 son seleccionados independientemente entre
H,. bal6geno, -CN, -CHO, -CF3, -OCF3, -OH, -alquilo con
C1-05, alcoxi con C1 -C6, tioalquilo con C1-C6, -NH2,
N(a1qulo con C1-C6)2. -NH (aiquilo con C1-C6), -N-C (0) - (alqulo con Ci-C6), -NO2.;
:R7 representa -(CH2)n4-CO2H, una forma de ester de
- (CH2)n4-CO2H, o Un mimico 0 mimØtico del Æcido
tarinaceuticaznente aprobado; y
 X es un grupo de enlace seleccionado del grupo quØ con5iste de -0-, -CH2-, -S02-, -NH-, y -N(ai.quilo con C1-C6)-.

A

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

"12 (C’
R’, R3, R4, R7-9, X, ni, n2 y n4 son segIrn se ha definido aqui arriba; y
RIO, Ru, R12, R13, R14 y R15 son seleccionados independientemente entre H, halOgeno, -CN, -CHO, -CF3, -
OCF3, -OH, -aiquilo con CI -C6, alcoxi con C1-C6, -NH2,
N(alquilo C, -C6)2, -NH(alquilo con C1 -C6), -N-C(0)--
(aiquilo con C1 -C6), -NO2 0 Un anillo heterociclico 0
heteroaromÆtico de 5 o 6 elementos que contiene 1 o 2 heteroÆtomos seleccionados entre 0, N o S.
El tØrmino halOgeno o halo es utilizado en esta especificaciOn para referirse a F, Cl, Br e I. Lo Ætoraos preclilectos de halOgeno en el grupo R’ -NH-S(0)2-(CH2)n2-halo incluye bromo y cloro.
Las formas predilectas de ester de los compuestos de
la formula C donde R7 es -(CH2)n4-CO2H, son los Østeres

S

0

de alquilo con C1 -C8, incluyendo los grupos de alquilo
recto, ramificado y ciclico y Østeres de bencilo.
Los grupos protectores de aniina disponibles en el mercado y reconocidos en este caxnpo tecnolôgico, son
ü tiles para formar las forinas protegidas de los grupos -
(CH2)nl-NH2 descritos arriba. Entre Østos estÆn incluidos aquellos representados por la formula que presentamos abajo, donde el nUmero de Ætomos de carbono en la cadena son xneraxnente representados para ilustrar y no para limitar el nmero de carbonos en la caciena de carbono correspondierite de este invento.

V

Otros ejemplos no liznitativos de los grupo protectores de amina iitiles con los compuestos de este
invento incluyen, sin implicar ninguna limitación, los
siguientes:

1) en forma de amida como par ejemplo formilo,
acetilo, cloroacetilo, tricloroacetilo, o-nitrofenilacetilo, o-nitrofenoxiacetilo, trifluoroacetilo, acetoacetilo, ftalilo, y p-toluenosulfonilo;
2) en forma de carbamato aromÆtico coma par ejemplo
benziloxicarbonhlo (CBZ), y bencilo sustituido
una a varias veces con alquilo, dana, nitro, cloro, fluoro, bromo, y metoxi; difenilmetil, 1-(p-bifenhl) -1-metiletil, 9-fluorenilmetil (Fmco), 2-feniletil, y grupos de cinaxnilo;
3) enforma de carbamato a1iftico como par ejemplo
tert-butiloxicaarbonilo (Boc), etilo, diisopropilmetilo, alilo, vinilo, t-amilo, diisopropilmetilo, e isobutilo;
4) en forma de carbamato de alguilo ciclico coma
por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, cicciopropilmetilo y adamantilo;
5) grupos protectores de amina tipo aiquilo como
por ejemplo trifenilinetilo (tritilo) y bencilo;
6) grupos de trialquilsilano coma por ejemplo
trimetilsilano, trietilsilano, metildifenilsilano, dinaftilmetilsilano, coma
por ejemplo grupos protectores de feniltiocarbonilo y ditiasuccinoilo.
Otros predilectos grupos protectores de ainina para el uso con este invento son los grupos de etoxicarbonilo,

10

grupos de acilo, incluyendo isobutirilo de 4-
clorobutiril.O, o-nitrocinainoilo, picolinoilo,
acilisotiociariatO, aininocaproilo, benzoilo y otros siinilares, y los grupos de aciloxi incluyendo inetoxicarbonilo, 9-fluorenhlmetoxicarbOflilO, 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilO, carbonilo de 2-
trimetilsililetoxi, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo,
1, 1-dimetilpropinhloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilO, 2, 4-diclorobenciloxicarboni-lo, y otros similares.
Los inimicos o mimØticos de Æcidos farinacØuticnente aprobaclos que pueden aparecer en R7 incluyen aquellos seleccionados de la formula:

J,’N)1 0----?,,

y

9OH

JOH)L H0

0!rNN c7sb;

NH2

O*rQ OH 10

or

donde
Ra es seleccionado entre -CF3, -CH3, fenilo o
ID bencilo, con los grupos de fenilo o bencilo que son opcionalmente sustituidos por desde 1 hasta 3 grupos
seleccionados entre aiquilo con C1 -C6, alcoxi con Cl-
C,., tioalquilo con C1 -C, -CF3, halógeno, -OH, o -COOH;
Rb es seleccionado entre -CF31 -CH3, -NH2, fenilo 0
bencilo, con los grupos de fenilo o bencilo que son opcLonalmente sustituidos por desde 1 hasta 3 grupos
seleccionados entre alguilo con C1 -C6, alcoxi con C1 -
C,, tioalquilo con C1 -C6, -CF3, halógeno, -OH, o -COOH;
y Rc es seleccionado entre -CF3 a aiquilo con C1 -C6.

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

.A15 jj?-

O)

donde cada una de las variables R3, R4, R8 hasta RiS,
X y n4 son segün se ha definido arriba. tjrta estructura particularmente predilecta son los compuestos de la formula (D) en la cual cacia uno desde RiO hasta R15 es hidrógeno.
Otra estructura predilecta de los productos intermedios de este invento son aquellos de la fOrmula

V

x rt--??’i

(C1-C6 alkyl)

15

(E)

en la cual cada una de las variables desde R3 liasta R15, y X son segün se ha definido arriba.
Una estructura particularmente predilecta de este invento son los compuestos de la formula E en la cual cada uno desde RiO hasta R15 es hidrógeno.
Entre los productos intermedios mÆs predilectos de este invento estÆn los compuestos enumerados abajo que son nombrados Intermedio No.1, 2 y 3. TambiØn se indica Un mØtodo ilustrativo para producir estos intermedios. Estos ejemplos de compuestos altamente predilectos y los mØtodos correspondientes no deben ser corisiderados como limitantes de los alcances y principios de este invento. La preparación de los productos intermedios estÆ ilustrada a travØs de los siguientes procesos:

Prodcto Intermedlo No. 1

later de znetjj.o de Æcido 4-(2-[2-(2-amjno-etjl)-j-b*fltohidril-5-cloro-1.H-jndoj-3-jl] -etanosulfonhlo} -
. b.nzóico

Paso 1: 2-bromo-4-cloroanilina (1.0 eq) fue
disuelta en CH2C1 (.25M), luego se agregO trietilamina y
anhidrido de trifluoroacetilo (cada uno 1.1 eq.). La mezcla obtenida fue agitacia en la temperatura de anibiente durante 1 hora. Luego se separô el solvente de la mezcla de reacción y el residuo the purificado por medio de la cromatografla instantÆnea con el diclorometano como eluente para proporcionar el proclucto descrito con el rendimiento dc 97%.
rn/z (N-B)300.0.

Paso 2: N- (2-bromo-4-clorofenjl) -2,2, 2-trifluoro-
acetamido (paso 1, 1.0 eq.) fue mezclado con 3-butin--1-01 (2.0 eq), dic].orobis (trifenilfosfina)paladio(II) (2.5%.: eq), trietilainina (3.Oeq), Cul(5% eq) en dDMF (O.ZM) en un recipiente sellado bajo N2 y calentado liasta 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue lueqodiluida con acetato de etilo, lavacla con saluera y secada sobre Na2SO4. Posterionuente, se evaporó el soivente y el residuo fue purificado por medio de la croinatografla de columna instantÆnea con 2% de MeOH/CR2C12 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 (leg)
fue agregado a una solución (bajo N2) que contenla tert-

butildifenilclOrosilaflo (1..2eq), iinidazol (2.5 eq), y DMF (1.8M). La reacciOri fue agitacia durante la noche. Templada con NaHCO3 (aq) y extraida con una mezcla de Et20/EtOAc. La capa orgªnica fue lavacia con agua y saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue
purificada con la coluinna de gel de silice y el eluente
en proporción de 1:44 de Hexano/CH2C12. Se obtuvo
2(1 [tert-butil (diferill) sililjoxi}etil) -5-cloro-1H-indol
(aceite amarillo) con rendimiento de 98%.

Paso 4: Metilo 4-[(2-oxoetil)sulfanil]benzoato S(3.7eq) fue agregado a una solución que contenia 2(1 [tert-butil (difenil) silil]oxi}etil) -5-cloro-1H-indol
(leq), TFA (3eq), y 1,2-dicloroetano (0.1M) en la temperatura de 0 °C bajo N2. Luego se agregó Et3S1H
(12eq) y la reacción fue calentada hasta la temperatura
de ainbiente y agitada durante la noche. La reacciOn fue
templada con NaHCO3(aq) y extraicia con EtOAc y lavada con saluera y secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con la coluinna de gel de sIlice y 1:5 de EtOAc/Hexano como eluente. Se obtuvo metilo 4-({2-[2-(2-{[tert-butil(thfenhl)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol-3-- ilJetil}sulfanil)benzoato (aceite amarillo) con el rendimiento de 79%.

Paso 5: metilo 4- ({2-[2- (2-{ [tert-butil (difenil) sililjoxi}etil)-5-cloro-1H-iiidol-3-

il]etil}sulfanil)benzoato (leq) the agregado a una suspension de NaH (1.leq) en DMF (0.37M) en la temperatura de 0 °C bajo N2. DespuØs de 30m minutos se agregó Eth2CHBr (1.8eq) y la reacción the calentada hasta la temperatura de ainbiente. DespuØs de 3 horas la reacciOn fue templada con NB4C1(aq) y extraida con la
mezcla de EtOAc/Et20 y lavada con ag-ua y saluera y
secada sobre el sulfato de sodio. Fue purificada con la
coluin.na de gel de silice y 1:5 de EtOAc/Hexano. Se
obtuvo inetilo 3-[4-({2-(1-benzhidril-2-(2--{[tert-
butil (difenil) silil)oxi}etil) -5-cloro-1H-indol-3-

0 iljetil}sulfanil)fenil]benzoato con el rendimiento de
65%.

Paso 6: NO (4eq) the agregado a una soluciOn/suspensiOn que contenia metilo 3-[4- ({2- [1-benzhidril-2-(2-{[tert-butil(difenil)sililjoxi}etil)-5-cloro-1H-inciol-3-il]etil}sulfanil) fenil]benzoato (leq),
ACN (0.1M), y cedazos raoleculares (lg/mmol de benzoato)
bajo N2. DespuØs de 10 minutos se agregó TPAP (0.12 eq)
yla mezcla tue calentada hasta 40 °C. DespuØs de 1.5
. horas la reacciOn tue enfriada y filtrada y el producto filtrado tue recolectado. Fue purificado con la coluinna
de gel de silice y 1:5 EtOAc/Hexano. Se obtuvo inetilo 3-
[4- ({2- [1-benzhidril-2- (2-{ [tert-
butil (difenil)silil]oxi}etil)-5--cloro-1H-jndol-3-iljetillsulfonil)feniljbenzoatcj (material sOlido 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-[1benzhidri1-2-(2-{[tert-bUtil(difeflil)S111l]0Xi}et]I) 5-cloro-1H-indOl-3-ilJetil}SUlfOflhl) feniljbenzoato (leq) en THF (O..1M) en la temperatura de 0 °C bajo N2. Se calentó la reacción hasta al temperatura de ambiente y
despuØs de una hora fue templada con NH4C1(aq). Fue
extraida con EtOAc y lavada con saluera y secada sobre
el sulfato de sodio. Fue purificada con la coluzuna de
gel de silice y 1:9 de EtOAc/CH2C12. Se obtuvo metilo 3-
[4- ({2- [1-benzhidril-5-cloro-2-- (2-hidroxietil) -1H-indol-

S 3-il]etil}sulfonhl) fenil]benzoato (material sólido

blanco) con el rendimiento de 86%.

Paso 8: A la soluciÆn de metilo 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2- (2-hidroxietil) -1H--inclol--3-il]etil}sulfonil)fenhl]benzoato (leq) en CH2C12 (0.02M)
en la temperatura de 0 °C bajo N2 se agregó CH3SO2C1
(2eq) y Et3N (2.5eq). DespuØs de 1 hora la reacción fue calentada hasta al temperatura de ambiente. DespuØs de 1 hora adicional se agregó el agua y se extrajo con CH2C12 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-(finetilsulfonhl) oxiJetil}-1H-indol-3-
11) etil]sulfonhl}fenhl)benzoato (material sôlido 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]sulfonhl}fenil)benzoato (leq), azida de sodio (5eq), y DMF (0..05M) fueron colocados juntos bajo N2 y calentados hasta la temperatura de 60 °C. DespuØs de 1 horas la reacciôn fue enfriada y se agregô el agua. Se extrajo con la mezcla de EtOAc/Et20 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-- aziciaetil) -1-benzihidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil]benzoato (material sôlido de color amarillo claro) con el renciimiento de 99%.

Paso 10: metilo 3-[4-((2-[2-(2-azidaetil)--1-benzihidri 1-5-cloro- 1H-indol-3-il]etil}sulfonil)fenil)benzoato (leq), PPh3 (2eq), y THF (0.1M) fueron colocados juntos bajo N2 y agitados durante la noche. Se agregô el agua (1mL/1 mznol) y la reacciOn nuevamente fue agitada durante la noche. La solución fue concentracla y purificada con la columna de gel de silice y 3:1 EtOAc/Hexano seguido con MeOH de 5% en CH2C12. Se obtuvo metil 3-[4-({2-[2-(2-arninoetil)-1-benzihidril-5-cloro- 1H-indol- 3-

il]etil}sulfonil) fenil]benzoato (material sólido de color amarillo claro) con el rendimiento de 99%.
La sintesis del Producto Intermedio No. 1 tanibiºn estÆ descrita abajo en el Ejemplo 135, pasos 1-8. Este

O

intermedio tainbiØn podria ser sintetizado por medio del mØtodo K o el mØtodo N, que estªn explicados abajo.

Producto Intermecito No. 2
Ester de metilo de Acido 4-{2-(2-(2-amino-etil)-].- benzohidril-5-cloro-1H-indOl-3-i1] -etoxi } -benzóico

Paso 1: Al ester de metilo de Æcido 4-hidroxi-benz6ico

(1.0 eq) en DMF (0.83N) se agregó K2CO3 (2.Oeq) seguido por 2-bromo-1,1-dietoxi-etano y la mezcla de reacciôn fue agitada en la temperatura de 110 °C durante 2 di.as. TLC mostró una nueva mancha. La mezcla de reacciOn fue

diluida con acetato de etilo, lavada con iN NaOH, agua y galuera, 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 e1 siguiente paso sin nag purificaciOn.

Paso 2: al producto de arriba (1.Oeq) y 5-cloro-2-metil-inciol (1.0 eq) en CH2C12 (0.12 M) se agrego

trietilsilano (3.Oeq) seguido por el Æcido trifluoroacØtico (3.Oeq).]DespuØs de agitarlo durante la noche en la temperatura de ambiente, se agregó el agua y el Æcido trifluoroacØtico (1.Oeq) a la mezcla de reacciôn, se agitó en temperatura de ainbiente durante dos dias, se diluyô con CH2C12, se lavO con IN de NaOH, agua, saluera, Se secO sobre el sulfato de sodio. La trituración del material con CH2C12 y hexanos proporcionó el indol aiquilado C3 con el rendixniento de 92%.

Paso 3: Al indol de arriba (1.Oeq) en JDMF (0.36N)
en la temperatura de 25 °C se agregó NaH (1.2 eq, dispersion de 60% en aceite), y la solución marrOn se agitó en la temperatura de 0 °C hasta -5 °C durante 1 hora y posteriorinente se agregO el compuesto bromodifenilmetano (1.1 eq), y luego la mezcla de reacciOn tue agitada durante la noche. Luego tue 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 cromatografla de columna con el rendimiento de 72% del producto deseado.

Paso 4: Al indol alguilado con N del paso anterior (1.Oeq) en Cd4 (0.2M) se agregO N-bromosuccinimida (2.Oeq) y una canatidad catalitica de poróxido de benzoilo. La soluciOn tue calentada hata reflujo durante

3 horas, enfriada hasta 25 °C, filtrada, y el sôlido the lavado con CC14. El material filtrado fue concentrado hasta obtener una espuma que se procediô a secar. La espuma se disolviO en acetona y se agregó Ag2CO3 (1.1eq)sequido por aqua y la mezcla de reacciOn the agitada durante la noche en la temperatura de ainbiente. El material fue filtrado y lavado con acetona. El producto filtrado fue concentrado hasta obtener un residuo al cual se agregO el agua. La mezcla the extralda con acetato de etilo, lavada con saluera, secacla con sulfato de sodio y luego purificada con cromatografia proporcionando el producto deseado con el rendimiento de 85%. Alternativainente, el dibromuro de cada reacciOn con NBS podria ser vertido en OMSO (10-20% de concentraciôn por peso), agitado durante 30 minutos en la temperatura de ambiente. Cuando se consideró que la reacción fue completada, fue vertida en aqua y el precipitado obtenido fue aislado par media de la filtración; la torta fue lavada con aqua y secada con el rendimiento esencialmente cuantitativo.

Paso 5: Al aldehido de arriba (1..Oeg) 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 extraida con EtOAc. Los extracots orqnicos coznbinados fueron lavados

S

con saluera, secados sobre el sulfato de sodio y concentrados hasta se precipitô un sOlido cristalino anaranjado. La mezcla de reacciôn fue refrigerada durante la noche y se recolectó la nitroolefina (76% de rendimiento) por medio de la filtración. La evaporación de la fase de soluci6ri y la purificación del residuopor medio de la cromatografla de columna (elución de gradiente 100% tolueno -.1% EtOAc-tolueno) arrojó una cantidad adiciortal de nitroolefina con el rendimiento de 23%.

Paso 6: Polvo dc zinc (20 eq) fue suspendido en la soluciôn de HC1 acuosa de 5%(8M Zn/5%HC1). A esta mezcla se agregO HgC12 (0.28eq). La mezcla de fue agitada durante 10 minutos, la fase acuosa fue decantada y reemplazada conh HC1 de 5%, y nuevamente la mezcla fue agitada durante 5 minutos y la fase, acuosa fue retirada. La amalgam.a de zinc-mercurio generada de esta manera fue agregada a una mezcla de la nitroolefina (1.Oeq) y conc. HC1 (80 eq) en THF (0..04N nitroolefina/THF). La mezcla fue mantenida bajo reflujo suave durante 1 hora. La formación del producto fue seguido por el anÆlisis TLC. La mezcla fue enfriada hasta la temperatura de ambiente y los sólidos fueron retirados por medio d la filtraciOn a travØs de Celite. Se agregó NTI40H conc. a la fase de solución y la mezcla fue concentrada sobre ci evaporador giratorio. El residuo fue disuelto en CH2C12 y NH40H

conc. La fase acuosa fue extralda con CH2C12 y la fase orgÆnica fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y concentrada. La purificaciOn por medio de la cromatografia de coluinna proporcionO el producto deseado (65% de rendimiento).
La sintesis del Intermedio No.2 taxribiØn estÆ descrita en el Ejemplo 1, pasos 1-6. Este intermedio podria ser sintetizado utilizando los mØtodos K, L, 0 M segün indicamos abajo.

Producto IntermdioNo. 3
Ester de metilo de ªcido 4-{3-(2-(2-axnino-etil)-1-banzohidril-5-cloro-1H-indol-3-il] -propil) -benzóico

Paso 1: Una mezcla de metil-4-yodobenzoato (5.3g, 20.2 mznol), alcohol de alilo (1,78g, 30.3 xnzno1),NaHCO3’ (4.24g, 50.5 inmol), Pd(Oac)2 (0.14g, 0.60 inmol), (n-Bu)4NBr (6.55g, 20.2 mmol), y cedazos lrLoleculares 4-A (4.1g) en DMF axthidro (69 niL) fue agitado en la temperatura de ainbiente durante 4 dlas. la xnezcla de

reacciôn fue filtrada a travØs de celita y el filtrado fue vertido sobre el agua y extraido con EtOAc. La capa orgÆnica fue lavada con saluera, secada (Na2SO4) y concentrada bajo vaclo. La cromatografía instantÆnea (gel de silice, 10-20% EtOAc -hexanos) proporcionó 2.11 g /85% basado sobre el material iriicial recuperado) del deseado ester de metilo de âcido (3-oxo-propil)--benz6ico en forma de aceite transparente.

Paso 2: A una soluciôn de 5-cloro-2-metilindol

(0.86g, xnznol) y ester de metilo de Æcido (3-oxo-propil)- benz6ico (1.09, 5.2 inmol) en cloruro de metileno (50 mL), se agregô TFA (1.78g, 15.6 ininol), seguido por trietilsi].ano (1.681g, 15.6 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche, templada con sat. La soluciOn de NaHCO3 (50 xuL), y la capa orgÆnica fue lavada con sat. solución de NaHCO3, agua, saluera, y secado con Na2SO4. el solvente fue retirado bajo presiOn reducida, y el residuo fue purificado por medio de la cromatografia instantÆnea 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 minol) en DMF (20mL) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 0.249, 5.83 xnmol) bajo la atmósfera de N2. la inezcla fue agitada durarite 1 hora en la

temperatura de axnbiente, seguido por adiciôn con gotero de bromuro de benzhidrilo (1.8g, 7.29 inmol) en DMF
(5inL). La mezcla de reacciôn fue agitada durante la
noche en la temperatura de ainbiente. Se agregó el aqua (500mL) a la mezcla de reacciOn, fue extraida con EtOAc, lavada cn saluera, secada (Na2SO4) y concentrada bajo la presión reducida hasta un sirope marrón que fue purificaclo por medio de la cromatografia de gel de silice utilizando EtOAc /hexanos coma eluente para aislar 4 en forma de sôlido blanco con el rendimiento de 59% (1.47g)

Paso 4: el producto del paso anterior (1.46g, 2.87 nunol) fue disuelto en CC14 /14.5 niL) 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 desapareciô todo el material inicial). La mezcla fue enfriada hasta al temperatura de anibiente, filtrada y el sólido fue lavado con CC14. el filtrado fue evaporado hasta obtener un
residuo marrôn, que fue disuelto en acetona (40 ml) y
agua (4 niL), Ag2CO3 (1.75g, 3.16 mmcl) fue agregado a esta solución y despuØs de agitación durante la noche en la temperatura de ainbiente, fue filtrado a travØs de celita, el solvente the evaporado baja presióri reducida y se agregó el aqua al residuo. Luego fue extraido con EtOAc, lavado con saluera, secado (Na2SO4), y evaporado

hasta obtener un sirope que tue puriticado par media de EtOAc/hexanos de 10% para aislar el indol de 2-formilo (1.13g) con el rendimiento de 75%. Alternativaxnente el
dibromuro de la reacción con NBS podria ser vertido en
DMSO (10-20% de concentraciOn por peso) y agitado durante 30 minutos en la temperatura de ainbiente. Cuando
se consideró que la reacción tue completada, se vertió
en agua y el precipitado obtenido tue aislado por medio de la filtraciôn, la torta tue lavada con agua y secada para proporcionar un rendimiento esencialmente

Paso 5: A una solución de indol de 2-formilo de

arriba (0.53g, 1 mmol), en CH3NO2 (6.2 InL) Se agregó
NH40AC (0.077g, 1 mmol), la mezcla tue calentada hasta
el reflujo durante 1 hera, y se agregó NB40ac (0.077q, 1
mmol), se continuO el reflujo durante otra hera mÆs y
nuevamente se agregó NH40ac (0.077g, 1 mmol) y se
continuó el calentamiento durante 1 hera mÆs. La inezcla

de reacción obtuvo la temperatura de ainbiente y se agregO EtOAc (50 ixiL), seguido por la adición del 100 mL de agua. La capa acuosa tue extraida con EtOAc y las
capas orgânicas coinbinadas tueron lavadas con saluera,
secadas (Na2504)y evaporadas hasta obtener una espuma ainarilla que tue sometida a la purificaciôn con croinatografia utilizando EtOAc/hexanos de 10% come

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

Paso 6: Se preparô Zn(Hg) agregando HgC12 (3.4g,
7.2 tuinol), a una mezcla de polvo de Zn (34.68g, 530.35 mmol) y 5% HC1 (38 niL) en una cubeta de 100 rnL, esta mezcla fue agitada vigorosainente durante 10 minutos. La fase acuosa fue decantada y se agregó 38 niL de HC1 de 5% nuevamente y la mezcla fue agitada durante 10 minutos. La fase acuosa fue decantada. Esta sOlido fue agregado al coinpuesto de nitro vinilo 6 (15g, 26.57 uunol) en THF (660ruL) y conc. HCL (64.5 niL). Esta mezcla fue agitada en la temperatura de ainbiente durante 1 hora, luego bajo reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada hasta al temperatura de ambiente y flitrada a travØs de celita. Al filtrado se agregO solución de N}140H Aq. (200 niL), se agitó durante 15 minutos y ci THF se retirO bajo la presión reducida. La capa orgªnica fue extraicla con CH2C12, la capa orgÆnica coinbinada fue
lavada con saluera, secada (Na2SO4) y concentrada hasta
obtener una espuina marrôn, que fue purificada por medio
d la cromatografia de coluxnna eluyendo la columna con CHC13 al principio para eliminar las impurezas no polares, luego con MeOH/CHC13 de 2% para aislar la ainina deseada con el rendimiento de 46%, (6.1g).
La sintesis del Interniedio No. 3 tainbiØn eta descrita en ci Ejemplo 42 abajo, Pasos 1-6. Este

producto intermedio tainbiØn pociria ser formado
utilizando Jos MØtodos J, K, o N, segUri se explica znÆs

adelante -

Producto Xnterinedio No. 4

gster de metilo de Æcido 4-{2-(2-(2-axn.tno-etil)-1-benzohidril-5-c.1.oro-1H-indol-3-il] -etilamino} -benzóico

Paso 1: A una solución de 4-cloro-2--yodoainilina (16.5 g, 65.1 inmol) en DMF (250 niL) en "rt" se agregó 0-bromidifenilmetano(21.5g, 84.6 inmol) y Pr2Net (23 niL, 130 inmol) y la mezcla de reacción de fue calentada hasta al temperatura de 45 °C durante la noche DespuØs de retirar los materiales volÆtiles bajo presión reducida, el residuo fue disuelto en EtOAc, lavado con agua (3x) y saluera y secado sobre MgSO4. La purificación sobre Si02 de la cromatografia de coluznna (hexanos hast EtOAc/hexanos de 5%) proporcionô el producto deseado Benzhidrol- (4-cloro-2-indo-fenhl)-amjrxa (26.1g, 97% de rendimiento) en forma de un material sôlido ainarillento.

X4?

Paso 2: Una mezcla de Benzhidrol-(4-cloro-2-indo-fenil)-ainina (26.1g, 62.2 mmol), PdC12(PPh3)2 (1.90g,
2.67 mmol), Cit (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 crude 4-(2--(benzohidrol--amino)-5-- cloro-ferzil)-but--3--in-1-ol (25.5g) fue utilizado en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 3: Una soluciôn de 4-(2-(benzohidrol-amino)-
5-cloro-fenil]--but-3-in-1-ol crudo (25.2g) y Cul (2.7g, 14.1 mmol) en DMF (200 mL) fue calentada hasta la temperatura de 125 °C durante 24 horas. La mezcla de reacciOn fue filtrada con celita y enjuagada con EtOAc. El producto filtrado fue concentrado en EtOAc, lavado con agua (3x) y saluera, y secado sabre Ng504. La cromatografia instantÆnea de columna de gel de silice (30% de EtOAc /hexanos) proporcionO el deseado 2-(1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-2-jl)-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 CH2C12 (190 mL) en 0 °C se agregó imidazola (3.72g, 55.0 mmol) y TBDPSCI (13.2 mL, 50.8 mmol). DespuØs de agitar en la misma temperatura durante 1.5 horas, la mezcla de

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

Paso 5: A una soluciôn del Øter de sililo crudo en

Et20 (200 mL) en 0 °C se agregó cloruro de oxalilo (4.84
mL, 55.5 mmcl) 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
aqua, saluera y secada sobre MgSO4. El ester de keto
crudo fue utilizada directamente en el paso siguiente.

Paso 6: Al ester de keto en TEF (300 mL) fue agregado B}13.Me2S (10 M, 36 mL) por gotas en la temperatura de ainbiente 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 continuO
la agitación durante 30 minutes. THF fue retirado bajo presiôn reducida y la mezcla de reacción fue extraida con EtOAc, lavada con aqua, saluera, y secada sobre
MgSO4. La puriflcacióri sobre la cromatografla de coluxnna
(15 hasta 20 EtOAc /hexanos) proporcionô 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
niL, 4.27 inmol) en CH2C12 (10 niL) en 78 °C se agregô
DM50 (0.661 niL, 9.31 nimol) con un gotero. La iaezcla de
reacción fue agitada en la misma teinperatura durante 55 minutos antes de introducir la soluciôn de 2-{1-benzhidril-2- [2- (tert-butil-difenil-silaniloxi) -etil] -5-cloro-1H-inciol-3-il)-etanol (2.50 g, 3.88 inmol) en CH2C12 (8 niL). DespuØs de adicional agitaciOn durante 40
minutos, Pr2Net (3.38 niL, 19.4 minol) fue agregado y la
reacción fue templada con agua fria (5 niL) y extraida
con CH2C12. la capa orgÆnica fue secada sobre MgSO4 y
evaporada. El {1-benzhidril-2- [2- (tert-butil-difenil-
silaniloxi) -etil] -5-cloro-1H-indol-3-il}-acetaldehido crudo fue utilizado directamente en el sigi.iiente paso.

Paso 8: A una solución de aldehido crudo (3.88
inmol) en 1,2-dicloroetano (39 niL) en 0 °C se agregó
metil 4- aminobenzoato (645 mg, 4.27 inmol), Æcido acØtico (1.333 xnL), y NaBH(OAc)3. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura de ambiente durante la noche y fue teinpiada con NaHCO3. La extracción proporcionô el ester de metilo de Æcido 4-(2-{1-- benzhidril-2- [2- (tert-butil-difenil-silanjloxj) -etil] -5-- cloro-1H-indol-3-il}-etilamjno}-benzójco que fue utilizado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

, 0<

Paso 9: Al. ester de metilo de Æcido 4-(2--{1-benzhidril-2- [2- (tert-butil--difenhl-silaflilOXi) -etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etilaiaino}-beflzóiCO (3.88 mmol) en THF (25 mL) en 0 °C se agregó uxia mezcla de HOAc:1M TBAF (en THF) (2.3 mL:5.8 mL) y la mezcla de reacción the agitada en la temperatura de ainbiente durante 18 horas. La extracciôn seguida por trituraciOn con 5% de EtOAc/hex proporcionO el ester de metilo de Æcido 4-{2-(1-benzhiclril-5-cloro--2- (2-hidroxi-etil) -1H-indol-3-i1 }- etilaniino}-benzóico con ligeras impurezas como un sólido

40 blancuzco (92%, en los tres pasos).

Paso 10: A una soluciôn de ester de metilo de Æcido 4-{2- [1-benzhiclrjl-5-cloro-2- (2-hidroxi--etil)-1H-indol-
3-il}-etilainino}-benzóico (1.64 g, 3.04 mmol) en CH2C12
en 0 °C se agregó Et3N (0.636 mL, 4.56 mmol) y MsC1
(0.282 mL, 3.64 mmol). DespuØs de agitación en la inisma temperatura durante 35 minutos, la mezcla de reacción tue templada con aqua fria. Una extracciOri revelO el rnesilato crudo en forma de sólido blancuzco (1.70 g, 90%).

Paso 11: La solución de mesilato crudo (1.70 g,
2.75 nimol) y NaN3 (89 mg, 13.8 nimbi) 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 croxnatografla

7419

instantÆnea de columna para proporcionar el ester de
metilo de Æcido 4-{2-[2- (2-azida-etil)-1--benzhidril-5-
cloro-1H-indol-3-il}-etilamiflO}-beflZôiCO (813 mg, 52% de rendimiento).

Paso 12: Al ester de metilo de Æcido 4-{2-[2-(2-azida-etil) -1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il}- etilarnino}-benzóico (400 mg, 0.709 inmol) en THF (4 ML)
en 0 °C se agregó Ph3P (223 ing, 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 continuô la agitación
durante la noche. La xnezcla de reacción fue diluida con
EtOAc, secada con MgSO4 y purificada por medio de la
croinatografia instantªnea de columna (EtOAc hasta 20% MeCH/EtOAc con 1% de Et3N) para proporcionar el ester de
metilo de Æcido 4-{2-[2-- (2-amino-etil)-1-benzhidril-5--
cloro-1H-indol-3-il}-etilaniino}-benzOico (201 mg, 53%) en forma de un sólido.
La sintesis del Producto Interiuedio No. 4 tambiØn
estâ descrita en eJ. Ejemplo 142, pasos 1-12.

,Producto Intarmedio NO. 5
*star do metiló do Æcido 4-((2-(2-(2-aiflOatil)1-b.nzohidril-5-cloro-1E-ifldOl-3-ill -til } -inetil-amino) -

Paso 1: El {1-benzbidril-2-[2- (tert-butil-difenhl-silaniloxi) -etil] -5-cloro-1H-indol-3-il}-aCetaldehidO crudo. del Paso 7 de la sintesis de Producto Intermedho NO. 4 fue tratado con ci ester de metilo de Æcido 4-metU.amino-benz6ico de acuerdo con el procedimiento en el Paso 8 de la sIntesis de Producto Intermedio NO. 4 proporeionando ester de metilo de Æcido 4-((2--{1-benzhidril-2-- [2- (tert-butii-difenil-silaniloxi) -etil]-5-clorO-TH-indol-3-il}-etil) -metil-amino]-benzOico con el rendiaiento de 73%.

Paso 2: El compuesto del titulo the preparado d& acuerdo con el procedimiento descrito en al Paso 9 del Producto Interiaedio 4. El ester de metilo de Æcido 4-({2- tl-benzhidril-5-cloro-2- (2-hidroxi-etil) -1H-indol-3-iij-ftill-metil-atnino) -benzóico fue utilizado

directainente 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
ester de metilo de &cido 4-({2-[2--(2-azida-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3--il}-etil}-metil--amiflo) -
benzóico.

Paso 7; A la solución de ester de metilo de &cido
. 4- ({2-[2-- (2-azida-etil) -1-benzhidril-5-cloro-1H--indol-3-il}-etil}-metil-amino)-benzÆico (410 mg, 0.709 mmol) y
10% de Pd/C (155mg) en MeOH:CI-12C12 (=7 mL:linL) fue
agitada bajo atmósfera de H2 (1 atm) durante 2 horas y
15 minutos. La mezcla de reacciôn fue filtrada a travØs
de celita y se enjuago con MeOH y CH2C12. la cromatografia de columna (CH2C12 hasta 8% de MeOH/CH2C12) del residuo proporcionó el ester de metilo de Æcido 4-((2-[2- (2-ainino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol--3-il]-etil}-metil-ainino)-benzóico con el rendimiento de 78% (305 mg).
La sintesis del Producto Intermedio NO. 5 taxnbiØn estÆ descrita en el Ejemplo 146, Pasos 1-7.

Los compuestos de este invento pueden ser utilizados coino productos intermedios en la sintesis de

’.’e?Sb 1-1

/,60
los compuestos ütiles farmacØuticameflte de la fôrmula I, iricluyendo aquellos cuya formula es IA:

- (CH-X1-R15

donde:

X es un grupo de enlace seleccionado entre -0-, - CH2-, -502-, -–sT((alquilo con C1 -C6),
RiO, Ru, R12, R13, R14, y R15 cada uno es
seleccionado independientemente entre H, halOgeno, -CN,
-CHO, ’CE’3, -OCF3, -OH, -aiquilo con C1-C6, alcoxi con C1-
C6, -NH2, N(alquilo con C1 -C6)2, -NH(alquilo con C1 -C6), - N-C(0)-(alquilo con C1 -C6), -NO2 o un anillo
. heterociclico o heteroaromÆtico de 5 o 6 elementos que contiene 1 o 2 heteroÆtoinos seleccionados entre 0, N, o

R8 y R9 son seleccionados independientemente entre
H, halOgeno, -CN, -CHO, -CE’3, -OCF3, -OH, -aiquilo con
C1 -C6, alcoxi con C1 -C6, tioalquilo con Cl-C6, -NH2,

I

N(alquilO con C1 -C602, -NH(alqUilO con C1-C6), -N-C(0)-
(alquilo con Cl-C6), -NO2;
R7 es la fOrmula -(CH2)n4-CO2H o un mimico o
mimØtico, segn se ha definido arriba;
R3 y R4 cada uno es segün se ha definidc aqui,
ni es un niimero iiitegro desde 1 hasta 3;
n2 es un nimero integro desde 0 hasta 4;
XI es seleccionado entre las uniones quimicas: -S-
- 0-- -S(0)--, -5(0)2-, -NH-, -NHC(0)-, -C=C-,

H

TC6a(kYo
or N--
0

T-C6alkyQ

11-00

N

R16 es una mitad de anillo seleccionada entre
aiquilo con C -C6, alqi.iilo fluorinado con C1 -C6,
cicloalquilo con C3-C6, tetrahidropiranilo, camforilo, adamantilo, CN, -N((alquilo con C1-C6)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-diznetil-biciclo[2.2.l]heptan-2-ona o grupos de pirrolilo, cada uxio sustituido opcionalmente por desde 1 hasta 3, preferiblemente 1 hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente

X000’ 440

entre B, balôgeno, -CN, -CHO, -CF3, -OH, -alquilo con Cl-C6, alcoxi con Cl-Cr,, -NH2, N(alquilo con C1-C6)2, - NB (alquilo con Cl-CO, -N-C(0)-(alquilo con C1 -C6), -NO2, SO2 (alquilo con C1 -C6), S02NH2, S02NH (aiquilo con CI -C6), 502N (aiquilo con C1-C6), OCF3, -COOB, -CH2-COOH, -H2-N (aiquilo.. con Cl-C6), -CH2-N (aiquilo con Cl-C6)2, -CH2-NB2, piridina, o

SLQ LQ, SAQ

OO

-Ł orC;

o una sal 0 ester de los mismos farmacØuticainente

S aprobado3.
Entre las formas de ester mÆs predilectos de los-compuestos de la formula (IA) donde R7 es la fOrmula -(C}12)n4-CO2H, son los Østeres de alquilo C1-C6, incluyendo los grupos de alquilo recto, ramificado o ciclico, o Østeres de bencilo.

F

Los compuestos de este invento pueden ser preparados par media de cualquier proceso descrito aqui. Donde sea apropiado, las mitades a sitios reactivos pueden ser protegidos durante la reacciôn 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 formula i pueden ser preparados par media de un proceso que consta de reacción de un compuesto de la formula A donde R’ es NH2 con un haluro de sulfonhlo de la fOrmula hal-S02(CH2)2X1R1, donde hal es un halOgeno apropiado, par ejemplo Cl y n2, Xl y RI son segün se ha definido aqul. Esta reacciOn s puede ilevar a cabo apropiadamente bajo las condiciones bifÆsicas, por ejemplo utilizando el bicarbonato de sodio acuoso/diclorometano, a en un solvente orgÆnico con la adiciOn de una base de amina orgânica impedida.
Los compuestos de la fOrmula I taxnbiØn pueden ser preparados por medio de un proceso que consta en hidrolizar un compuesto dela fOrmula I donde R2 comprende un ester para proporcionar el Æcido correspondiente. Esta acciOn puede ser realizada apropiadamente baja las condiciones bÆsicas con el hidrOxido de sodio en agua y metanol y THF en la temperatura de ainbiente a en temperatura elevada.

Alternativainente, puede ser separado por medio del
tratamiento con el tiometóxido de sodio en solvente
corno por ejemplo THF o DMF en temperaturas elevadas
(por ejemplo 50 - 100 °C).
Los compuestos de la formula I tamnbiØn pueden ser preparados por medio del proceso que consta en convertir
un compuesto de la fOrmnula I con un sustituyente
reactivo a un compuesto diferente de la fOrmula I. For ejemplo, un halo puede ser convertido en una amina correspondiente. Esta reacciOn puede ser realizada convenientemente utilizando una base, una amina, ligand de fosfina y un reagente de
Los compuestos de la fOrmula I tanibiØn pueden ser preparados por medio de un proceso que consta en reaccionar un compuesto de la fOrmula A donde R’ es NH-S(0)2-(CH2)n2-halo o -NH-S(0)2-CH=CH2 y n2 es segUn se ha definido aqul, con un nucleofilo de la fOrmula HX1R1 donde Xl y Ri son segün se ha definido aqui. Esto puede ser realizado apropiadainente utilizando una base orgÆnica apropiada, por ejemplo una base de Hunigs, y calentando hasta que la reacciOn quede concluida.
Los compuestos de la fOrmula I tainbiØn pueden ser preparados POE medio de un proceso que consta eri aiquilaciOn de un compuesto de la fOrmula:

ft3

N/I

donde R, Ri, R31 R4, Xi, y n2 son segün se ha definido

aqui,
con un aidehido o acetal de la fórmula:

donde 2, X2 y n3 son segün se ha definido aqui.
Esta reacciôn puede ser realizada apropiadanente bajo la acciOn de un àcido de Bronsted o Lewis como por ejemplo al Æcido trifluoroacØtico y un agente de reducción como por ejemplo trietilsilano.
Los compuestos de la formula I donde X2 es
- RN-CH2- pueden ser preparados por medio de un proceso que consta en reaccionar un indol de 3-formilo de la

fOrmula

. R4_iEIlIM-’cH2)2XIRl
R

donde PRT es un grupo protector, R, Ri, R31 R41 Xi, y n2 son seqün se ha definido aqui, con una amina de la fOrmula -R1HN-CH2-R2, donde Rjjj es hidrOgeno o alquilo con C1 -C6, y R2 es segin se ha definido aqui.

Esta reacción puede ser realizada apropiadainente en
un agente de reducción como por ejeniplo triaçetxihidruro de sodio y un Æcido como por ejeaplo el Æcido acØtico. Los grupos protectores apropiados son bien:.coxocidos en este campo tecnolOgico.
compuestos de la formula I tambiØn pueden ser preprados por medio de un proceso que consta en reaccionar una aniina de alquilo de la fOrmula

donde hal es un halOqeno apropiado, por ejemplo I 0. Br, y R, 13, y R4 son segin se ha definido aqul,
con ua alquino de la fOrmula

V

dondŁRl, R2, XI, y X2 son segn se ha definido aqul. Esta reacciOn puede ser realizada apropiadamente bajo las condiciones catalizadas de con paladic en la presencia de una fuente de cloruro, una base y con o sin

una fosfina.

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

donde halo es un halOgeno apropiado, por ejemplo Br, y R, R2, R3, R4, X2, y n3 son segün se ha definido aqui,

con una sulfonamida de la fOrmula

donde Ri, Xl, y n2 son segün se ha definido aqui.
Esta reacciOn puede ser realizada utilizando una
base fuerte como por ejemplo NaH, riBuLi, etc.
Este invento puede ser comprendido mejor a tray
de los siguientes ejemplos especificos que ilustran lÆ preparación de los compuestos de este invento.

MØtodO A

R3 TFA, Et3SiH, n3 CH2Cl2
-

1n3 Iç7R7

Es...

orEt

113 ja

1) NBS, Benzoyl Paoxide,
CCL,

Z) A82CO3,Acdonc,
H20 or on Jarge scale
p01W into DMSO

C1S02(CHX1R1
Et3Norpyr
2Q2

or

aS02(CuX1R1
sat. NaRCO3
2Cl2

1) NaOWflWI
McOH

J/?

NaH DMF
RBr

1) NH4OAc
CHiNO,

2)
MCI

/ F

MØtodo A
El indol inicial del NØtodo A puede ser aiquilado
en la posición 3 (el Ætonio de carbono en la posiciôn 3
de la mitad del indol) con aldehidos de los acetales correspondientes en la presencia de un Æcido Lewis o
Bronsted, coino per ejemplo el etarato de trifluoruro de
bore y el âcido trifluoroacØtico.’ El riitrôgeno de indol
puede ser alquilado pot medio del tratamiento con una
base fuerte coino per ejemplo .la amida de bis(trimetilsililo) de sodio, n-BuLi, hidruro de sodio, So hidruro de potasio en un solvente como por ejemplo DMF, DMSO o THF seguido por la exposiciOn a un haluro de
aiquilo apropiado. El producto obtenido puede ser
tratado con el tetrabromuro de carbono en tetracloruro
de carbono y una cantidad catalitica 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. 1bos procedimientos generan el aldehido que es posteriormente sometido a la reacciôn de nitro aldol con nitrometano y una cantidad catailtica de acetato de amonio en reflujo. El producto intermedio obtenido de nitrovjnilo es reducido hasta ainina bajo el tratamiento con la analganta de mercuric de cinc en una mezcla de THF y HCL conc. en reflujo. Esta ainina luego puede ser tratada con el cloruro de sulfonilo indispansable bajo las condiciones bifÆsicas, bicarbonato de sodio

mv,

acuoso/diclorometano, o en un solvente orgÆnico con. la adición de una base de amina orgÆnica impedida. I hidrólieis final tue realizada bajo las condiciones basicas con el hidróxido de sodio en aqua y metanol y THF en la temperatura de anzbiente o en temperatura elevada. Alternativamente puede ser separado par medio del tratamiento con el tiometôxido de sodio en un solvente como por ejemplo ThF o DMF en temperaturas elevadas (50 - 100 °C). Este mØtodo fue utilizado en la sintesis de los Ejemplos 1-88, 108-112, y 126-128.

10 Mtodo.B

Aq.

- Rj’4,qO3%, - Rr XqO,,3

man DhW

MØtoo.B.

E,t.lbaluro inicial del MØtodo BB es reflujado en el sodio acuoso y un co-solvente apropiado si
fuera necesario, como por ejeinplo alcohol, dioxano, etc., para la cantidad necesaria del tiempo para tQrmaf’ el sultonato de sodio deseado. Este producto intermedio tue tratado con el cloruro de tionilo, pentacloiro fosforoso o el cloruro de oxalilo, en diclorometano con una cantidad de tt4F y agitado par varias horas

en la teinperatura de axnbiente hasta que se forme el cloruro de sulfonilo. Forinado de esta manera, el cloruro de sulfonilo es utilizado en forma crucia en el MØtodo A. Este mØtodo fue utilizado en la sintesis de los Ejemplos 1-88, 108-112 y 126-128, cuando el cloruro de sulfonilo no estuvo disponible en el mercado.

Ejemplo 1:
Acido 4-(2-(-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)
amino] etil } -5-cloro-1H-indol-3-il) etoxi]benzóico
. Este sintesis estÆ descrito en el NØtodo A. Paso 1: Al ester de metilo de Æcido 4-hidroxi-benz6ico (1.Oeq) en DMF (0.83M) fue agregado K2CO3 (2.0 eq) seguido por 2-bromo-1,1-dietoxi-etano y la mezcla de reacciôn fue agitada en la temperatura de 110 °C durante 2 dias. TLC mostró una nueva mancha. La mezcla de reacción fue diluida con el acetato de etilo, lavada con iN NaOH, agua y saluera, secada sobre el sulfato de sodio, y el solvente fue retiraclo para proporcionar el producto deseado con el rendimiento de 84%. Este material fue utilizado en el siguiente paso sin inÆs purificación.

Paso 2: Al producto de arriba (1.0 eq) y el indol
de 5-cloro-2-metilo (1.0 eq) en CH2C12 (0.12M) se agregO trietilsilano (3.Oeq) seguido por el Æcido trifluoroacØtico (3.0 eq). DespuØs de agitación durante

la noche en temperatura de ainbiente, se agregó el agua y el Æcido trifluoroacØtico (1.0 eq) a la mezcla de
reacción, se agitó en la temperatura de ambiente durante
dos dias, se diluyó con CH2C12, se lavó con iN NaOH,
agua, saluera, se secô sobre el sulfato de sodio. La trituración del material con CH2C12 y hexanos proporcionó el indol aiquilado C3 con el rendimiento de

92%.

Paso 3: Al indol de arriba (1.Oeq) en DMF (0.36M)
en la temperatura de 25 °C se agregô NaH (1.2 eq, dispersion de 60% en aceite), y la soluciOn marrón fue agitada en 0 hasta -5 °C durante 1 hora y luego el compuesto bromodifenilmetano fue agregado (1.1 eq) y luego la inezcla 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 sodlo, y purificada por medio de la cromatografia de columna ara proporcionar el 72% del producto deseado.

Paso 4: Al indol de arriba aiquilado con N (1.0 eq)
en CC14 (0.2M) se agregÆ N-bromosuccinam.ida (2.0 eq) y una cantidad catalitica de peróxido de benzoilo. La soluciOn fue calentada hasta el reflujo durante 3 horas, enfriada hasta 25 °C, filtrada, y el sOlido fue lavado con CC14. El filtrado fue concentrado hasta lograr

estado de espuma qiie tue secada. La espuma tue disuelta en acetona y Ag2CO3 (1.1 eq) tue agregado seguido por agua y la mezcla de reacción tue agitada durante la noche en teinperatura de ambiente. Fue filtrado y lavado con acetona. El filtrado tue concentrado hasta obtener un residue al cual se agregô agua. La mezcla de reacción tue extralda con acetate de etilo, lavada con saluera, secada sabre el sulfato de sadie y luego la purificación cromatogrÆflca proporcionO el producto deseado en 85% de rendimiento. Alternativamente, el dibromuro de la reacción con NBS podria ser vertido en DMSO (10-20% de concentraciOn por peso) agitado por 30 minutos en temperatura de aivbiente. Cuando la reacción tue considerada terminada, tue vertida en agua y el precipitado obtenido tue aislado par medio de
filtración, la torta tue lavada con aqua y secada
proporcionando un rendimiento esencialinente cuantitativo.

Paso 5: Al aldehldo de arriba (1.0 eq) en CH2NO2 (0.2r4) tue agregado el acetate de aznonio (4 eq) y la mezcla obtenida tue calentada hasta reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacciôn tue posteriormente diluida con EtOAc y lavada con saluera. La fase acuosa tue extraida con EtOAc. Los extractos orgÆnicos combinados fueron lavados con saluera, secados sabre el sulfato de sodio, concentrados hasta obtener un precipitado sólido

’I
cristalino anaranjado. La mezcla fue refrigerada durante
la noche y se recolectó notroolefina /76% de
rendiiuiento) por medio de la filtraciAn. La evaporacióri de la fase de soluciOn y purificaciôn del residuo por medio de cromatografia de columna (elución de gradiente 100% tolueno -.1% EtOAc-tolueno) arrojO 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/HC1 5%). A esta
mezcla se agregó HgC12 (0.28 eq). La mezcla file agitada
durante 10 minutos, la fase acuosa fue decantada y
reeilazada con el HCl de 5% fresco, y nuevainente la
mezcla the agitada por 5 minutos y la fase acuosa the reti.rada. La amalgama de cinc-mercurio generada de esta manera fue agregada a una mezcla de nitroolefina (1.0
eq) - y HC1 conc. (80 eq) en THF (0.04 M
nitrooleflna/THF). La mezcla fue mantenida en un reflujo
suave durante 1 hora. DespuØs de la formación del producto se realizó el anÆlisis TLC. La mezcla fue enriada hasta la temperatura de ainbiente y los sólidos fu.eron retirados por medio de la filtraciOn atravØs de Celia. A la fase de soluciÆn se agrego NB40H concentrado y la mezcla fue concentrada sobre el ev-aporador giratorio. El residuo fue disuelto en CH2C12 y NB40H
conc. la fase acuosa the extraida con CH2C12 y la fase
orgÆnica fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato

0

de sodio y concentrada. La purificaciôn par media de la
cromatografla 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.Oeq)
y NaHCO3 sat. (0.14M) en CH2C12 (0.07M) fue agregado
cloruro de alfa-toluenosulfonilo (1.0 eq). DespuØs de 1 hera la mezcla fue vertida en el bicarbonato de sodio saturado y extralda con CH2C12. La fase orgÆnica combinada fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio
cromatografla de

y purificada por
coluinna (elución

media de la
de gradiente
utilizando 20% EtOAc-hexanos -.. 50% EtOAc-hexanos) para proporcionar 86% del producto deseado.

Paso 8: El ester obtenido fue hidrolizdo mezclando

con IN NaOH (5 eq) en THF (0.07M) y suficiente MeOH para producir una solución clara. La reacciôn fue monitoreada por media de PLC (10% de MeOH-CH2C12) para lograr la desaparición del material inicial. La mezcla fue calentada en un baflo de aceite de 60 °C durante 1 hera.

La mezcla fue concentrada, diluida con agua y acidificada hasta pH 2-4 utilizando 1 M HC1. La fase acuosa fue extraida con EtOAc y la fase orgÆnica fue lavada con saluera, secada sobre el sulfate de sodio y

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

HRMS calculado para (C39H.35C1N205.S + H] 679.2028 hallado

679.2031.

Ejemplo 2:
Acido 4- (2- (1-benzh.dri1-2-c1oro-2-{2-
C (isopropilsulfonil) -amino]etil)-1B-indol-3-
ii) etoxi]benzôico

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 interinedio de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de 81%.

HMS calculado para (C35H.35CIN205S + H] 631.2028 hallado

631.2029.

Ejemplo 3:
Acido 4- (2- (1-benzhidril-2-{2- ((butilsulfonil) - amiriojetil } -5-cloro-1B-indol-3-il) etozi]benzôico

Paso 3.: Este compuesto fue preparado a partir del metil 4_{2_12_(2_aminoetil)-1--beflZhidril-5-C10r0-1H-indol-3-il]etoxi}beflzoatO (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 interinedio de ester the hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ªcido del titulo con el rendimiento de

90%.

fiRMS calculado para [C36H.3-,C1N205.S + H] 645.2185 hallado

645.2185.

Ejemplo 4:
Acido 4-{2-[1-benzhidril-5--cloro-2-(2-{I:(1-metilo -1R-imidazol-4-il) sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-
ii) etoxi)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-f2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol--3--il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) (1.Oeq) y Et3N (3.0 eq) o piridina (3.Oeq) en CH2C12 (0.05 N) fue agregado el cloruro de 1-metilo imidazola-4-sulfonilo (1.2 eq). La reacción fue monitoreada por TLC (10% MeOH-CH2C12) y calentada si fuera necesario. DespuØs de 30 xninutos la mezcla the vertida en el bicarbonato de sodio saturado y extraida con CH2C12. La fase orgânica coxnbinada fue lavada con saluera,, secada

sobre el sulfato de sodio y purificada por media de cromatografia de columna para arrojar 92% del producto

deseado.

Paso 2: El producto intermedio de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de

89%.

HM calculado para [C36H33CIN205.S + H] 669.1913 hallado

669.1932.

. Ej10 5
Acido. 4-f 2- (1-benzhidril-2- (2-f [(5-braroo-6-cloro-3-piridinil) sulfoniljamino)etil) -5-cloro-1H-indol-3-
i1] etox’ }b.nz6ico

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-sulfonhlo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con

40 el rendimiento de 74%.
Paso 2: El producto intermedio de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1. para proporcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de

98%.

HMS calculado para (C36H.30BrC12N305.S + HI 778.0539 hallado 778.0544.

Ejemplo 6
Acido 4_(2_(1_benzhidril-5-clorO-2-{2-[({[(1R)7,7 dirnetil-2-oXObiCiClO (2.2. 1]hept-1-
il]metil) sulfonil) aznino]etil } -1H-indol-3-
ii) etoxi]benzóico

Paso 1: Este compuesto tue preparado a partir del inetilo 4-(2- [2- (2-aininoetil) -1-benzhidril-5--cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de (1R) (7,7-dirnetil-2- oxobiciclo [2.2.1] hept-1-i1)metanosulfonhlO de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con rendimiento de 77%.

Paso 2: El producto intermedio de ester tue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Acido del titulo con el rendiiniento de

94%.

FIRMS calculado para [C42H43C1N206.S + H] 739.2603 hallado

739.26.

Ejemplo 7
. Acido 4- (2-f 1-benzhidril-5-cloro-2-[2-U ((meti1su1foni1)metii]su1foni1)aino)eti1]-1H-ifldO13 il)etoxi)benzóico

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

de (metanosulfonil)metanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 4 Paso 1 con el rendiiniento de 43%.
Paso 2: El producto intermedio de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 2 del Ejemplo 117 para proporcionar el Æcido del tItulo con el rendiniiento

de 95%.
HPNS calculado para [C34H33CTh1207.S + H] 681.1491 hallado 681.1489.

Ejemplo 8
Acido 4-(2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2-(1-
nafti].) etil J sulfonil)axnino) etil] -1H-indol -3-il}etoxi)benzóico

Paso 1: Este coinpuesto 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 rendixniento

9 de 60%.
Paso 2: El producto intermedio de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el àcido del titulo con el rendimiento de 100%.

HENS calculado para f C44H39CIN2O5S + H] 743.2341 hallado

743.2338.

Ejemplo 9
Acido 4{2_(l_benzhidri1_5-c1oro-2-(2-N{2-nitrobencil}-sulfonil)amino] etil}-lH-indol-3-
ii] 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-c-toluenosulfonilo dŁ acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 82%.
Paso 2: El producto interrnedio de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Acido del titulo con el rendimiento de 85%.

HRMS calculado para [C39H34CIN307S + H] 724.1879 hallado

724.1877.

Ejemplo 10
Acido 4-f 2-[1-benzhidril--5-cloro-2-(2-{[(3,4-diclorobencil) -sulfonil]amino}etil) -1H-indol-3-ii]etoxijbenzóico

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)-metilJsulfonil de acuerdo con el

prccedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento :..de 82%.
Paso 2: El producto intermedio de ester tue
 hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para
 roporcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de

. 86%.

*RMS calculado para [C39H33Cl32O5S + II] 747.1249 hallado
. H747,1249.

*:,lo 11
jo 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((3,5-
tharcbenoil) -sulfonil]amino)etil) -1H-indol-3-ilJtoxiJbenz6ico

Paso 1: Este coinpuesto tue preparado a partir del 4-{2- [2-(2-aiuinoetil)-1-berizhidrjl-5-cloro--1H-jndol-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 L00%.

Paso 2: El producto interrnedio de ester tue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de

98%.

HBNS calculado para (C39H33C13N205$ + H] 747.1249 hallado

747.1249.

Ejemplo 12

Acido 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]etoxijbenzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de ((3-trifluorometil(-fenhljmetill.sulfonil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el . rendimiento de 74%. Paso 2: El producto intermedlo de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Acido del titulo con el rendimiento de 86%.

HRNS calculado para [C40H34ClF3N205S + H] 747.1902 hallado

747.1904.

Ejemplo 13

Acido 4- (2-{l-benzhidril-5-cloro-2- (2- ((((4.- trifluorometil) -bericil]sulfonil}-azni.no)etil] -1H-indol-
3- il}etoxi)benz6jco

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-i2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhjdri1-5.-c1oro-1fl-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de [[4-trifluorometil(--fenhl]metjl]sulfonjl de acuerdo

con el procedixniento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 77%.
Paso 2: El producto intermedio de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el ªcido del titulo con el rendimiento de 83%.

HBNS calculado para [C40H34ClF3N205S + H) 747.1902 hallado

747.1901.

Ejemplo 14
. Acido 4-{2--(1-benzhidril--5-cloro-2--(2-([(4-fluorobencil)sulfonil)amino}etil) -1H--indol-3-
illetoxiThenzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2- [2- (2-aniinoetil) -1-benzhidril-5-cloro--].H-indol-3-il)etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de [(4-fluorofenilznetil]sulfonil de acuerdo con el procedirniento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 86%.
Paso 2: El producto intermedlo de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de 94%.

fiRMS calculado para [C39H34ClFN205S + HI 697.1934 hallado 697.1938.

. Ejemplo 15

1

Acido 4-(2-[i-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((4-clbrob.ncil)sulfonil)amiflo}Gtii) -1H--indol-3-
ii Jetoxi. }benzóico

Paso 1: Este compuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-(2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-clOro-IH-indoi.i-3-il]etoxi)benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro do (.(4-clorofenil-)metiljsulfonil de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento

S de 73%.

Paso 2: El producto intermedio de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Acido, del titulo con el rendiiniento de

99%.

fiRMS calculado para (C39H34C12N205.S + H] 713.1638 hallado

713.1643.

Ejatuplo 16
Acido 4-{2- t2- (2-(((2-aminobencil) sulfonil]amino)etil) - 5-clara-i- (difenilmetil) -1B-indol-3-iijetoxi}benzóico

Paso 1: Al metilo 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro--2-(2-(2-nitrobencil] bench Nsul fordi) amino] etil }-1H-indol-3-il)etoxijbenzoato (Paso 1, Ejemplo 9) (1.0 eq) en CJ12C12 (0.014 M) se agregó una mezcla de dihidrato de cloruro de estafio (II) (3.0 eq) disuelto en HCJ. concentrado.

D*puŒs de 16 horas la mezcla fue basificada (pH 10) con 30 de NaOH y extralda con CH2C12. La fase orgÆnica cbinada the lavada con saluera, secada sobre ci sulfato de sodlo y purificada par medlo de la cromatografla de columna (elución de gradiente 20% EtOAc-hexanos - 50% EtOAc-hecanos) arrojO 83% del prducto deseado.
Paso 2: El producto intermedio de ester fue hjdrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para ptoporcionar el Æcido del titulo con ci rendiiniento de

 HRK5 calculado para [C39H36C1N305.S + Ifl 694.2137 hailado

694.2136.

Ejp10 17
Acido 4-f 2- (1-benzhidrjl-5-cloro-2- (2-
([(d.tmetiiamino) sulfonil]aznino)etil) -1H-indol-3-i1Jtoxi}benz6ico

Paso 1: Este couipuesto fue preparado a partir del metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidrji-5c1OrQ1H_ indoi-3-ii]etoxj}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) y cloruro de dimetilo sulfamoilo de acuerdo con el procedimiento Ejemplo 1 Pao 7 con el rendimiento de 49%.
Paso 2: El producto intermedio de ester fue bi4zolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para

proporcioflar el Æcido del tItulo con el rendiiuiento de

HMS calculado para [C34H34C1N305.S + H] 632.1981 hallado

632.1984.

£j10 18
AàJ.do 4-{2-(i-benzIiidri1-5-c1oro-2-([(3,4-difluorobencil) sulfonil]am.tno)etil) -1H-indol-3-
iljetoxi }benzóico
Paso 1: Al bromuro de 3,4-difluorobencilo (1.0 eq)
en agua (0.74 N) se agregó el suitito de sodio (1.1 eq) La. mezcla tue calentada hasta reflujo durante 16 horas, luego enfriada hasta la temperatura de ambiente. El precipitado blanco tue 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 CH2C12 (0.76 N) tue agregado 1J14F (5.6 eq) en SOC12 (30 eq). DespuØs de 1 hora la mezcla tue concentrada y azeotropiada con tolueno. El

residuo

tue suspendido en CH2C12 (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 agregO el NaHCO3 (0.76 N) saturado. DespuØs de 1 hora la mezcla fue vertida en agua y extraida con CH2C12. La fase orgÆnica combinada tue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sodio y purl ficada por media de cromatografia de columna (elución de gradiente 20%

EtOAc-hexanos -. 50% EtOAc-hexanos) arrojó 94% del producto intermedio de ester de metilo a.
Paso 3: El metilo ester tue hidrolizado de acuerdo
con. el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de 98%.
HEMS calculado para [C39H33C1F2N205S + H] 715.184 hallado

715.1843. JI

 Ejlo 19
Acido 4-(2- (1-benzhidril-5-clor’o-2- (2-(((2-

S nafttlmetil) sulfonil]axn.tno)eUl) -1H--indol-3-
ii j.toxi }benzóico
Paso 1: El producto intermedlo de cloruro de sutoni10 tue preparado a partir del 2-(bromometil)naftaleno de acuerdo con el procediiniento del:Ejemplo 18 Pasos 1-2 con el rendimiento de 34%.
Paso 2: El metilo ester tue preparado a partir de cloruro de sulfonilo y metilo 4-{2-[2-(2-aininoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, . . :Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo S 1 Paso 7 con el rendimiento de 58%. Paso 3: El producto intemmedio de ester tue bIdrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para prOporcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de

74%:

HEMS calculado para [C43H3,C1N205S + H] 729.2185 hallado

729.2189.

Ejarrç].o 20
Acido 3-({ ((2-(1-benzhidril-3-(2-(4-carbOxifefloxi)-5-- clozo-1H-indol-2-il }etil) -aminol sulfonil)metilo)benzóiao

Paso 1: El producto interinedio de cloruro de sulfonilo the preparado a partir del 3-(bromometil)benzoato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18 Pasos 1-2.
Paso 2: El metilo ester 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 Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 23%.
Paso 3: El producto intermedio de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el diÆcido del titulo con el rendimiento de 93%.

H1M5 calculado para [C10H35C1N207S + H] 723.1926 hallado

723.1932.

Ejemplo. 21

Acido 4-(2_(1_enzh1dril_5_cloro_2...(2...({((g).... feniletenil]sulfonil}antino)eU1] -1H-inclo]-3 - iljetoxi)benzójco
Paao 1: Al metilo 4-(2-[2-(2-aininoetjl)-1-benzhidril-5-’cloro--1H-indol-3-jl]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregô el cloruro de 2-fenil-eensulfoni10 de acuei4ocqn el procedliniento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento. de 66%.
Paso 2: El producto intermedio de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Æcido del titulo con el rendiutiento de 98%.

HR4S calculado para [C40H35C1N205S + H] 691.2028 hallado

691.2034.

Ejnpl.o 22
Acido 4-{2- [1-benZhidril-5-cloro-2-(2-
(F (trifluorometil)sulfoniljamino)etil) -1H-indol-3-

S ilJetoxi}benzóico

1: Al nietilo 4-(2-[2-(2--aminoetil)-1-benzbldrj1-5--cloro-1H-indol-3-il]etoxi)benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) Se agrego el clorur-o de trifluorojne.tiio sulfonilo de Æcuerdo con el procedirniento en el Eemplo 1 Paso, 7. para generar el producto con el rendimieæto de 49%.

0

P*eo 2: El producto intermedio de ester fue hido1jzado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo I para proporcionar. el Æcido del titulo con el rendimientO de

100%.

HRMS calculado para (C33H28ClF3N20S + HI 657.1432 baliado

657.1435..

E,io 23
AaidO.4-12-(1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(4aialcpropilsulfonil) amino] etil) -1H--indol-3-ii)ethzilbenzóico
paso 1: Al metilo 4-{2--[2-(2-aminoetil)-1-benzttidril-5-cloro-1H-indol-3--il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejelo 1) Se agregô 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 ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de

84%.

ERMS calculado para [C35H33C1M205S + H] 629.1872 hallado

629.1874.
&*10 24

Acido 4-(2-{1-benzhidril-2--(2-(((3,5-bis(trifluorcinetil)bencil] sulfonil }amino) etil] -5-c.1.oro-1H-indol-3-il }etoxi)benzóico

Paso 1: Al metilo 4-(2-(2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-ilIetOXi}beflZOatO (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de 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 intermedlo de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Acido del titulo con el rendimiento de

81%

URNS calculado para [C41H33C1F5N205S + H] 815.1776 hallado
815. 1776.

Ejemplo 25
Acido 2-(([2-(l-benzhidril-3-[2-(4-carboxifenoxi)etil]- 5-cloro-1H-indol-2-il}etil)axninojsulfonil)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 producto con el rendimiento de 100%.
Paso 2: El producto intermedlo de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de 61%.

H

HRMS calculado para [C39H33C1N207S + H) 709.177 hallado
709. 1772.

E10 26

AcLdo 4- L2- (1-benzhidril-5-cloro-2-(2- ((2-meti].sulfonil) amino] etil } -1H-indol-3-il) etoxi]benzAico Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregô 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 ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de 100%.

HRMS calculado para [C42H35C1N205S + H] 715.2028 hallado 715.2034.

Ejainplo 27
Acido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{ ((3,5-

S diclorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-
il]atoxi}benzóiao
Paso 1.: Al inetilo 4-(2-[2--(2-aminoetjl)-1-benhidril-5-cloro-1H-indol-3-i1]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento

0

en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 60%.
Paso 2: El producto intermedlo Qe ester tue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Æcido del titulo con ci rendimiento de

88%.

KRi4S calculado para (C38H31C13N205S + HI 733.1092 hallado 733.1096.

Ejiq10 28
Acido 4-{2-(1-benzhidrii-5-clóro-2-(2-([(3,4-diclorofenil) Bulfonil]am].no}etil) -1B-indol--3-ii]atoxi}benzóico
Paso 1: Al metilo 4-{2-[2-(2-aininoetil)-1-benzhidri1-5-cloro-1I-indo1-3--i1]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó ci cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo de acuerdo con ci procedimiento en ci Ejemplo 1 Paso 7 para. generar ci producto con el rendimiento de 60%.

S

Paso 2: El producto intermedio de ester the hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar ci Æcido del titulo con ci rendimiento de 80%.

fiRMS caiculado para (C38H31C13N2058 + HI 733.1092 ballado 733.1094.

Ej10 29
Acido 4-(2-[1-banzhidril-5010r02(2([(2,3 dLolorofeni1)sulfoniljaifliflo}etil) -1H-indol-3-U]ftoXi}beflZóicO
,Paso 1: Al metilo 4-12-[2-(2-aniflOetll)-1-- enzbldril_5_cloro_1R_ifldOl3illetOXi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1.) se agregó el cloruro de [(2,3-diclorofeflhl)- inetiljsulfonilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1. Paso 7 Para generar el producto con el

rendindento de 50%.
Paeo 2: El ester obtenido fue hidrolizado mezclando
en ROB (67 mg, 5 eq) en T}IF (5 mL) MeOH (5 mL) y agua (2 ML) T, La reacción fue monitoreada por el TLC (10% de MeOH-CH2C12) para hacer desaparecer el material inicial. LaeZcla fue agitada durante la noche en la temperatura de. all iente y luego concentrada, diluida con agua, y aciditicada hasta pH 2-4 utilizando 1 M de HC1. La fase acuosa fue extralda con. EtOAc y la fase orgÆnica fue lavada con saluera, secada sobre el sulfato de sociio y concentrada para arrojar el producto deseado. con el rendimiento de 98%.

HRMS:ca1culado Para [C39H33C13N205S + H] 7471249 hallado

747.1254.

EjeçJ.o 30
Acido 4-(2-(1-benzhidril-5--aloro-2-(2-(1(2,4-diclorofenil)sulfoniljaminoetil) -1H-indol-3--
ii.Jetbz.i }benz6ico

Paso 1: Al iuetilo 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro--1H-indol-3-ill etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregó el cloruro de ((2,4-diclorofenhl)metil]sulfoni.lo de acuerdo con el procediiniento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendiiuiento de 98%.
Paso 2: El producto jntermedio de ester fue hidrolizado de acuerdo con. el Paso 2 del Ejemplo 29 para proporcionar el Æcido del titulo con el rendiiniento de 90%..

HRMS calculado para [C39H33C13N205S + H] 747.1249 hallado 747.1255.

Ejeiitpi.o 31

Acido 4- (2-{1-benzhidxi1-S-c1oro_2 [2- (2-cloro-f.ni1aetanosu1onj1amiuo) -etil] -1H-indol-3-ii}etoxj) - buz6ico
Paso 1: Al metilo 4-(2-(2-(2-aininoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3--il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejeaiplo 1) se aqrego el cloruro de [(2-clorofenil)metiljsultonilo 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 ester fue bidrolizado de acuerdo con el Paso 2 del Ejemplo 29 para proporcionar el Æcido del titulo con el rendimLento de 90%.

WOOOOVO,

HRMS calculado para tC39H4C12N2O5S + H] 713.1638 hallado

713.1644.

Ejemplo 32
Acido 4-(2- (1-benzhidril-5-cloro-2- (2-{ ((4- cloro-2-nitrobencil) sulfonil]amino}etil) -1H-indol-3-
ii] etoxi }benzôico
Paso 1: Al metilo 4-(2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) se agregO el cloruro de’ (4-cloro-2-- nitro-fenil)-meLanosultonilo de acuerdo con el procedirniento en el Ejemplo 1 Paso 7 para generar el producto con el rendimiento de 749

Paso 2: El producto intermedio de ester the hidrolizado de acuerdo con el Paso 2 del Ejemplo 29 para proporcionar el Acido del titulo con el rendimiento de 90%.

UMS celculado para [C39H33C12N30,S + H] 758.1489 hallado

758. 1494.

MØtodo I

Br

Pd(OAc)1
phosphine
NaOtBu
R0N

obtenido del MØtodo A, o de cuaiquier
mØtódo. subsiguiente podria ser utilizado coma un sustrato para la reacción de aminación catalizada con paladlo utilizando una base, una amina, un ligand de fosfnia y un reagente de paladio.

EjaqIO 33
Acido4-[2-(1-benzhidril--2-(2-
I (beno&lsulfonil)aminoletil)-5-rnorfolin-4-il-1H-indol-3-il)etoxi Jbenzóiao
Paso 1: Un frasco fue cargado conttjs(dibencilidenoacetona) dipaladlo (0) (.Oleq), 2-(di-t-butilfosfino)bifenil (0.04 eq), sodlo t-butOxido (2.4 eq) y el ÆcidD del Ejenplo 1 Paso 8 (1.0 eq). Al frasco Be agreqô el 1.5 ml de tolueno (1.0 H) seguido por morfoLina (1.2 eq). La reacción fue calentada hasta el reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción the dividida. entre 5% de Æcido hidroclórico y el 4ter de dieUlo- La capa orgÆnica fue t.avada con el agua dastilada, seguida con saluera, secada sobre el sulfato do. godio y concentrada. El producto fue purificado por medjo del preparatorio LC-MS Para proporcionar 7.8% del producto deseado.
HRMS calculado Para [C43H43N306S + HI 730.2945. hallado

730.2945.

FAI

Ejemplo 34
Acido 4-(2-I1-benzhidril-5-cloro-2-(2-([(2-cianobenci].) - sulfonil Jamino}etil) -1H-indo].--3-il letoxi)benz6ico
Paso 1: Se preparô el cloruro de (2-cinao-fenil)- metanosulfonhlo de acuerdo con el Ejemplo 18 Pasos 1-2 (producto crudo 100%).
Paso 2: El compuesto del titulo fue preparado a partir del ester de metilo de Æcido 4-{2-[2-(2-amino-etil) -1-benzhidril-5-cloro-1N-indol-3-il] -etoxi } - benzóico (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de (2-dana-fenil)-metanosulfonilo de acuerdo con el Ejemplo 1 Paso 7 en forma de un sólido blanco con el rendimierito de 72%.

Paso 3: El producto intermedlo de ester fue 1idro1izado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo para proporcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de 74%.

MS(ES) m/z (M-l) 702.0;
HEMS calculado para C40H35C1N305S (Mi-i] 704.1980 hallado

704.1984.

Anal. caic. para C40H34C1N305S: C, 68.22; H, 4.87; N, 5.97, Hallado: C, 67.92, H, 5.11; N, 5.54,

Ejplo 35
Acido 4-(2-[l-benzhidril-5--cloro-2-(2-([(3,5-difluorobencil) -sulfonil]amino}etil) -1H-indol-3-
ii) etoxi)benzóico

119

Paso 1: Se preparO. ci producto intermedlo de cloruro de sulfonilo a partir de 3,5-difluorobencilo de acurdo con el Ejemplo 18 Pasos 1-2 con el rendimiento de 95%.

Paso 2: El ester de etilo fue preparado a partir
del cloruro de sulfonilo y nietllo 4-{2-[2-(2--aminoetil)- 1-benzhidril-5-cloro-1H-indoi-3--il]etoxi}benzoato (Paso 6, Ejemplo 1) de acuerdo con ci procedimiento del Ejemplo 1 Paso 7 con el rendimiento de 72%.
Paso 3: El producto intermedlo de ester the bidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Acido del titulo con el rendimiento de 83%.

HRMS calculado para C39H33C1F2N205S +}iJ 715.184 hallado

715.1842.

Ejilo 36
Acido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((3-cianbbancil) - sulfor*il]amino)etil) -1H-indol-3-jljetoxj}benzAjco
Paso 1: Se preparó ci cloruro de (3-cyano-fenil)- metanosulfonilo de acuerdo con el Ejemplo 18 Pasos 1-2 (prodtzcto crudo 100%).
Paso 2: El producto del titulo fue preparado a partir del ester de metilo de Æcido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-jl] -etoxi } - benzOico (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de (3-ciano-

fenil)-metanosulfonhlo de acuerdo con el procedliniento del Ejemplo 1 Paso 7.
Paso 3: El producto intermedio de ester tue bidrłlizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 Para ptopOrcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de

MS(ES) zn/z (M-1) 702.1;
IIRMS calculado Para C40H33C1N305S (N-i] 702.1834 hallado 102.1833.

Anal calc. par C40H34C1N3055.0.8H20: C, 67.00; H, 5.00; . N, 5.86,
Hallado: C, 67.22; H, 5.19; N, 5.44,

xgo 37
Acido 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)-
metanosultonilo de acuerdo con el Ejemplo 18 Pasos 1-2
(pructo crudo 100%).
Paso 2: El producto del titulo fue preparado a

S partir del ester de metilo de Æcido 4-(2-12-(2-amino-

eti])-i-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il)-etoxi}- b.n*ico (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 ester tue
hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 Para

proporcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de

77%.

MS(ES) m/z (M-1) 702.1;
HBNS calculado para C40H35C1N305S (M+1J 704.1980 hallado

704.1981.

Anal caic. para C40H34C1N305S: C, 68.22; H, 4.87; N, 597, Hallado: C, 68.09; H, 4.97; N, 5.73,

Ejaiplo 38
Acido 4- (2-{1-benzhidril-5-clgro-2- (2-f [(4- (1-piperidinil-sulfonil)benoill sulfoni].)amino) etil] -1ff-inciol-3-il}etoxi }benzóa.co
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 titulo fue preparado a partir del ester de metilo de Æcido 4-{2-[2-(2--amino-etil)-1-benzhidril--5--cloro--1H-indol--3-il]-etoxi}- benzôico (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 intermedlo de O-ster fue bidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Æcido del titulo con el rendimento de 73%.’.
MS(ES) xn/z (M-l) 824.2;

7q7

HINS calculado para C44H43C1N3075 (H-i) 824.2236 hallado

824.2246.

Anal caic. para C44H44ClN0S.0.5H20: C, 63.25; H, 5.43; N, 5. 03,
Hallado: C, 62.85; H, 5.64; N, 4.64.

Ejemplo 39
Acido 4-(2-(2-[2-){(4-(aniinosulfonil)bencil]sulforiil)aznino)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H--indol -3-il } etoxi) benzóico
Paso 1: Se preparó el cloruro de (4-sulfamoil-fenilj-metanosulfonil de acuerdo con el Ejemplo 18 Pasos 1-2 (producto crudo 100%).
Paso 2: El producto del titulo fue preparado a partir del ester de metilo de Æcido 4-{2-[2-(2-ainino-etil)-1-benzhidril--5--cloro-1H-indol-3-il]--etoxi}-- benzOico (Paso 6, Ejemplo 1) y el cloruro de (4-sulfamoil-fenil)-inetariosulfonil de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Paso 7.
Paso 3: El producto intermedio de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de

MS(ES) m/z (H-i) 755.9;
HRMS calculado para C39H35C1N30-1S2 (H-i] 756.1613 hallado

756.1612.

Anal caic. para C39H36C1N307S2: C, 61.77; H, 4.79; N, 5..54,
Hallado: C, 6 H, 5.12; N, 5.19.

Ejenplo 40
Acido 4 (2-(l-benzhidril-5-cloro--2- (2- (4-(metanosulfonil-fenilmetanosulfonilamino) -etil] -1H-indol-3--iJ.)etoxi)benzóico
Paso I: Se preparô el cloruro de (4-
znetanosultoriil-fenhl)-metanosulfonilo de acuerdo
con el Ejemplo 18 Pasos 1-2 (producto crüdo 100%).
Paso 2: El producto del titulo tue preparado a partir del ester de metilo de Æcido 4-(2-[2--(2-amino-etil)-1-benzhidril-5--cioro-1H-indol-3-ill-etoxl}- benzóico (Paso 6, Ejemplo 1) y el clorur6 de ((4-
(metanosulfonil-fenil) -metanosulfonilamino de acuerdo
con el procediiniento del Ejemplo 1 Paso 7.
’Paso 3: El producto intermedlo de ester fue hidrolizado de acuerdo con el Paso 8 del Ejemplo 1 para proporcionar el Æcido del titulo con el rendimiento de 75%.

HS(ES) ut/z (M-1) 755.0;
HRMS ’calculado para C40H38C1N207S2 (M+11 757.1804 hallado

757.1804.

caic. para C40H37C1N207S2H20: C, 61.96; H, 5.07; N,
3.61,
Hallado: C, 61.82; H, 5.10; N, 3.48.