



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-120052

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "INDOLES SUSTITUIDOS NOVEDOSOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 209/30

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 29 NOV 2004

55

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04126852 03000000 Folios: 225
 Fecha (AGD): 2004-11-29 17:20:47
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-151 85 Sodertalje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Sodertalje, Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.890.713 TP 53.215	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BONNERT, Roger; BROUGH, Stephen; COOK, Tony; DICKINSON, Mark; RASUL, Rukhsana; SANGANEE, Hitesh y TEAGUE, Simon. Dirección: AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH. Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE03/00858</u> Fecha: <u>27/05/03</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/101981 A1</u> Fecha: <u>11/12/03</u>			
6 Título (54) "INDOLES SUSTITUIDOS NOVEDOSOS"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 209/30</u> <u>A61K 31/405</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen SE	(32) Fecha 30-05-02	(31) Número de Solicitud 0201835-0
9 Comprobante de Pago No. <u>04-90,701</u> Fecha: <u>Noviembre 23, 2004</u>			

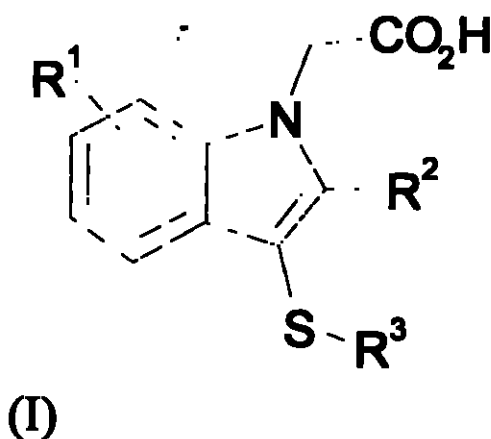
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Texto y Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a la Descripción y a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C.39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04120052 00000000 Folios: 225
Fecha (AGU): 2004-11-29 17:29:47
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HAC: 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 90,701
FECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	24535985	23/11/2004	6,969,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	6 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

3

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

9

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucía
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARÍA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

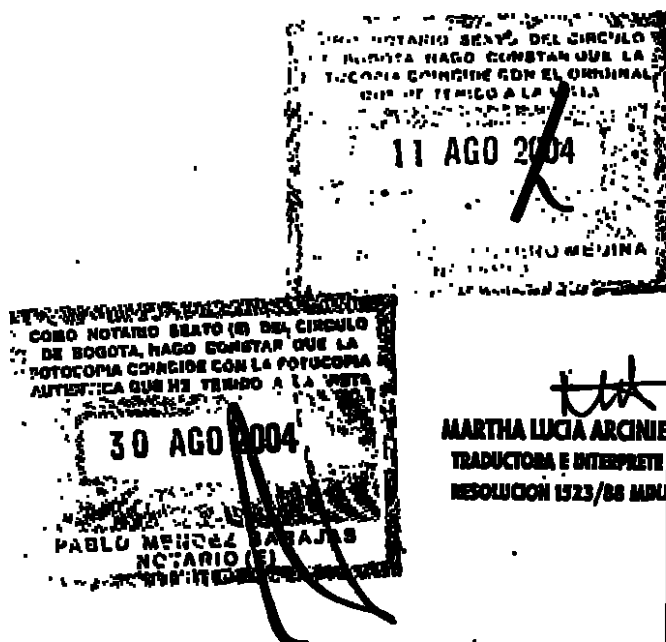
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



MLA
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

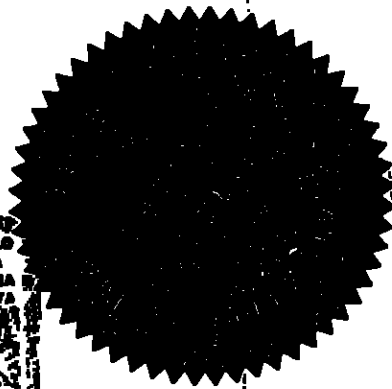
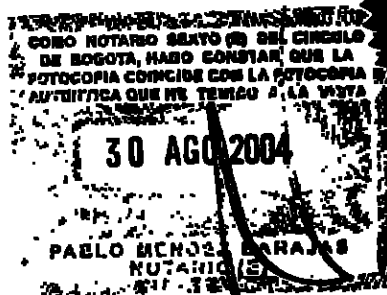
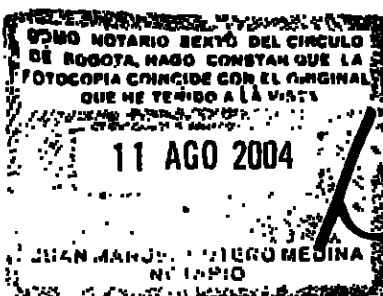
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July 2004
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Elmerdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

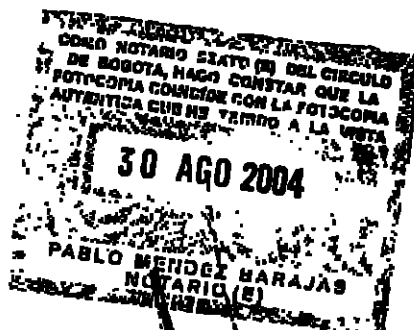
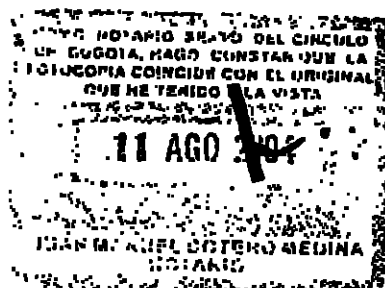
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para presentarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a arbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctor ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES

Duly Authorised Signatory

NOTARIO (S)

7

APOSTILLA

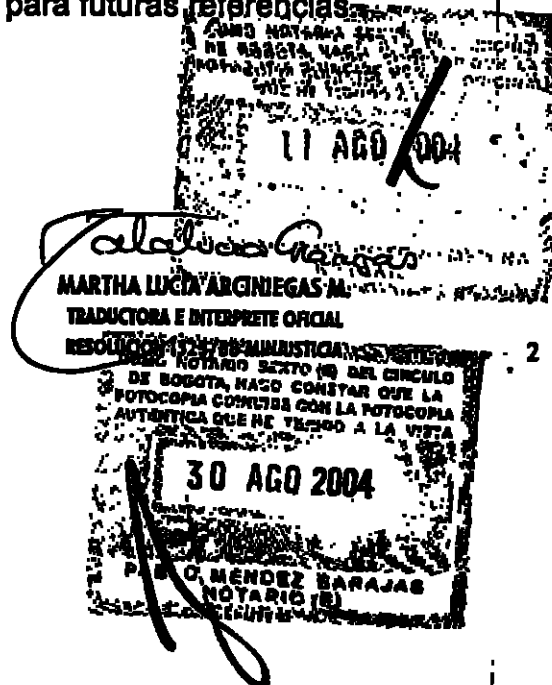
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por John Haig Erkserdjian
3. actuando como Notario Público
4. y lleva el sello/estampilla del Mencionado Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G479981
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



7

MINISTERIO DE

750168

Mertha Arceaga

COPY FICHA AP. RESE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

HO EL ASUME
LA FUNCIÓN DEL TEXTO

12:06

SE DE LAS FUNCIONES
DE LA D.C.

COMO NOTARIO SEATO DEL CIRCULO
DE UGOTO, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENIDO A LA VISTA
11 AGO 2004

COMO NOTARIO SEATO DEL CIRCULO
DE UGOTO, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
QUE ME TENIDO A LA VISTA
30 AGO 2004
PABLO BENOZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Expediente No		No de Folio
Item		
	04/20052	
	No de unidades	✓
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA X	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

un sobre g1 contiene
arte final.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/SE 03/00856
A. CLASIFICACION DE MATERIA C07D 209/30, 403,12, 417/12, 413/12, A61K 31/405, 31/41, 78, 31/4196, IPC7: 31/422, 31/4709, 31/427, A61P 11/06, 11/00, 29/00 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC 7: C07D, A61K		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
SE, DK, FI, NO clasificaciones como arriba		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-INTERNO, Dato WPI, CHEM, DATO ABS, PAJ		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	STN internacional, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1977:535057, Documento no. 87:135057, Sankyo Co., Ltd.: "3-indolil tio éter "; & JP, A2, 52039671, 19770328, RN 64137-76-4, 54491-43-9, 56366-45-1	10
X	STN internacional, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 2001:338492, Documento no.134:353315, Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.: "Preparación de derivados de indol como inhibidores de quimasa y medicamentos que contienen el mismo como el ingrediente activo "; & WO, A1, 2001032621,20010510, RN 64137-76-4, 336186-33-5	10
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular		
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención		
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo		
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica		
'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
29 de agosto de 2003	02/09/2003	
Nombre y dirección del correo de ISA Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Funcionario autorizado Gerd Strandell/Elis Teléfono No. +46 8 782 25 00	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/00856

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	Tetrahedron Letters, vol 26, no. 15, 1985, Josefina Garcia et al:"Una síntesis nueva de 3-cianoindoles y una nueva ruta para los derivados 1 de ácido carboxílico -3 de indol" página 1827- página 1830, RN 98508-73-7, página 1828, no. 7, 1,5	10
A	—	1-5
X	STN internacional, File CAPLUS, CAPLUS accession no.1988:549279, Documento no.109:149279, Atkinson, Joseph G. et al "Una síntesis nueva de 3-ariltio indoles"; & Synthesis (1988), (6), 480-1	10
X	J. Org. Chem., vol 66, no.7, 2001, Masato Matsugi et al: "Método Fácil y Eficiente de Sulfenilación que usa Quinona Mono- O,S. Acetals bajo Condiciones Moderadas" página 2434-página 2441, página 2436, tabla 4, 11 a, b, c, e, f	10
X	Tetrahedron Letters, vol 42, no. 6, 2001, Masato Matsugi et al:" Una Sulfenilación eficiente de aromáticas que usan una mono Quinona altamente activa O,S- acetal que porta un grupo pentafluorofeniltio página 1077- página 1080, página 1079, 3k, 3 o, 3p	10
X	Tetrahedron Letters, vol 42, no. 31, 2001, Ulrike Hary et al:" Síntesis eficiente de 3-(4,5-dihidro-1H-imidazole-2-il)- 1H-indoles página 5187- página 5189, RN 227803-35-2	10
X	J. Org. Chem., vol 61, no.5, 1996, Pierre Hamel et al: "Síntesis regioselectiva de Indol Mezclada 2,3-Bis (sulfuro). Un estudio del Mecanismo de la Segunda Sulfenilación del Indol "página 1573-página 1577 3 a, 3c	10
	—	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/00856

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EP 0530907 A1 (MERCK & CO. INC.), 10 de marzo de 1993 (10.03.93), RN 56366-45-1, 148900-60-1	10
X	WO 9516687 A 1 (ABBOTT LABORATORIES), 22 de junio de 1995 (22.06.95), RN 32884-74-5, Página 35, no. 44	10
X	WO 9419321 A 1 (MERCK & CO. INC), 1 de septiembre de 1994 (01.09.94), RN 148900-60-1, 56366-45-1, página 19, línea 1-línea 10, página 40, XV, tabla I, Tabla IV-A, Tabla VII	10
X	EP 0576347 A1 (ELF SANOFI), 29 de diciembre de 1993 (20.12.93), RN 156233-81-7	10
A	EP 1170594 A2 (PFIZER PRODUCTS INC), 9 de enero de 2002 (09-01.02), página 22, línea 6-línea 21; página 34, figura 10B(C)	1-11
A	GB 1356834 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED), 19 de junio de 1974 (19.06.74)	1-11
A	STN internacional, File CHEMCATS, CHEMCATS accession no.2000:1027702, 26 de abril de 2001, 8004-3013, 1H-Indol- ácido acético-1, 2-metil-3-(feniltio)-, ester etílico" CAS Registry No. 300860-50-8	1-5
A	STN internacional, File CAPLUS, CAPLUS accession no.1983:488557, Documento no.99:88557, Luescher, Immanuel F. et al:" Desbloqueo de o-nitrofenilsulfenil- peptidos protegidos por tiocianato de amonio y (2-metil-2-indolil) ácido acético" Helv. chim. Acta (1983), 66 (2), 602-5	1-5

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE 03/00856**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Ítem 1 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 7,8
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

ver siguiente hoja
2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 9,10
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
La Fórmula (II) en la reivindicación 9 no ha sido corregida porque "S" no aparece en "R3" y en el anillo. Sin embargo, la búsqueda en la reivindicación 9 y 10 está basada en la Fórmula (II) en la descripción página 7, línea 1-línea 4.
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

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

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

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/00856

Las reivindicaciones 7,8 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/ un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal/ Regla 39.1 (iv). Sin embargo ha sido ejecutada una búsqueda para esta reivindicación. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados del compuesto/composición.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/00856

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0530907 A1	10/03/93	AU 656615 B AU 2216292 A CA 2077283 A EP 0678508 A IL 102982 D JP 2568361 B JP 5208910 A NZ 244131 A US 5527819 A WO 9305020 A ZA 9206708 A	09/02/95 11/03/93 07/03/93 25/10/95 00/00/00 08/01/97 20/08/93 26/07/95 18/06/96 18/03/93 28/04/93
WO 9516687 A1	22/06/95	AT 212992 T AU 690620 B AU 1303695 A BR 1100809 A DE 69429827 D,T DK 734386 T EP 0734386 A,B SE 0734386 T3 ES 2173171 T IL 111963 D JP 9507474 T PT 734386 T US 5486525 A	15/02/02 30/04/98 03/07/95 23/11/99 21/11/02 27/05/02 02/10/96 16/10/02 00/00/00 29/07/97 31/07/02 23/01/96
WO 9419321 A1	01/09/94	AU 6254294 A BG 62089 B BG 998789 A BR 9405737 A CA 2156420 A CN 1119856 A EP 0686148 A FI 953954 A HU 74614 A HU 9502468 D JP 8507067 T NO 953308 A PL 175788 B PL 310410 A US 5527819 A	14/09/94 26/02/99 29/02/96 05/12/95 01/09/94 03/04/96 13/12/95 23/08/95 28/01/97 00/00/00 30/07/96 24/10/95 26/02/99 11/12/95 18/06/96
EP 0576347 A1	29/12/93	CA 2098983 A FR 2692574 A,B HU 70188 A HU 9301840 D JP 6056776 A MX 9303742 A US 5401855 A US 5508431 A US 5567827 A	24/12/93 24/12/93 28/09/95 00/00/00 01/03/94 31/05/94 28/03/95 16/04/96 22/10/96
EP 1170594 A2	09/01/02	IL 144101 D JP 2002098702 A US 2002022218 A	00/00/00 05/04/02 21/02/02

15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/00856

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
GB	1356834	A	19/06/74	AR	198064	A	31/05/74
				AR	203626	A	30/09/75
				AR	203627	A	30/09/75
				AT	100174	A	15/06/75
				AT	100274	A	15/06/75
				AT	320633	B	25/02/75
				AT	328431	B	25/03/76
				AT	328432	B	25/03/76
				AU	464145	B	14/08/75
				AU	4738172	A	11/04/74
				BE	790679	A	27/04/73
				CA	983932	A	17/02/76
				CH	577499	A	15/07/76
				CS	178120	B	31/08/77
				CS	178144	B	31/08/77
				DD	105611	A	05/05/74
				DE	2253927	A	10/05/73
				EG	11358	A	28/02/77
				ES	408226	A	01/02/76
				ES	437311	A	01/04/77
				FR	2158464	A,B	15/06/73
				HU	169711	B	28/02/77
				IE	37998	B,L	07/12/77
				IL	40521	A	25/06/75
				JP	48056667	A	09/08/73
				NL	7214807	A	07/05/73
				PH	10303	A	10/11/76
				SE	384856	B,C	24/05/76
				SU	527135	A	30/08/76
				SU	577980	A	25/10/77
				US	3884919	A	20/05/75
				US	4012513	A	15/03/77
				ZA	7207007	A	27/06/73
				AT	100374	A	15/06/75
				AT	328433	B	25/03/76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/00856

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 209/30, 403/12, 417/12, 413/12, A61K 31/405, 31/41, 78, 31/4196,
IPC7 31/422, 31/4709, 31/427, A61P 11/06, 11/00, 29/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K

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

SE, DK, FI, NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, CHEM.ABS DATA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1977:535057, Document no. 87:135057, Sankyo Co., Ltd.: "3-Indolyl thio ethers"; & JP, A2, 52039671, 19770328, RN 64137-76-4, 54491-43-9, 56366-45-1	10
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 2001:338492, Document no. 134:353315, Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.: "Preparation of indole derivatives as chymase inhibitors and drugs containing the same as the active ingredient"; & WO, A1, 2001032621, 20010510, RN 64137-76-4, 336186-33-5	10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 August 2003

Date of mailing of the international search report

02-09-2003

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Gerd Strandell/Els
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/00856

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Tetrahedron Letters, Vol. 26, no. 15, 1985, Josefina Garcia et al: "A novel synthesis of 3-cyanoindoles and a new route to indole-3-carboxylic acid derivatives", page 1827 - page 1830, RN 98508-73-7, page 1828, no. 7,1,5	10
A	---	1-5
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1988:549279, Document no. 109:149279, Atkinson, Joseph G. et al: "A new synthesis of 3-arylthioindoles"; & Synthesis (1988), (6), 480-1	10
X	J. Org. Chem., Vol. 66, no. 7, 2001, Masato Matsugi et al: "Facile and Efficient Sulfenylation Method Using Quinone Mono-O,S-Acetals under Mild Conditions", page 2434 - page 2441, page 2436, table 4, 11a, b, c, e, f	10
X	Tetrahedron Letters, Vol. 42, no. 6, 2001, Masato Matsugi et al: "An efficient sulfenylation of aromatics using highly active quinone mono O,S-acetal bearing a pentafluorophenylthio group", page 1077 - page 1080, page 1079, 3k, 3o, 3p	10
X	Tetrahedron Letters, Vol. 42, no. 31, 2001, Ulrike Hary et al: "Efficient synthesis of 3-(4,5-dihydro-1H-imidazole-2-yl)-1H-indoles", page 5187 - page 5189, RN 227803-35-2	10
X	J. Org. Chem., Vol. 61, no. 5, 1996, Pierre Hamel et al: "Regioselective Synthesis of Mixed Indole 2,3-Bis(sulfides). A Study of the Mechanism of the Second sulfenylation of Indole", page 1573 - page 1577, 3a, 3c	10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/00856

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0530907 A1 (MERCK & CO. INC.), 10 March 1993 (10.03.93), RN 56366-45-1, 148900-60-1 —	10
X	WO 9516687 A1 (ABBOTT LABORATORIES), 22 June 1995 (22.06.95), RN 32884-74-5, page 35, no. 44 —	10
X	WO 9419321 A1 (MERCK & CO., INC.), 1-Sept 1994 (01.09.94), RN 148900-60-1, 56366-45-1, page 19, line 1 - line 10, page 40, XV, Table I, Table IV-A; Table VII —	10
X	EP 0576347 A1 (ELF SANOFI), 29 December 1993 (29.12.93), RN 156233-81-7 —	10
A	EP 1170594 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.), 9 January 2002 (09.01.02), page 22, line 6 - line 21; page 34, figure 10B(C) —	1-11
A	GB 1356834 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED), 19 June 1974 (19.06.74) —	1-11
A	STN International, File CHEMCATS, CHEMCATS accession no. 2000:1027702, 26 April 2001, 8004-3013, 1H-Indole-1-acetic acid, 2-methyl-3-(phenylthio)-, ethyl ester", CAS Registry No. 300860-50-8 —	1-5
A	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1983:488557, Document no. 99:88557, Luescher, Immanuel F. et al: "Deblocking of o-nitrophenylsulfonyl-protected peptides by ammonium thiocyanate and (2-methyl-2-indolyl)acetic acid"; Helv. Chim. Acta (1983), 66(2), 602-5 —	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE03/00856

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

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7, 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next page
2. ☒ Claims Nos.: 9, 10
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Formula (II) in claim 9 cannot be correct because "8" is missing between "R3" and the ring. Therefore, the search on claims 9 and 10 is based on formula (II) in the description page 7, line 1-line 4.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 64(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE03/00856

Claims 7,8 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule. 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

26/07/03

International application No.

PCT/SE 03/00856

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP	0530907	A1	10/03/93	AU	656615 B	09/02/95
				AU	2216292 A	11/03/93
				CA	2077283 A	07/03/93
				EP	0678508 A	25/10/95
				IL	102982 D	00/00/00
				JP	2568361 B	08/01/97
				JP	5208910 A	20/08/93
				NZ	244131 A	26/07/95
				US	5527819 A	18/06/96
				WO	9305020 A	18/03/93
				ZA	9206708 A	28/04/93
WO	9516687	A1	22/06/95	AT	212992 T	15/02/02
				AU	690620 B	30/04/98
				AU	1303695 A	03/07/95
				BR	1100809 A	23/11/99
				DE	69429827 D,T	21/11/02
				DK	734386 T	27/05/02
				EP	0734386 A,B	02/10/96
				SE	0734386 T3	
				ES	2173171 T	16/10/02
				IL	111963 D	00/00/00
				JP	9507474 T	29/07/97
				PT	734386 T	31/07/02
				US	5486525 A	23/01/96
WO	9419321	A1	01/09/94	AU	6254294 A	14/09/94
				BG	62089 B	26/02/99
				BG	99879 A	29/02/96
				BR	9405737 A	05/12/95
				CA	2156420 A	01/09/94
				CN	1119856 A	03/04/96
				EP	0686148 A	13/12/95
				FI	953954 A	23/08/95
				HU	74614 A	28/01/97
				HU	9502468 D	00/00/00
				JP	8507067 T	30/07/96
				NO	953308 A	24/10/95
				PL	175788 B	26/02/99
				PL	310410 A	11/12/95
				US	5527819 A	18/06/96
EP	0576347	A1	29/12/93	CA	2098983 A	24/12/93
				FR	2692574 A,B	24/12/93
				HU	70188 A	28/09/95
				HU	9301840 D	00/00/00
				JP	6056776 A	01/03/94
				MX	9303742 A	31/05/94
				US	5401855 A	28/03/95
				US	5508431 A	16/04/96
EP	1170594	A2	09/01/02	IL	144101 D	00/00/00
				JP	2002098702 A	05/04/02
				US	2002022218 A	21/02/02

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

26/07/03

International application No.
PCT/SE 03/00856

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1356834 A	19/06/74	AR 198064 A	31/05/74
		AR 203626 A	30/09/75
		AR 203627 A	30/09/75
		AT 100174 A	15/06/75
		AT 100274 A	15/06/75
		AT 320633 B	25/02/75
		AT 328431 B	25/03/76
		AT 328432 B	25/03/76
		AU 464145 B	14/08/75
		AU 4738172 A	11/04/74
		BE 790679 A	27/04/73
		CA 983932 A	17/02/76
		CH 577499 A	15/07/76
		CS 178120 B	31/08/77
		CS 178144 B	31/08/77
		DD 105611 A	05/05/74
		DE 2253927 A	10/05/73
		EG 11358 A	28/02/77
		ES 408226 A	01/02/76
		ES 437311 A	01/04/77
		FR 2158464 A,B	15/06/73
		HU 169711 B	28/02/77
		IE 37998 B,L	07/12/77
		IL 40521 A	25/06/75
		JP 48056667 A	09/08/73
		NL 7214807 A	07/05/73
		PH 10303 A	10/11/76
		SE 384856 B,C	24/05/76
		SU 527135 A	30/08/76
		SU 577980 A	25/10/77
		US 3884919 A	20/05/75
		US 4012513 A	15/03/77
		ZA 7207007 A	27/06/73
		AT 100374 A	15/06/75
		AT 328433 B	25/03/76

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

11 de Diciembre de 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/101961 A1

(31) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 209/30, 403/12, 417/12, 413/12, A61K 31/405, 31/4178, 31/4196

SANGANEE, Hitesh [GB/GB] AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).
TEAGUE, Simon[GB/GB] AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE03/00856

(22) Fecha de Registro Internacional: 27 de mayo de 2003
(27.05.2003)

(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY;
Astrazeneca AB, S-151 85 Sodertalje (SE).

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0201635-0 30 de mayo de 2002 (30.05.2002) SE

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

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Sodertalje (SE).

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

(72) Inventores; e

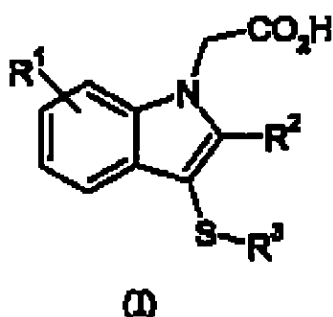
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente):
BONNERT, Roger [GB/GB] AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). BROUGH, Stephen [GB/GB] AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). COOK, Tony [GB/GB] AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). DICKINSON, Mark [GB/GB] AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). RASUL, Rukhsana [GB/GB] AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: INDOLES SUSTITUIDOS NOVEDOSOS



(57) Resumen: La presente invención está relacionada con indoles sustituidos útiles como compuestos farmacéuticos para tratar desordenes respiratorios.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 December 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/101961 A1

(51) International Patent Classification: C07D 209/30,
403/12, 417/12, 413/12, A61K 31/405, 31/4178, 31/4196

[GB/GB]: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). TEAGUE, Simon [GB/GB]: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

(21) International Application Number: PCT/SE03/00856

(22) International Filing Date: 27 May 2003 (27.05.2003)

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

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

(30) Priority Data:
0201635-0 30 May 2002 (30.05.2002) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

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

(75) Inventors/Applicants (for US only): BONNERT, Roger [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). BROUGH, Stephen [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). COOK, Tony [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). DICKINSON, Mark [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). RASUL, Rakhsana [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). SANGANER, Hitesh

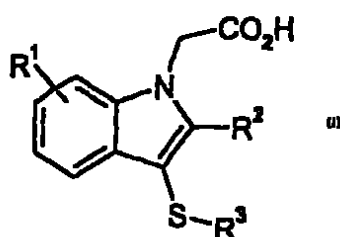
Published:

— with international search report

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

WO 03/101961 A1

(54) Title: NOVEL SUBSTITUTED INDOLES



(57) Abstract: The present invention relates to substituted indoles of formula (I) useful as pharmaceutical compounds for treating respiratory disorders.

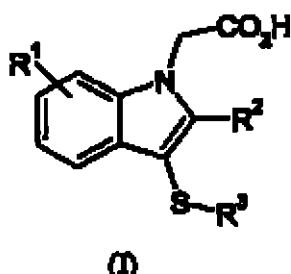
**TEXTO Y CAPITULO REIVINDICATORIO
COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO
EN FASE INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

Indoles sustituidos novedosos

La presente invención está relacionada con indoles sustituidos útiles como compuestos farmacéuticos para tratar desordenes respiratorios, composiciones farmacéuticas que los contienen, y procesos para su preparación.

EPA 1 170 594 revela métodos para la identificación de compuestos útiles para el tratamiento de estados de enfermedad mediados por la prostaglandina D2, un ligando para el receptor huérfano CRTh2. GB 1356834 revela una serie de compuestos que se dice que tienen actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética. Ahora se ha encontrado sorprendentemente que ciertos ácidos acéticos de indol son activos en el receptor CRTh2, y como consecuencia, se espera que sean potencialmente útiles para el tratamiento de varias enfermedades respiratorias, incluyendo asma y COPD.

En un primer aspecto, la invención, por lo tanto, provee un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este:



En la cual

R¹ es hidrógeno, halógeno, CN, nitro, SO₂R⁴, OH, OR⁴, S(O)xR⁴, SO₂NR⁵R⁶, CO₂NR⁵R⁶, NR⁵R⁶, arilo (opcionalmente sustituido por cloro o flúor), alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o alquilo C₁-C₆, estando los últimos tres grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR⁸ y NR⁵R⁶, S(O)xR⁷, en donde x es 0, 1 o 2;

R^2 es hidrógeno, halógeno, CN, SO_2R^4 o $CONR^5R^6$, CH_2OH , CH_2OR^4 o alquilo C_1-C_7 , estando el último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OR^8 y NR^5R^6 , $S(O)xR^7$, en donde x es 0, 1 o 2;

R^3 es arilo o heteroarilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, nitro, OH, SO_2R^4 , OR^4 , SR^4 , SOR^4 , $SO_2NR^5R^6$, $CONR^5R^6$, NR^5R^6 , $NHCOR^4$, $NHSO_2R^4$, $NHCO_2R^4$, $NR^7SO_2R^4$, $NR^7CO_2R^4$, alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alquilo C_1-C_6 , estando los últimos tres grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OR^8 y NR^5R^6 , $S(O)xR^7$, en donde x es 0, 1 o 2;

R^4 representa arilo, heteroarilo o alquilo C_1-C_6 , todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, arilo, heteroarilo, OR^{10} , OH, $NR^{11}R^{12}$, $S(O)xR^{13}$ (en donde $x = 0, 1$ o 2), $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$, CN, nitro;

R^5 y R^6 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , o un arilo o un heteroarilo, los últimos tres pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, arilo, OR^8 y $NR^{14}R^{15}$, $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$, CN, nitro;

o

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros, que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, $S(O)x$, en donde $x = 0, 1$ o 2 , NR^{16} , y a su vez opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3 ;

R^7 y R^{13} representan independientemente un alquilo C_1-C_6 , un grupo arilo o heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno;

R^8 representa un átomo de hidrógeno, $C(O)R^9$, alquilo C_1-C_8 (opcionalmente sustituido por átomos de halógeno o arilo), un grupo arilo o heteroarilo (opcionalmente sustituido por halógeno);

cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , representan independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , un grupo arilo o un heteroarilo (que pueden estar opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno); y

R^{16} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-CO$ alquilo C_1-C_4 , COY alquilo C_1-C_4 , en donde Y es O o NR^7 ,

- siempre y cuando que cuando R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo, entonces R^3 no es 2-nitrofenilo.

En el contexto de la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, un grupo alquilo o alquenilo, o una mitad alquilo o alquenilo en un grupo sustituyente puede ser lineal, ramificada o cíclica.

Arilo es fenilo o naftilo.

Heteroarilo se define como un anillo aromático de 5-7 miembros, o puede ser bicíclico 6,6- o 6,5-fusionado, cada anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O. Ejemplos incluyen piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, pirazol, imidazol, furano, isoxazol, pirrol, isotiazol y azuleno, naftilo, indeno, quinolina, isoquinolina, indol, indolizina, benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, 1H-indazol, bencimidazol, benzotiazol, 1,2-benzisotiazol, benzoxazol, purina, 4H-quinolizina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteridina, quinolona.

Anillos heterocíclicos como se definieron para R^5 y R^8 significan heterociclos saturados, ejemplos incluyen morfolina, tiomorfolina, azetidina, imidazolidina, pirrolidina, piperidina y piperizina.

El término alquilo, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica.

Preferiblemente R^1 es hidrógeno, halógeno, nitro, NR^4R^5 , nitrilo, SO_2R^4 , $SO_2NR^5R^6$, OMe, arilo, CO_2R^8 o alquilo C_1-C_8 , que puede estar

opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OR^8 y NR^8R^9 , $S(O)_xR^7$, en donde x es 0, 1 o 2;

Más de un sustituyente de R^1 puede estar presente y estos pueden ser iguales o diferentes.

Más preferiblemente, R^1 es arilo, hidrógeno, metilo, cloro, flúor, nitrilo, nitro, bromo, yodo, SO_2Me , SO_2Et , NR^4R^5 , SO_2N -alquilo₂, alquilo (opcionalmente sustituido por átomos de flúor).

Lo más preferido R^1 es hidrógeno, metilo, fenilo, cloro, flúor, yodo, nitrilo, SO_2Me , CF_3 , nitrilo.

El grupo o grupos R^1 pueden estar presentes en cualquier posición adecuada sobre el anillo indol, preferiblemente el (los) grupo(s) R^1 está (n) en la posición 4 y (o) 5-. Preferiblemente el número de sustituyentes R^1 diferentes a hidrógeno es 1 o 2.

Preferiblemente R^2 es alquilo_{C1-6}, más preferiblemente metilo.

Adecuadamente, R^3 es fenilo o heteroarilo. Grupos heteroarilo adecuados incluyen sistemas de anillos aromáticos bicíclicos 6,6- o 6,5-fusionados, que contienen opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heterocíclico de 5- a 7- miembros que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Ejemplos de grupos heteroarilos adecuados incluyen piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, pirazol, imidazol, furano, isoxazol, pirrol, isotiazol y azuleno, naftilo, indeno, quinolina, isoquinolina, indol, indolizina, benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, 1H-indazol, bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol, purina, 4H-quinolizina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteridina, indol, 1,2-benzisotiazol y quinolona.

Preferiblemente R^3 es quinolilo, fenilo o tiazol, cada uno de los cuales puede estar sustituido como se definió anteriormente. Más preferiblemente, R^3 es

fenilo o quinolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido como se definió anteriormente.

El grupo R^3 puede estar sustituido por uno o más sustituyentes de halógeno, metoxi, alquilo, CF_3 , SO_2 alquilo, arilo o ciano. Más preferiblemente, los sustituyentes sobre R^3 son flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, SO_2Me , trifluorometilo o arilo.

Preferiblemente, los sustituyentes pueden estar presentes sobre cualquier posición adecuada de un grupo R^3 . Lo más preferido cuando R^3 es fenilo, los sustituyentes están presentes en la posición 4-.

Cuando R^3 es un heterociclo, el (los) heteroátomo(s) pueden estar presentes en cualquier posición en el anillo.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
- ácido 3-[(2-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
- ácido 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
- ácido 3-[(2-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
- ácido 3-[(3-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
- ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
- ácido 3-[(2,5-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-cloro-2-metilfenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-ciano-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
- ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-6-ciano-2-metil-1H-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilsulfonil)-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[(dietilamino)sulfonil]-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-acético;
- ácido 4-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético;
- ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético;
- ácido 6-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético;
- ácido 7-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético;

ácido 2-metil-3-[(4-metilfenil)tio]-6-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético;
 ácido 4-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[4-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1-piperazinil]-2-metil-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-(1-piperazinil)-1H-indol-1-acético;
 ácido 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-fenil-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-ciano-2-metil-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-cianofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(2-metilfenil)tio]-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2,6-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-(1H-imidazol-2-iltio)-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)-1H-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-1H-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-2-oxazolil)tio]-1H-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]-1H-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]tio]-1H-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-(8-quinoliniltio)-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-cianofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-3-[(2-metoxifenil)tio]-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-3-[(2-etilfenil)tio]-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[[2-(1-metiletil)fenil]tio]-1H-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[[2-(trifluorometil)fenil]tio]-1H-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-3-[(4-fenil-2-tiazolil)tio]-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-(metoxycarbonil)-2-metil-1H-indol-1-acético;
 ácido 5-carboxi-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1H-indol-1-acético;
 ácido 4-amino-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético;

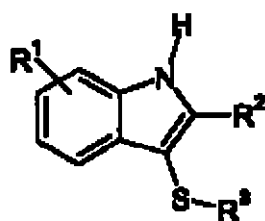
ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilamino)-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-yodo-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-fenil-1*H*-indol-1-acético;
 y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Ciertos compuestos de formula (I) son capaces de existir en formas estereo isoméricas. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de formula (I) y mezclas de estos incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de estos también forman un aspecto de la presente invención.

El compuesto de formula (I) anterior puede ser convertido a una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, preferiblemente una sal de adición básica como amonio, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc, benzetina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaína, o una sal de adición ácida como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato. Sales preferidas incluyen sales de sodio y amonio.

Los compuestos de formula (I) anterior pueden ser convertidos a una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este. Sales preferidas incluyen sales de sodio.

En un aspecto adicional la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I) que comprende la reacción de un compuesto de formula (II):



(II)

En la cual R¹, R² y R³ son como se definieron en la formula (I), o son derivados protegidos de este, con un compuesto de formula (A):



En donde R^{17} es un grupo formador de éster, y L es un grupo saliente en presencia de una base, y posteriormente opcionalmente en cualquier orden:

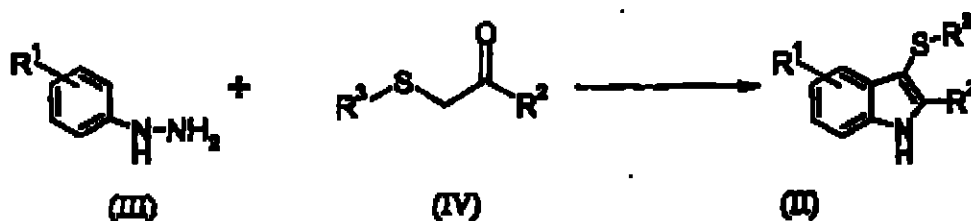
- remover cualquier grupo protector
- hidrolizar el grupo éster R^{17} al ácido correspondiente
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como THF usando una base como hidruro de sodio o similar. Grupos R^{17} adecuados incluyen grupos alquilo C_{1-6} tales como metilo, etilo o *terciario*-butilo. L adecuado es un grupo saliente como halo, en particular bromo. Preferiblemente, el compuesto de formula (A) es etilo, metilo o bromoacetato de *terciario*-butilo.

La hidrólisis del grupo éster R^{17} se puede realizar usando procedimientos de rutina, por ejemplo, mediante agitación con hidróxido de sodio acuoso o ácido trifluoroacético.

Se apreciará que ciertos grupos funcionales pueden necesitar ser protegidos usando grupos protectores estándar. La protección y desprotección de grupos funcionales está, por ejemplo, descrita en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edición, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

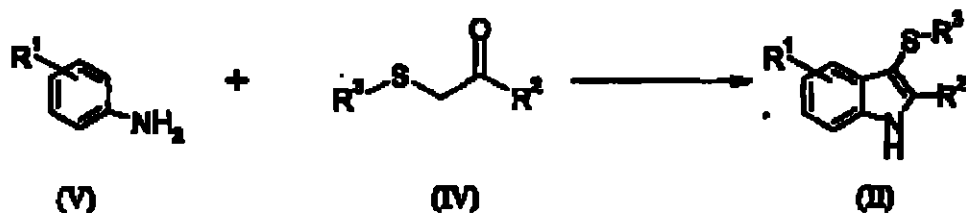
Los compuestos de formula (II) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (III) con un compuesto de formula (IV):



En la cual R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron en la formula (I).

Preferiblemente, la reacción se realiza en ácido acético con calentamiento.

O, los compuestos de formula (II) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (V) con un compuesto de formula (IV).

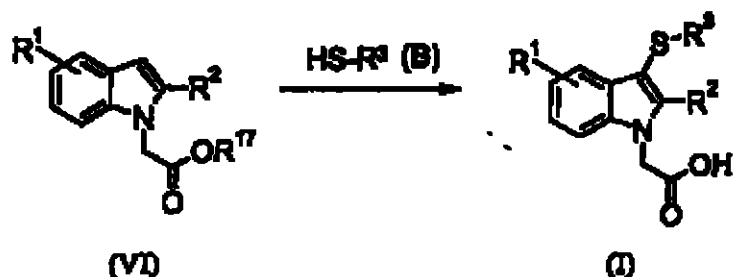


En la cual R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron en la formula (I).

Preferiblemente, la reacción se realiza en un solvente adecuado, como diclorometano o THF, usando un agente de cloración como cloruro de sulfonilo o *terc*-butil hipoclorito.¹

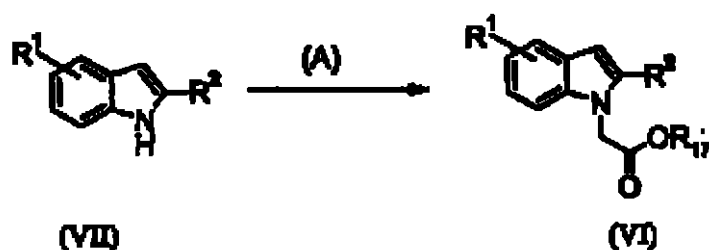
Los compuestos de formulas (III), (IV) y (V) están disponibles comercialmente, o se pueden preparar usando química estándar bien conocida en la técnica.

O, los compuestos de formula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de formula (VI). La reacción se realiza con un compuesto de formula (B) en presencia de un agente de halogenación, como yodo, en un solvente orgánico adecuado, como DMF.

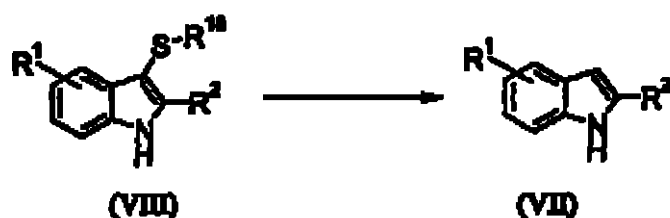


En la cual R^1 , R^2 , R^3 y R^{17} son como se definieron en las formulas (I) y (A), o derivados protegidos de estos. El compuesto de formula (I) se obtiene mediante hidrólisis usando condiciones estándar como se indicó anteriormente.

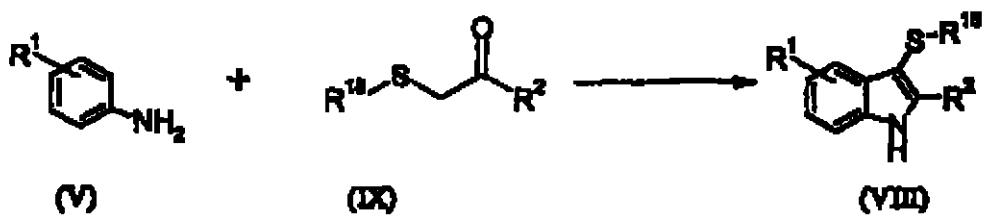
Los compuestos de formula (VI) se pueden preparar a partir de los compuestos de formula (VII) mediante la reacción con un compuesto de formula (A) como se indicó anteriormente.



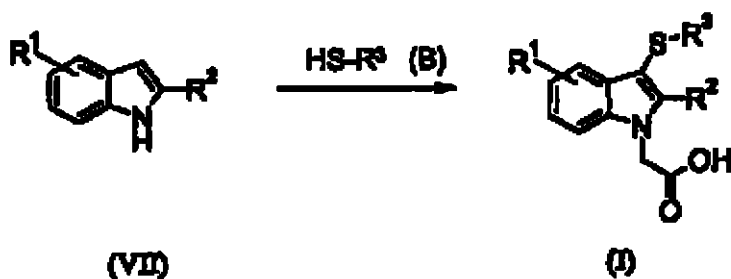
Algunos compuestos de formula (VII) están disponibles comercialmente, o se pueden preparar a partir de los compuestos de formula (XVIII), mediante la reacción con un compuesto de formula (B). La reacción se lleva a cabo en presencia de un tiol, preferiblemente ácido tiosalicílico en ácido trifluoroacético.



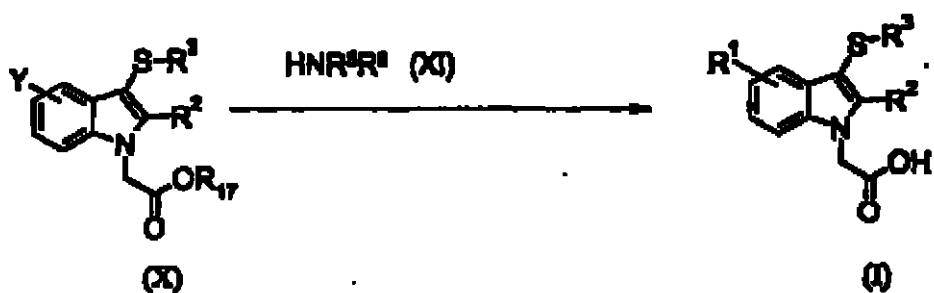
Los compuestos de formula (VIII) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (IV) con un compuesto (IX), como se describió anteriormente para la preparación de los compuestos de formula (II), en la cual R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron en la formula (II) o derivados protegidos de este. R^{18} es alquilo_{C1-6} (por ejemplo metilo), o equivalente a R^3 .



O, los compuestos de formula (VII) se pueden convertir en compuestos de formula (I) mediante la reacción con un compuesto de formula (B). La reacción se realiza en presencia de yodo, en un solvente orgánico adecuado como DMF. Algunas veces la reacción se realiza en presencia de una base como hidruro de sodio, después de un período de agitación, la mezcla de reacción es tratada con un compuesto de formula (A) y posteriormente hidrolizada. Alternativamente, se puede aislar un intermediario de formula (VIII) y luego reaccionar con un compuesto de formula (A) con posterior hidrólisis.



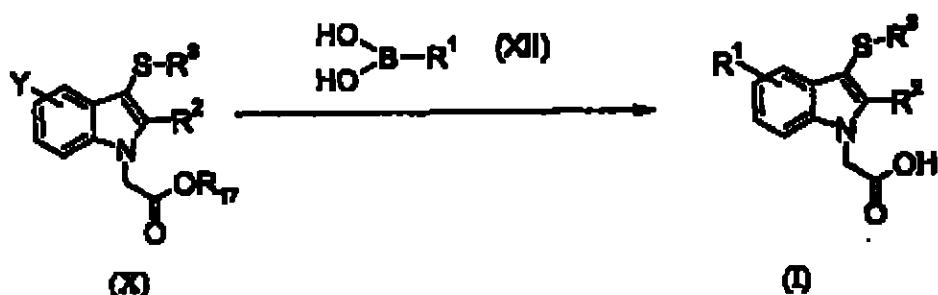
O, los compuestos de formula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de formula (X), mediante la reacción con compuestos de formula (XI).



En la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron en la formula (I), y R^{17} es como se definió en la formula (A), o derivados protegidos de este. Y es halógeno, preferiblemente bromo o yodo.

Preferiblemente, la reacción se realiza usando condiciones de reacción de Buchwald, usando catálisis con paladio. Más preferiblemente, el catalizador usado es $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con BINAP como un ligando. La reacción se realiza en tolueno, en presencia de una base, como butóxido terciario de sodio a 110°C . El grupo éster R^{17} es posteriormente hidrolizado como se indicó anteriormente.

O, los compuestos de formula (I) se pueden hacer a partir de compuestos de formula (X), mediante la reacción con un compuesto de formula (XII).



En la cual R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son como se definieron en la formula (I), y R^{17} es como se definió en la formula (A), o derivados protegidos de este. Y es halógeno, preferiblemente bromo o yodo.

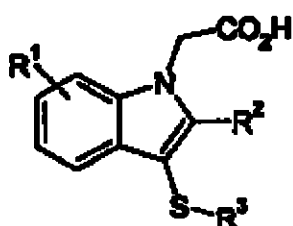
Preferiblemente, la reacción se realiza usando condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki, usando catálisis con paladio, el catalizador usado es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. La reacción se realiza en etanol y tolueno, en presencia de una base, como carbonato ácido de sodio a reflujo. El grupo éster R^{17} es posteriormente hidrolizado como se indicó anteriormente.

Los compuestos de formula (X) son preparados a partir de compuestos de formula (II) mediante la reacción con un compuesto de formula (A) como se indicó anteriormente.

Los compuestos de formula (XI) y (XII) están disponibles comercialmente, o pueden ser preparados mediante métodos bien conocidos en la técnica.

Se cree que ciertos compuestos de formula (II), (VI), (VIII) y (X) son novedosos y forman un aspecto adicional de la invención.

En un aspecto adicional, la invención provee un compuesto de formula (IA) que es una sub-clase de la formula (I):



(IA)

En la cual

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, halógeno, CN, amino, nitro, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , SO_2 alquilo C_{1-6} o $CONR^4R^5$, en donde R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

R^3 es fenilo o heteroarilo, estando cada uno de estos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , SO_2 alquilo C_1-C_6 , CN, amino o $CONR^4R^5$, en donde R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

y sales farmacéuticamente aceptables de este.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I), un profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, para uso en terapia.

Los compuestos de formula (I) tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor CRTh2, y se pueden usar en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de condiciones/enfermedades en humano y animales no humanos, que son agravadas o son causadas por producción excesiva o no regulada de PGD_2 y sus metabolitos. Ejemplos de dichas condiciones/enfermedades incluyen:

- (1) **(El tracto respiratorio)** enfermedades de vías aéreas obstructivas incluyendo: asma (como bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca y asma del polvo particularmente crónica o asma inveterada (e.g., asma tardía e hiperrespuesta de las vías aéreas));
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tales como COPD irreversible); bronquitis (incluyendo bronquitis eosinofílica); aguda, alérgica, rinitis atrópica o rinitis crónica (tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca), rinitis medicamentosa, rinitis membranosa (incluyendo cruposa, fibrinosa y rinitis pseudomembranosa), rinitis escrofulosa, rinitis alérgica perenne, rinitis estacional (incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora); poliposis nasal; sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; pulmón fibroide; neumonía intersticial idiopática; fibrosis quística; actividad antitusiva; tratamiento de tos crónica asociada con inflamación o inducida iatrogénica;
- (2) **(huesos y articulaciones)** artritis incluyendo reumática, infecciosa, autoinmune, seronegativa, espondiloartropatías (tales como espondilitis anquilosante, artritis soriática, y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;
- (3) **(piel y ojos)** soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, otras dermatitis, dermatitis seborréica, planus de Linchen, pénfigo, pénfigo ampollar, epidermólisis ampollar, urticaria, angiodermas, vasculítidas, eritemas, eosinofilias cutáneas, úlceras de piel crónicas, uveítis, úlcera areatacomeal y conjuntivitis vernal;
- (4) **(tracto gastrointestinal)** enfermedad de Coeliac, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino irritable; alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino (como migraña, rinitis y eccema);
- (5) **(Sistema nervioso central y periférico)** enfermedades neurodegenerativas y desordenes de demencia (como enfermedad

de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuro motoras, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades prion, encefalopatía de VIH (complejo de demencia de SIDA), enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia del cuerpo de Lewi y demencia vascular), polineuropatías (tales como síndrome de Guillain-Barré, poliradiculoneuropatía de desmielación inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal), plexopatías, desmielación CNS (como esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada/hemorrágica y panencefalitis esclerosa sub-aguda), desórdenes neuromusculares (como miastenia grave y síndrome de Lambert-Eaton), desórdenes espinales (como paraparesia espástica tropical y síndrome del hombre rígido), síndromes paraneoplásticos (como degeneración cerebelar y encefalomiелitis), trauma CNS, migraña y ataque.

- (6) (Otros tejidos y enfermedad sistémica) arterioesclerosis, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistémico, eritematoso; tiroiditis de Hashimoto, Diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, púrpura trombocitopenia idiopática; adhesiones post-operatorias, sepsis y daño isquémico/reperfusión en el corazón, cerebro, hepatitis miembros periféricos (alcohólica, esteatohepatitis y viral crónica), glomerulonefritis, deterioro renal, falla renal crónica y otros órganos.
- (7) (rechazo de aloinjerto) agudo o crónico, seguido de por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; injerto crónico versus enfermedad huésped;
- (8) Enfermedades asociadas con niveles elevados de PDG_2 o sus metabolitos.

Así, la presente invención provee un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió aquí anteriormente, para uso en terapia.

Preferiblemente, los compuestos de la invención se usan para tratar enfermedades en la cuales el receptor de quimioquina pertenece a la subfamilia del receptor CRTh2.

Las condiciones particulares que pueden ser tratadas con los compuestos de la invención son asma, rinitis y otras enfermedades con niveles elevados de PGD₂ o sus metabolitos. Se prefiere que los compuestos de la invención se usen para tratar asma.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como de definió aquí anteriormente, para la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como de definió aquí anteriormente, para la fabricación de un medicamento para uso en terapia en combinación con fármacos usados para tratar asma y rinitis (tales como esteroides inhalados y orales, agonistas de receptor β_2 inhalados y antagonistas de receptor leucotrieno orales).

Aún un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como de definió aquí anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones humanas en las cuales la modulación de la actividad del receptor CRTh2 es benéfica.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que hallan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" de deben interpretar consecuentemente.

La invención además aún provee un método para tratar enfermedades mediadas por PGD₂ o sus metabolitos, en donde la prostanoide liga a su receptor (especialmente CRTh2), que comprende la administración a un

46

paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de este, como se definió aquí anteriormente.

La invención también provee un método para tratar una enfermedad inflamatoria, especialmente soriasis, en un paciente que sufre, o en riesgo de dicha enfermedad, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió aquí anteriormente.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto usado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto usado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado.

El compuesto de formula (I), profármacos y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de este se puede usar por sí mismos, pero generalmente será administrado en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal/solvato de formula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99%p (porcentaje en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80%p, aún más preferiblemente de 0.10 a 70%p, e incluso más preferiblemente de 0.10 a 50%p, de ingrediente activo, todos los porcentajes en peso con base en la composición total.

La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se describió aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas tópicamente (e.g. al pulmón y/o vías aéreas o a la piel) en forma de soluciones, suspensiones, aerosoles heptafluoroalcano y formulaciones de polvo seco; o sistémicamente, e.g., por administración oral en forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones, o mediante administración subcutánea o por administración rectal en forma de supositorios, o transdérmicamente. Preferiblemente, el compuesto de la invención es administrado oralmente.

La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se describió aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Ahora la invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los cuales, a menos que se indique otra cosa:

(i) Los compuestos del título y subtítulo de los ejemplos y métodos fueron nombrados usando el programa de marcas/nombre ACD (versión 6.0) de Advanced Chemical Development Inc, Canadá;

(ii) A menos que se indique de otra forma, la HPLC preparativa de fase reversa se condujo usando una columna de sílica de fase reversa Symmetry, NovaPak o ExTerra;

(iii) La cromatografía flash de columna se refiere a la cromatografía de sílica de fase normal.

(iv) Los solventes fueron secados con MgSO_4 o Na_2SO_4 .

(v) Las evaporaciones se realizaron mediante evaporación rotatoria *in vacuo* y los procedimientos de trabajo fueron realizados después de remover los sólidos residuales tales como agentes de secado, mediante filtración;

(vi) A menos que se indique de otra forma, las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, esto es en el rango de 18-25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte como argón o nitrógeno;

(vii) Los rendimientos están dados solamente para ilustración y no necesariamente son el máximo obtenible;

(viii) Las estructuras de los productos finales de la formula (I) fueron confirmadas mediante técnicas de resonancia magnética nuclear (generalmente de protón) (NMR) y espectrales de masas; los valores de cambio químico de resonancia magnética de protón fueron medidos en la escala delta y las multiplicidades pico se muestran de la siguiente forma: s, singular; d, doblete; t, triplete, m, multiplote, br, ancho; q, cuarteto; quin, quinteto;

(ix) Los intermediarios no fueron generalmente caracterizados totalmente y la pureza se midió mediante cromatografía de capa delgada (TLC), cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC), espectrometría de masas (MS), infrarrojo (IR) o análisis de NMR;

(x) Espectros de masas (MS): generalmente solo se reportaron iones que indican la masa base cuando se dan, los datos de ¹H NMR están citados en forma de valores delta para protones de diagnóstico mayores, dados en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como estándar interno.

(xi) Se usan las siguientes abreviaturas:

EtOAc	Etilacetato
DMF	<i>N,N</i> -dimetil formamida
NMP	N-metilpirrolidina
THF	Tetrahidrofurano
RT	Temperatura ambiente
TFA	ácido Trifluoroacético

Ejemplo 1**ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético****i) etil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético**

Una solución agitada de 3[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol (300 mg) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml) se trató con hidruro de sodio (42 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral). Después de 10 minutos, la reacción se trató con bromoacetato de etilo (116 μ l) y se continuó la agitación por 24 horas. La reacción se vertió en agua destilada (200 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). Los extractos fueron secados (MgSO_4), evaporados *in vacuo*, y el residuo fu purificado mediante cromatografía flash de columna, eluyendo con acetato de etilo al 10% en iso-hexano. El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido amarillo (rendimiento 130 mg).

^1H NMR CDCl_3 : δ (1H, m), 7.17-7.03 (4H, m), 6.94 (2H, m), 4.85 (2H, s), 4.22 (2H, q), 2.46 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.26 (3H, t).

ii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético

Una solución del compuesto del paso (i) (120 mg) en etanol (5 ml) se trató con agua (5 ml) y solución de hidróxido de sodio 2.5N (1 ml). La suspensión resultante se agitó a 70°C por 1 h y el etanol fue removido *in vacuo*. El residuo acuoso fue acidificado con ácido clorhídrico 2N, y el precipitado fue filtrado y concentrado *in vacuo*, para dar el compuesto del título como un sólido color hueso (Rendimiento 102mg).

^1H NMR d_6 -DMSO: δ 13.12 (1H, br s), 7.41 (1H, d), 7.27 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.01-6.94 (3H, m), 5.08 (2H, s), 2.39 (3H, s), 2.34 (3H, s).

Pf 219-221°C

Los ejemplos 2-10 son ejemplos de compuestos de fórmula (I), y se prepararon mediante el siguiente método general:

A una solución de tiol arilo apropiada (1 g) en diclorometano (15 ml) se le agregó trietilamina (1 equivalente molar) seguido de 1-cloroacetona (1 equivalente molar). La reacción se agitó por 2 horas. La reacción se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó. A este producto se le agregó clorhidrato de 1-(4-metilfenil)hidracina (1 equivalente molar) y ácido acético (15 ml). La reacción se calentó a 70°C por 5 horas. La evaporación del solvente y la purificación mediante HPLC de fase reversa (con un sistema de eluyente gradiente (25% MeCN/NH₃(ac.) (0.1%) a 95% MeCN/NH₃(ac.) (0.1%)) produjo los siguientes compuestos intermediarios de la Tabla 1.

Intermediario	Nombre	MS: ES (-ve) (M-H)
(i)	3-[(2-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol	304
(ii)	3-[(3-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol	304
(iii)	3-[(2-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol	282
(iv)	3-[(3-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol	270
(v)	3-[(4-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol	280
(vi)	3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1	286
(vii)	3-[(2,5-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol	320
(viii)	3-[(4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol	270
(iv)	3-[(4-cloro-2-metilfenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol	300

Tabla 1

Estos compuestos intermediarios fueron luego N-alquilados y el éster fue hidrolizado en forma similar al ejemplo 1. Esto produjo los ejemplos 2-10 de la Tabla 2.

Ejemplo	Nombre	MS: ES (-ve) (M-H)
2	ácido 3-[(2-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	362
3	ácido 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	362
4	ácido 3-[(2-metoxifenil)tio]-2,5 dimetil-1H-indol-1-acético	340
5	ácido 3-[(3-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	328
6	ácido 3-[(4-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	338
7	ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	344
8	ácido 3-[(2,5-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	378
9	ácido 3-[(4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	328
10	ácido 3-[(4-cloro-2-metilfenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	358

Tabla 2

Ejemplo 11**ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-cloro-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético****i) 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-4-carbonitrilo**

Una solución agitada de 1[(4-clorofenil)tio]-acetona (6.14 g) en diclorometano seco (150 ml) a -78°C se trató con cloruro de sulfuro (2.25 ml). Después de 30 min, una solución preparada de *N,N,N',N'*-tetrametil-1,8-naftalendiamina (6.01 g) y 5-amino-2-cloro-benzonitrilo (3.89 g) en diclorometano seco (80 ml) se agregó por gotas durante 30 min. La mezcla se agitó por un adicional de 2 horas, después de lo cual se agregó trietilamina (4.26 ml), y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con agua, HCl 1N y salmuera. La fase orgánica fue secada (MgSO₄), evaporada *in vacuo*, y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash

de columna eluyendo con iso-hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del subtítulo (1 g).

^1H NMR CDCl_3 : δ 12.52 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 3.29 (s, 3H).

También se obtuvo el regioisómero 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-6-carbonitrilo (600 mg).

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.68 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.15 (2H, dt), 6.91 (2H, dt), 2.57 (3H, s).

ii) metil ester de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-ciano-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético

A una solución de hidruro de sodio (96.1 mg de dispersión al 60% en aceite mineral) en tetrahidrofurano seco (15ml) se le agregó 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-4-carbonitrilo (400 mg) en tetrahidrofurano seco (5 ml). Después de 30 min, la reacción se trató con bromoacetato de metilo (177 μl) y se continuó la agitación por 4 horas. El solvente fue removido *in vacuo*, el residuo fue redisoluto en acetato de etilo, lavado con agua, salmuera, fue secado (MgSO_4), evaporado *in vacuo* y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash de columna eluyendo con mezcla 1:1 de acetato de etilo e iso-hexano. El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido amarillo (360mg).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.37 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.18-7.13 (2H, m), 7.00-6.96 (2H, m), 4.92 (2H, s), 3.80 (3H, s), 2.55 (3H, s).

iii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-ciano-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético

El producto del paso ii) 0.1 g, se disolvió en THF (5 ml) y NaOH (200 μl , solución 1.25 M). Después de 3 horas se agregó NaOH adicional (200 μl , solución 1.25 M) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en agua. La solución se acidificó con HCl diluido. El

precipitado resultante fue filtrado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (86 mg).

^1H NMR DMSO: δ 7.99 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.38 (2H, dt), 7.3 (2H, dt), 6.98 (2H, dt), 5.25 (2H, s), 2.49 (3H, s).

MS: APCI + $[\text{M}+\text{H}]$ 390

Pf 237-238 °C.

Ejemplo 12

ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-6-ciano-2-metil-1H-indol-1-acético

i) metil éster de ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-6-ciano-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11, parte ii) usando el producto del ejemplo 11, parte i).

ii) ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-6-ciano-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11, parte iii) usando el producto de la parte i).

^1H NMR DMSO: δ 8.42 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.3 (2H, dt), 6.99 (2H, dt), 5.24 (2H, s), 2.46 (3H, s).

Ejemplo 13

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilsulfonil)-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-acético

i) 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilsulfonil)-7-metoxi-2-metil-1H-indol

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11, parte i), a partir de 3-amino-4-metoxifeniletíl sulfona.

^1H NMR CDCl_3 : δ 9.00 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.12 (2H, dd), 6.86 (2H, m), 6.73 (1H, d), 4.05 (3H, s), 3.46 (2H, q), 2.46 (3H, s) y 1.16 (3H, t).

ii) metil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilsulfonil)-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11 parte ii), a partir del producto del paso i).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.92 (1H, d), 7.13 (2H, dt), 6.85 (2H, dt), 6.73 (1H, d), 5.27 (2H, s), 3.98 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.48 (2H, q), 2.38 (3H, s) y 1.18 (3H, t).

iii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilsulfonil)-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11 parte iii), a partir del producto del paso ii).

¹H NMR DMSO: δ 7.72 (1H, d), 7.24 (2H, m), 6.96 (1H, d), 6.86 (2H, dt), 5.29 (2H, s), 5.27 (2H, s), 3.97 (3H, s), 3.41 (2H, q), 2.34 (3H, s) y 1.01 (3H, t).

Ejemplo 14

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[(dietilamino)sulfonil]-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-acético

i) 3-[(4-clorofenil)tio]-N,N-dietil-7-metoxi-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11, parte i), a partir de 3-amino-N,N-dietil-4-metoxi-bencenosulfonamida.

¹H NMR CDCl₃: δ 7.80 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.08 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.66 (1H, d), 4.04 (3H, s), 3.25 (4H, q), 3.79 (3H, s), 2.43 (3H, s) y 0.98 (6H, t).

ii) metil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[(dietilamino)sulfonil]-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11, parte ii), a partir del producto del paso i), usado directamente sin ninguna purificación adicional.

iii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[(dietilamino)sulfonil]-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11, parte iii), a partir del producto del paso ii).

Pf. 247-249°C

¹H NMR DMSO: δ 7.52 (1H, d), 7.18 (2H, dt), 6.85-6.79 (3H, m), 5.13 (2H, s), 3.94 (3H, s), 3.14 (4H, q), 2.29 (3H, s) y 0.88 (6H, t).

Ejemplo 15

ácido 4-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

i) 4-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol

A una suspensión de clorhidrato de (3-clorofenil)-hidrazina (2 g) en ácido acético (30 ml) se le agregó 1-[(4-clorofenil)tio]-acetona (2.24 g), acetonitrilo (20 ml) y agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo fue suspendido en EtOAc, lavado con solución de hidrógeno carbonato de sodio, salmuera, secado (MgSO₄) y concentrado *in vacuo*. El residuo fue disuelto en ácido acético (20 ml) y calentado a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua, basificada usando NaOH, y los orgánicos fueron extraídos en EtOAc. El EtOAc fue lavado con salmuera, secado (MgSO₄) y concentrado *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía flash de columna (10% EtOAc/hexano como eluyente) produjo el compuesto del subtítulo (0.816 g).

¹H NMR CDCl₃: δ 8.38 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 4H), 6.96 (dt, 2H), 2.52 (s, 3H).

ii) metil éster de ácido 4-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

A una solución del producto de la parte (i) (0.2 g) en THF (5 ml) se le agregó solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio 1.0 M en THF (0.65 ml). La

mezcla se agitó por 30 minutos antes de agregar bromoacetato de metilo (62 μ l), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó un adicional de 0.3 ml de solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio 1.0 M en THF, y se agregaron 30 μ l de bromoacetato de metilo a la mezcla, y se agitó por 3 horas adicionales. Luego la mezcla fue purificada mediante cromatografía flash de columna (14% EtOAc/hexano como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (0.21 g).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.17-7.11 (m, 5H), 6.95 (dt, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

iii) ácido 4-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

A una solución del producto de la parte (ii) (0.11 g) en THF (5 ml) se le agregó una solución de NaOH(ac.) 1.25 M (0.25 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo fue disuelto/suspendido en EtOAc, lavado con salmuera, secado sobre MgSO_4 y concentrado *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante extracción de fase sólida usando NH_2 sorbente (2 g), eluyendo con acetonitrilo, seguido de ácido trifluoroacético 10%/acetonitrilo para dar el compuesto del título (0.06 g).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.54 (dd, 1H), 7.27 (dt, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.95 (dt, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

MS: APCI-[M-H] 364

Pf 184-187°C.

Ejemplo 16

ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

i) 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (i), usando clorhidrato de (4-clorofenil)-hidrazina. El producto se purificó usando cromatografía flash de columna (20% EtOAc/hexano como eluyente).

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.31 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).

ii) metil éster de ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (ii), usando el producto de la parte (i).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.52 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.97-6.89 (m, 2H), 4.80 (d, 2H), 3.79 (d, 3H), 2.47 (d, 3H).

iii) ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

A una solución del producto de la parte (ii) (0.11 g) en THF (5 ml) se le agregó una solución de NaOH(ac.) 1.25 M. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo fue disuelto/suspendido en agua. El pH se ajustó a 2 usando HCl(ac.) diluido, y el sólido que se precipitó se aisló mediante filtración, y se concentró al vacío a 40°C para dar el compuesto del título.

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.60 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.19 (dd, 1H), 6.98 (dt, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

MS: APCI – [M-H] 364

Pf descompuesto > 211°C.

Ejemplo 17

ácido 6-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

i) 6-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (i).

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.27 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 2.50 (s, 3H).

ii) metil éster de ácido 6-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (ii), usando el producto de la parte (i).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.43 (d, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 3H), 6.92 (dd, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.80 (d, 3H), 2.46 (d, 3H).

iii) ácido 6-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16, parte (iii), usando el producto de la parte (ii).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.71 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26 (dt, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.96 (dt, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

MS: APCI – [M-H] 364

Pf descompuesto > 189°C.

Ejemplo 18**ácido 7-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético****i) 7-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (i), usando clorhidrato de (2-clorofenil)-hidrazina. El producto fue purificado usando cromatografía flash de columna (14% EtOAc/hexano como eluyente).

¹H NMR CDCl₃: δ 8.48 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

ii) metil éster de ácido 7-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (ii), usando el producto de la parte (i).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.44 (d, 1H), 7.18-7.09 (m, 3H), 7.03 (td, 1H), 6.92 (dd, 2H), 5.37 (2H, d), 3.81 (3H, d), 2.46 (3H, d).

iii) ácido 7-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16, parte (iii), usando el producto de la parte (ii).

¹H NMR DMSO: δ 7.35 (dd, 1H), 7.28 (dt, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.98 (dt, 2H), 5.36 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

MS: ACPI-[M-H] 364

Pf descompone 207 °C.

Ejemplo 19

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético

i) 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11, parte (i), a partir de clorhidrato de 4-metilsulfonil-anilina.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.78 (1H, s), 8.16 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.13 (2H, dt), 6.92 (2H, dt), 3.06 (3H, s), 2.55 (3H, s).

ii) metil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11, paso ii), a partir del producto del paso i).

¹H NMR CDCl₃: δ 8.20 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.38 (1H, d), 7.14 (1H, dd), 6.92 (2H, dd), 4.96 (2H, s), 3.79 (3H, d), 2.52 (3H, s).

iii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético

El producto de la parte ii) (190 mg) se trató con metanol (10 ml), LiOH (18.9 mg) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó por 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 44 mg.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.19 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.39 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 6.91 (2H, dd), 4.98 (2H, s), 3.04 (3H, s), 2.53 (3H, s).

Pf. 185-187°C.

Ejemplo 20

ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metilsulfonil)fenil]tio]-1H-indol-1-acético

i) 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-(metilsulfonil)-1H-indol y 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 19, parte i), a partir de clorhidrato de 3-(metilsulfonil)anilina para dar una mezcla de 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indol y 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-(metilsulfonil)-1H-indol. Estos fueron purificados mediante cromatografía flash de columna con 50% EtOAc/Hexano como eluyente. Este produjo el compuesto del título:

¹H NMR DMSO: δ 7.77 (2H, ddd), 7.33 (2H, t), 7.24 (2H, dt), 6.87 (2H, dt), 3.32 (3H, s), 2.40 (3H, s).

Adicionalmente, se aisló también el 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indol. Este isómero se usó en el ejemplo 2, paso i.

¹H NMR DMSO: δ 12.30 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.50-7.59 (2H, m), 7.27 (2H, dd), 6.95-7. (2H, m), 3.19 (3H, s), 2.52 (3H, s).

ii) ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metilsulfonil)fenil]tio-1H-indol-1-acético

Al producto del Ejemplo 21, paso i) (0.28 g) disuelto en THF (5 ml) se le agregó NaH (63 mg, dispersión al 60% en aceite), y la reacción se dejó agitar por 10 minutos. Se agregó bromoacetato de etilo (0.13 ml) y la reacción se dejó agitar por 10 minutos. Se adicionaron EtOH (2 ml) y NaOH (2 ml, 10% acuoso) y la reacción se dejó agitar por 30 minutos. El filtrado del EtOH seguido de la adición de HCl (1M) produjo un precipitado blanco. Este fue filtrado y lavado con dietil éter para dar el producto del título como un sólido (0.351 g).

¹H NMR DMSO: δ 13.33 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.81 (1H, dd), 7.40 (1H, t), 7.24 (2H, dt), 6.89 (2H, dt), 5.29 (2H, s), 3.32 (3H, s), 2.39 (3H, s).

MS: APCI+ [M+DMSO] 488.

Ejemplo 21**ácido 2-metil-3-[(4-metilfenil)tio]-6-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético****i) etil éster de ácido 2-metil-3-[(4-metilfenil)tio]-6-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético**

A una solución agitada de hidruro de sodio (45 mg de dispersión al 60% en aceite mineral) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se le agregó 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indol (160 mg) (el producto del Ejemplo 20, paso i). Después de 30 minutos, la reacción se trató con bromoacetato de etilo (78 µl) y se continuó la agitación por 1 hora. La reacción fue neutralizada con etanol, el solvente fue removido *in vacuo*, el residuo fue redissuelto en acetato de etilo, lavado con agua, secado (MgSO₄), y evaporado *in vacuo*, y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash de columna eluyendo con mezcla de 30% acetato de etilo e iso-hexano. El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido blanco (180 mg).

MS: ES+[M+H] 438.

ii) ácido 2-metil-3-[(4-metilfenil)tio]-6-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético

El producto del paso ii) (180 mg) se disolvió en etanol (5 ml) y se agregó NaOH (1 ml de una solución al 10%). Después de 1 hora la mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo se disolvió en agua. La solución se acidificó con HCl acuoso (1M) y se extrajo con etilacetato, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó *in vacuo*. El producto fue purificado usando resina de NH₂ (0.5 g), se cargó con MeCN y se liberó con 5% ácido acético/MeCN, para dar 30 mg del producto como un sólido blanco.

¹H NMR DMSO: δ 8.11 (1H, s), 7.50-7.62 (2H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 6.98 (2H, dd), 4.96 (2H, s), 3.21 (3H, s), 2.48 (3H, s).

MS: ACPI+ [M+DMSO] 488.

Ejemplo 22

ácido 4-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

i) 4-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (i), usando clorhidrato de (3-bromofenil)-hidrazina. El producto fue purificado usando cromatografía flash de columna (10% EtOAc/hexano como eluyente).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.31 (1H, s), 7.30 (2H, d), 7.13 (2H, dt), 7.02 (1H, t), 6.94 (2H, dt), 2.52 (3H, s).

ii) 1,1-dimetiletil éster de ácido 4-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11, parte (ii), usando el producto de la parte (i) y *t*-butilbromoacetato. El producto fue purificado usando cromatografía flash de columna (10% EtOAc/hexano como eluyente).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.31 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.94-6.91 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

iii) ácido 4-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

A una solución de producto de la parte (ii) (0.09 g) en diclorometano (2 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (0.1 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido que se había precipitado fue aislado mediante filtración, lavado con hexano y secado durante la noche al vacío a 40°C para dar el compuesto del título (0.025 g).

^1H NMR (DMSO) δ 7.59 (dd, 1H), 7.29-7.25 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 6.94 (dt, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

MS: ACPI+ [M+H] 411.

Pf descompone >213 °C.

Ejemplo 23

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[4-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1-piperazinil]-2-metil-1H-indol-1-acético

A un frasco seco se le cargó el producto del ejemplo 22, parte ii) (1g), N-terc-butoxicarbonilpiperazina (0.48 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil binap (10 mg) y tolueno (5 ml). La reacción se calentó a 110°C por 1 hora y luego se dejó enfriar. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo*. El residuo fue purificado usando cromatografía flash de columna (eluyente 25% EtOAc/hexano, luego 50% EtOAc/hexano/1% ácido acético). La purificación adicional usando HPLC preparativa de fase reversa (eluyente MeCN/ $\text{NH}_3(\text{ac.})$) produjo el compuesto del título (0.021 g).

^1H NMR (DMSO) δ 7.22 (dt, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.93 (dt, 2H), 6.66 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.33 (s, 4H), 2.79 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

MS: ACPI+ [M+H] 516

Pf 173 °C.

Ejemplo 24**ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-(1-piperazinil)-1H-indol-1-acético****i) 1,1-dimetiletil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[4-(1,1-dimiletioxi)carbonil]-1-piperazinil-2-metil-1H-indol-1-acético**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 23. El producto fue purificado mediante cromatografía flash de columna (eluyente 25% EtOAc/hexano).

¹H NMR (DMSO) 90°C δ 7.21-7.15 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.26 (s, 4H), 2.81 (t, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.40 (s, 18H).

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

A una solución del producto de la parte (i) (0.34 g) en diclorometano (5 ml) se le agregó HCl 4M en dioxano (1.3 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido que se había precipitado fue aislado mediante filtración, suspendido en diclorometano (20ml) y se agregó ácido trifluoroacético (6 ml), y la reacción se agitó por 18 horas adicionales. La mezcla fue concentrada *in vacuo* y el residuo fue triturado con éter para dar un sólido. El sólido fue secado durante la noche a 40°C al vacío, para dar el compuesto del título (0.2 g).

¹H NMR (DMSO) 90°C δ 7.28-7.20 (m, 3H), 7.12 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.08 (d, 4H), 3.00 (d, 4H), 2.42 (s, 3H).

MS: APCI-[M+H] 414

Pf descompone >249°C.

Ejemplo 25**ácido 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético****i) 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (i), usando clorhidrato de (4-bromofenil)-hidrazina. El producto fue

purificado mediante cromatografía flash de columna (eluyente 10% EtOAc/hexano).

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.31 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.93 (dt, 2H), 2.51 (s, 3H).

MS: APCI+ $[\text{M}+\text{H}]$ 352

ii) 1,1-dimetiletil éster de ácido 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11, parte (ii), usando el producto de la parte (i) y t-butilbromoacetato. El producto fue purificado mediante cromatografía flash de columna (10% EtOAc/hexano como eluyente).

^1H NMR (DMSO): δ 7.54 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

La adición de etanol al residuo después de la evaporación produjo el sub-producto etil éster de ácido 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético, también obtenido después de la cromatografía.

^1H NMR (DMSO): δ 7.56 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 6.97 (dd, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

iii) sal sódica de ácido 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

A una solución del sub-producto de la parte (ii) (0.2 g) en etanol (10 ml) se le agregó una solución 1M de NaOH (ac.) (0.5 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo*, y el residuo fue recristalizado de agua en ebullición. El sólido fue aislado mediante filtración, se secó durante la noche a 40°C al vacío para dar el compuesto del título (0.13 g).

^1H NMR (DMSO): δ 7.39 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 6.97 (dt, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 26**ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-fenil-1H-indol-1-acético****i) etil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-fenil-1H-indol-1-acético**

A una solución del producto del ejemplo 25, parte (ii) (0.5 g) en etanol (0.8 ml) y tolueno (3 ml) se le agregó solución de carbonato de sodio 2M en agua (1.4 ml), ácido fenilborónico (0.131 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.2 g). La reacción se calentó a reflujo por 2 horas, se enfrió y se concentró *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash de columna para dar el compuesto del subtítulo (0.4 g). Este se usó en el paso (ii) sin caracterización adicional.

ii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-fenil-1H-indol-1-acético

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 26, parte (iii). La purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa produjo el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO): δ 7.61-7.53 (4H, m), 7.46-38 (3H, m), 7.31-7.22 (3H, m), 7.01 (2H, dd), 4.91 (2H, s), 2.42 (3H, s).

MS: APCI-[M-H] 406

Ejemplo 27**ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-ciano-2-metil-1H-indol-1-acético****i) 3-[(4-clorofenil)tio]-5-ciano-2-metil-1H-indol**

A una solución agitada de 4-aminobenzonitrilo (5 g) en diclorometano (150 ml) enfriada a -70°C se le agregó t-butil hipoclorito (4.6 g) por gotas durante 5 minutos. La reacción se agitó por 10 minutos antes de agregar 1-[4-clorofenil]tio]-2-propanona (8.49 g) como una solución en diclorometano (20 ml). Después de 1 hora, se agregó trietilamina (5.9 ml) y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con

diclorometano, se lavó con HCl (ac.), salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró al vacío para dar un sólido café. La purificación mediante recristalización de metanol produjo el compuesto del subtítulo (7.5 g).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.61 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.93 (dd, 2H), 2.56 (s, 3H).

ii) etil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-ciano-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11, parte (ii) usando el producto de la parte (i). Se usó sin caracterización adicional en la parte (iii)

iii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-ciano-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16, parte (iii) usando el producto de la parte (ii).

^1H NMR (DMSO): δ 13.34 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.29 (dt, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

MS: APCI-[M-H] 355

Ejemplo 28

Sal de amonio de ácido 3-[(4-cianofenil)tio]-2,5-dimetil 1H-indol-1-acético

i) ácido (2,5-dimetil-1H-indol-1-il)acético

Se agregó hidruro de sodio/aceite 60% (0.64 g) a una solución de 2,5-dimetil-1H-indol (2.0 g) en DMF (15 ml). Después de 15 min se agregó bromoacetato de etilo (2.7 ml) rápidamente, y la reacción se agitó por 20 min. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético acuoso al 1% (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (20 ml). Los extractos fueron secados (MgSO_4), filtrados y evaporados *in vacuo* para producir un sólido café. El sólido fue disuelto en EtOH (20 ml) y se agregó hidróxido de sodio acuoso (1M, 10 ml). Después

de 1 hr la solución se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso (1M, ~10 ml), y luego se evaporó *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash de columna (gradiente 1-10% metanol en diclorometano). El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido rojo/café (1.3 g).

MS (APCI+) 204 [M+H]⁺

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.22-7.17 (2H, m), 6.85 (1H, d), 6.11 (1H, s), 4.87 (2H, s), 2.34 (3H, s), 2.30 (3H, s).

ii) sal de amonio de ácido {3-[(4-cianofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-il}acético

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 4-cianobencenotiol (0.27 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.25 g).

MS: APCI- [M-NH₄]⁺ 334

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.62 (2H, d), 7.35 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.08 (2H, d), 6.97 (1H, d), 4.80 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.32 (3H, s).

Ejemplo 29

ácido 3-[(3-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 3-metoxibencenotiol (0.25 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.22 g).

MS: APCI- [M-H]⁺ 340

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.40 (1H, d), 7.16 (1H, s), 7.11 (1H, t), 6.98 (1H, d), 6.63 (1H, d), 6.55 (1H, d), 6.45 (1H, s), 5.08 (2H, s), 3.61 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.34 (3H, s).

Ejemplo 30

Sal de amonio de ácido 3-[(4-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 4-metoxibencenotiol (0.25 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.27 g).

MS: APCI- $[\text{M}-\text{H}]^-$ 340

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, s), 6.95 (2H, d), 6.90 (1H, d), 6.78 (2H, d), 4.60 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.38 (3H, s) y 2.33 (3H, s).

Ejemplo 31

Sal de amonio de ácido 3-[(3-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.44 g) a una solución de 2-etilbencenotiol (0.32 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.18 g).

MS: APCI) $[\text{M}-\text{NH}_4)-\text{H}]^-$ 338

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.26 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.01-6.85 (3H, m), 6.48 (1H, d), 4.57 (2H, s), 2.83 (2H, q), 2.34 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.31 (3H, t).

Ejemplo 32**ácido 2,5-dimetil-3-[(2-metilfenil)tio]-1H-indol-1-acético**

Se agregó yodo (0.29 g) a una solución de 2-metilbencenotiol (0.16 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.16 g).

MS: APCI- [M-H]⁺ 324

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.07 (1H, s), 6.97-6.86 (3H, m), 6.47 (1H, d), 4.49 (2H, s), 2.42 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.31 (3H, s).

Ejemplo 33**Sal sódica de ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético**

Se agregó yodo (0.29 g) a una solución de 3-clorobencenotiol (0.175 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en EtOH (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* para producir el producto como un aceite incoloro. Luego el aceite fue disuelto en metanol (10 ml), se trató con hidróxido de sodio acuoso (1M, 0.52 ml) y se evaporó *in vacuo* para producir la sal sódica como un sólido blanco (0.19 g).

MS: APCI- [(M-Na)-H]⁺ 344

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.28-7.15 (2H, m), 7.13-7.06 (2H, m), 6.97-6.88 (3H, m), 4.42 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.33 (3H, s).

Ejemplo 34**Sal sódica de ácido 3-[(2-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético**

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 2-fluorobencenotiol (0.26 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* para producir el producto como un aceite incoloro.

Luego el aceite fue disuelto en MeOH (10 ml), se trató con hidróxido de sodio acuoso (1M, 0.52 ml) y se evaporó *in vacuo* para producir la sal sódica como un sólido blanco (0.08 g).

MS: APCI- [(M-Na)-H]⁺ 328

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.24 (1H, d), 7.18 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.09 (1H, m), 6.91 (1H, d), 6.56 (1H, m), 4.42 (2H, s), 2.33 (3H, s).

Ejemplo 35

ácido 3-[(2,6-diclorofenil)tiol]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 2,6-diclorobencenotiol (0.36 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.22 g).

MS: APCI- [M-H]⁺ 378

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.49 (2H, d), 7.29 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.13 (1H, s), 6.88 (1H, d), 4.81 (2H, s), 2.44 (3H, s), 2.29 (3H, s).

Ejemplo 36

Sal de amonio de ácido 3-(1H-imidazol-2-iltio)-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 1H-imidazol-2-tiol (0.20 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.23 g).

MS: APCI- [M-H]⁺ 300

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.15 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.21 (2H, s), 6.90 (1H, d), 4.51 (2H, s), 2.40 (3H, s), 2.35 (3H, s).

Ejemplo 37**ácido 2,5-dimetil-3-[(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)-1H-indol-1-acético]**

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-tiol (0.20 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.24 g).

MS: APCI- [M-H]⁺ 301

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.15 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.20 (1H, s), 6.90 (1H, d), 4.49 (2H, s), 2.40 (3H, s), 2.35 (3H, s).

Ejemplo 38**ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-1H-indol-1-acético]**

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (0.20 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.21 g).

MS: APCI- [M-H]⁺ 315

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.44 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.19 (1H, d), 6.90 (1H, d), 4.46 (2H, s), 3.52 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.35 (3H, s).

Ejemplo 39**ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-2-oxazolil)tio]-1H-indol-1-acético]**

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 4-metil-2-oxazoltiol (0.23 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un

sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.23 g).

MS: APCI- [M-H]⁺ 315

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.69 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.22 (1H, s), 6.95 (1H, d), 4.78 (2H, s), 2.42 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.99 (3H, s).

Ejemplo 40

ácido 2,5-dimetil-3-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tiol]-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 1-metil-1H-imidazol-2-tiol (0.23 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.21 g).

MS: APCI- [M-H]⁺ 314

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.37 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.15 (1H, s), 6.93 (1H, d), 6.84 (1H, s), 4.97 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.36 (3H, s).

Ejemplo 41

Sal de amonio de ácido 2,5-dimetil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]tiol]-1H-Indol-1-acético

i) 4-(metilsulfonil)-bencenotiol

Se disolvieron 1-fluoro-4-(metilsulfonil)-benceno (1.74 g) y hidrato hidrosulfito de sodio (0.67 g) en DMF (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente por 24 horas. La reacción se enfrió rápidamente con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 2M (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados fueron luego lavados con agua (2 x 25 ml) y salmuera (20 ML). La solución orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y evaporada *in vacuo* para producir el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (1.8 g).

MS: ESI+: [M+H] 188

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.99 (2H, d), 7.27 (2H, d), 3.05 (3H, s).

ii) sal de amonio de ácido 2,5-dimetil-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]tio]-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución del producto del ejemplo 41, paso i) (0.565 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido que fue filtrado y secado para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.25 g).

MS: APCI- [M-H] 388

^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$: δ 7.69 (2H, d), 7.31 (1H, d), 7.15 (2H, d), 7.11 (1H, s), 6.95 (1H, d), 4.62 (2H, s), 3.13 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.33 (3H, s).

Ejemplo 42

Sal hemi-amonio de ácido 2,5-dimetil-3-(8-quinolinil)tio]-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.25 g) a una solución de 8-quinolintiol (0.16 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.1 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido que fue filtrado y secado para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.08 g).

MS: APCI- [M-H] 361

^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$: δ 8.97 (1H, s), 8.37 (1H, d), 7.62 (2H, m), 7.32 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.08 (1H, s), 6.94 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.69 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.30 (3H, s).

Ejemplo 43

ácido 3-[[4-clorofenil]tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético

i) 7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-3-metiltio-1H-indol

Una solución agitada de 2-cloro-4-fluoro-5-metilanilina (1.65 g) en cloruro de metileno (100 ml) bajo nitrógeno se trató a -65°C con una solución de *t*-butil hipoclorito (1.13 g) en cloruro de metileno (5 ml), se agitó a -65°C por 10 min, se trató a -65°C con una solución de metiltioacetona (1.080 g) en cloruro de metileno (5 ml), se agitó a -65°C por 1 hora, se trató a -65°C con trietilamina (1.05 g) y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La solución fue lavada, secada (MgSO₄) y evaporada. El residuo fue purificado mediante cromatografía de silica usando 25% acetona en isohexano como eluyente, para producir el compuesto del título (1.7 g).

MS: APCI- [M-H] 242

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.67 (1H, s), 7.07 (1H, d), 2.71 (3H, d), 2.48 (3H, s), 2.19 (3H, s).

ii) 7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol

Una solución del producto de la parte i) (1.13 g) y ácido tiosalicílico (1.43 g) en ácido trifluoroacético (50 ml) se agitó a 60°C por 2 horas y se evaporó. El residuo fue extraído en cloruro de metileno, lavado con solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, seguido por agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna usando 10% de acetato de etilo en isohexano como eluyente, para dar el compuesto del título (0.82 g).

MS: ESI 197 [M+H]

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.25 (1H, s), 6.97 (1H, d), 6.28 (1H, q), 2.40 (3H, d), 2.30 (3H, d).

iii) 5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol

Una suspensión agitada de paladio sobre carbón al 10% (200 mg) en etanol (50 ml) se trató con una solución de formato de amonio (2.3 g) en agua (2 ml), se agitó por 1 min, se trató con una solución del producto de la parte ii) (721 mg) en etanol (10 ml), se agitó por 2 días, se trató con más paladio

72

sobre carbón al 10% (500 mg), se agitó a 40°C por 2 horas y se filtró. Los sólidos fueron lavados con etanol y los filtrados combinados fueron evaporados. El residuo fue extraído en éter, lavado (MgSO₄) y evaporado para dar el compuesto del título.

MS: ESI+ [M+H] 163

¹H NMR CDCl₃: δ 7.82 (1H, s), 7.04-7.01 (1H, m), 6.82 (1H, dd), 6.21-6.21 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.40-2.40 (3H, m).

iv) metil 5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-ilacetate

Una suspensión agitada del producto del paso iii) (2 g) y carbonato de cesio (4.8 g) en acetona (100 ml) se trató con bromoacetato de metilo (4.22 g), se calentó a reflujo durante la noche, se trató con más carbonato de cesio (2.4 g) y bromoacetato de metilo (1.3 ml), se calentó a reflujo por 2 horas y se evaporó. El residuo fue extraído en acetato de etilo, se lavó con salmuera (x 3), se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo fue purificado mediante cromatografía de silica usando acetona 20% en isohexano como eluyente, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2.57 g).

MS: APCI- [M-H] 253

P.E. 176°C.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 6.92-6.83 (2H, m), 6.30 (1H, s), 4.76 (2H, s), 3.75 (3H, s), 2.40-2.39 (6H, m).

v) ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il-acético

Una solución agitada del producto del paso iv) (2.51 g) en THF (50 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio (894 mg) en agua (10 ml), se agitó durante la noche y se concentró para remover la mayoría del THF. El residuo fue acidificado con ácido clorhídrico 1N y fue extraído con cloruro de metileno. El extracto lavado y secado (MgSO₄) fue evaporado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2.33 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.98 (1H, s), 7.16 (1H, dd), 6.83 (1H, dd), 6.27 (1H, s), 4.92 (2H, s), 2.32-2.32 (6H, m)

73

MS: APCI- [M-H] 220

vi) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético

Una solución agitada del producto del paso v) (221 mg) y yodo (508 mg) en DMF (2 ml) se trató con una solución de 4-clorotiofenol (288 mg) y se agitó durante la noche. La solución fue purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa para dar el compuesto del título (50 mg).

MS: APCI-[M-H] 362

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.30-7.25 (3H, m), 6.97-6.89 (3H, m), 4.74 (2H, s), 2.44 (3H, d), 2.36 (3H, s).

Ejemplo 44

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético

El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 49, paso v) (221 mg), yodo (508 mg) y 4-tiobenzonitrilo (270 mg) mediante el método del ejemplo 49), paso vi).

MS: APCI-[M-H] 353

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.68-7.63 (2H, m), 7.33-7.29 (1H, m), 7.12-7.08 (2H, m), 6.98-6.92 (1H, m), 4.78 (2H, s), 2.40 (3H, d), 2.35 (3H, s).

Ejemplo 45

ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético

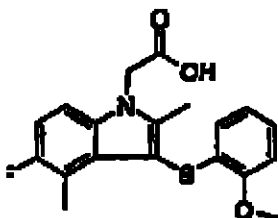
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 49, paso v) (221 mg), yodo (508 mg) y 2-clorotiofenol (289 mg) mediante el método del ejemplo 49), paso vi).

MS: APCI-[M-H] 362

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.45-7.42 (1H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 7.13-7.06 (2H, m), 6.94-6.87 (1H, m), 6.53-6.50 (1H, m), 4.53 (2H, s), 2.39 (3H, d), 2.33 (3H, s).

Ejemplo 46

ácido 5-fluoro-3-[(2-metoxifenil)tio]-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético



El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 49, paso v) (221 mg), yodo (508 mg) y 2-metoxitiofenol (280 mg) mediante el método del ejemplo 49), paso vi).

MS: APCI-[M-H] 358

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.39-7.34 (1H, m), 7.08-6.93 (3H, m), 6.74-6.69 (1H, m), 6.33 (1H, dd), 5.09 (2H, s), 3.89 (3H, s), 2.40 (3H, d), 2.34 (3H, s).

Ejemplo 47

ácido 5-fluoro-3-[(2-etilfenil)tio]-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético

El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 49, paso v) (221 mg), yodo (508 mg) y 2-etiltiofenol (276 mg) mediante el método del ejemplo 49), paso vi).

MS: APCI-[M-H] 356

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.28-7.23 (1H, m), 7.18 (1H, dd), 7.03-6.87 (3H, m), 6.47 (1H, dd), 4.71 (2H, s), 2.80 (2H, q), 2.40 (3H, d), 2.35 (3H, s), 1.29 (3H, t),

Ejemplo 48

ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[(2-(1-metiletil)fenil)tio]-1H-indol-1-acético

El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 49, paso v) (221 mg), yodo (508 mg) y 2-isopropiltiofenol (304 mg) mediante el método del ejemplo 49), paso vi).

MS: APCI-[M-H] 370

73

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.29-7.25 (2H, m), 7.03 (1H, td), 6.95-6.88 (2H, m), 6.47 (1H, dd), 4.78 (2H, s), 3.44 (1H, quinteto), 2.40 (3H, d), 2.35 (3H, s), 1.30 (6H, d).

Ejemplo 49

ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[(2-(trifluorometil)fenil)tio]-1H-indol-1-acético

El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 49, paso v) (221 mg), yodo (508 mg) y 2-trifluorometiltiofenol (356 mg) mediante el método del ejemplo 49), paso vi).

MS: APCI-[M-H] 396

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.70 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.27-7.23 (2H, m), 6.91 (1H, t), 6.76 (1H, d), 4.57 (2H, s), 2.38 (3H, d) y 2.35 (3H, s).

Ejemplo 50

ácido 2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-3-[(4-fenil-2-tiazolil)tio]-1H-indol-1-acético

i) 2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-3-(metilito)-1H-indol

El compuesto del título se hizo mediante el método del ejemplo 43, paso i), usando 4-metil-3-(metilsulfonil)-bencenamina.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.94 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.01 (1H, d), 3.51 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.19 (3H, d).

b) 2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1H-indol

Una solución del producto de la parte a) (1.00 g) y ácido tiosalicílico (1.15 g) en ácido trifluoroacético (20 ml) se agitó a 60°C por 2 horas, y luego se concentró *in vacuo*. El residuo fue extraído en cloruro de metileno, se lavó con solución de hidróxido de sodio acuoso 1N seguido de agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del título (0.47 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.36 (1H, s), 7.46 (1H, d), 6.99 (1H, d), 6.64 (1H, d), 3.33 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.66 (3H, s).

c) ácido 2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-3-[(4-fenil-2-tiazolil)tio]-1H-indol-1-acético

Una solución agitada del producto del paso b) (200 mg) y yodo (210 mg) en DMF (2 ml) se trató con 2-tiazotiol, 4-fenil- (300 mg) y se agitó por 1 hora. La solución se trató con hidruro de sodio al 60% (4.0 equivalentes molares) y se agitó durante la noche. Se agregó bromoacetato de metilo (0.30 g) seguido, después de 30 minutos de agitación, por agua (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml) y hidróxido de litio (0.20 g). Después de agitación por 30 minutos adicionales, la mezcla de reacción se acidificó (HCl 2M, 5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 10 ml). Los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera saturada (3 x 10 ml), secados (MgSO₄) y evaporados. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa para dar el compuesto del título (172 mg).

MS: APCI-[M-H] 471

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.94-6.69 (4H, m), 7.49-7.24 (3H, m), 7.19 (1H, d), 5.05 (2H, s), 3.57 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.80 (3H, s).

Ejemplo 51

ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético

El compuesto del título se hizo mediante el procedimiento del ejemplo 50, paso iii) usando el producto del paso ii) (200 mg) y 3-clorobencenotiol (0.3 g).

El compuesto fue purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa para dar el compuesto del título (40 mg).

MS: APCI-[M-H] 422

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.83-7.69 (1H, m), 7.26-6.97 (3H, m), 6.88-6.73 (2H, m), 5.01 (2H, d), 3.57 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.69 (3H, s).

Ejemplo 52**ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético**

El compuesto del título (55 mg) se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 57, paso iii) usando el producto del paso ii) (200 mg) y 2-clorobencenotiol (0.3 g).

MS: APCI-[M-H] 422

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.76 (1H, d), 7.39 (1H, m), 7.21-6.95 (3H, m), 6.34 (1H, m), 4.93 (2H, s), 3.64 (3H, s), 3.29 (3H, s), 2.69 (3H, s).

Ejemplo 53**ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-(metoxycarbonil)-2-metil-1H-indol-1-acético****(i) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-5-carboxílico**

A una solución del producto de la parte 27 (i) (2 g) en metanol (20 ml) se le agregó solución de hidróxido de sodio 12.5 M (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo por 4 días. Después de enfriamiento, la mezcla fue vertida en agua y el pH se ajustó a 2 usando HCl(ac.) concentrado. El sólido que se precipitó fue aislado mediante filtración, y luego fue recristalizado de metanol en ebullición, para dar el compuesto del subtítulo (2 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.51 (1H, s), 12.05 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.46 (1H, dd), 7.27 (2H, dd), 6.97 (2H, dd), 2.47 (3H, s).

(ii) metil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

A una solución/suspensión del producto de la parte (i) (1 g) en metanol (50 ml) se le agregó trimetilsililcloruro (12.6 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla fue concentrada *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo en rendimiento cuantitativo.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.12 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.27 (2H, dt), 6.97 (2H, dt), 3.80 (3H, s), 2.47 (3H, s).

(iii) 1,1-dimetiletil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-(metoxycarbonil)-2-metil-1*H*-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11, parte (ii), usando el producto de la parte (ii) y *t*-butilbromoacetato. El producto fue purificado usando cromatografía flash de columna (14% EtOAc/hexano como eluyente).

¹H NMR DMSO-*d*₆: δ 8.01 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.28 (2H, m), 6.97 (2H, dt), 5.20 (2H, s), 3.81 (3H, s), 2.44 (3H, s), 1.42 (9H, s).

(iv) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-(metoxycarbonil)-2-metil-1*H*-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo (22) parte (iii), usando el producto de la parte (iii).

¹H NMR DMSO-*d*₆: δ 13.28 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.81 (1H, dd), 7.68 (1H, d), 7.28 (2H, d), 6.98 (2H, d), 5.20 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.45 (3H, s).

MS: APCI-[*M*-H] 388

Pf 221-223°C.

Ejemplo 54

ácido 5-carboxi-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético

(i) ácido 5-carboxi-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético

Una suspensión del producto del ejemplo 53 (0.5 g) en hidróxido de sodio(ac) 1M (3 ml) se calentó en un tubo sellado a 100 °C usando un microondas por 10 minutos. La mezcla fue vertida en agua y el pH fue ajustado a 2 usando HCl(ac.) 2M. El sólido que se precipitó fue aislado mediante filtración, se secó durante la noche al vacío a 50°C para dar el compuesto del título (0.1 g).

¹H NMR DMSO-*d*₆: δ 7.99 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 7.28 (2H, dd), 6.99 (2H, dt), 5.19 (2H, s), 2.45 (3H, s).

MS: APCI-[M-H] 374

Pf desc. > 302°C.

Ejemplo 55

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1H-indol-1-acético

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

A una solución agitada de 3-nitroanilina (8 g) en THF (700 ml) enfriada a -78°C se le agregó t-butil hipoclorito (6.3 g) por gotas durante 5 minutos. La reacción se dejó calentar a -65°C durante 20 minutos antes de que se agregara 1-[4-clorofenil]tio]-2-propanona (11.6 g) como una solución en tetrahidrofurano (20 ml). Después de 2 horas se adicionó trietilamina (8.1 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó HCl(ac.) 2M a la mezcla de reacción antes de concentrarla *in vacuo*. El residuo se suspendió en metanol y el sólido que se precipitó fue aislado mediante filtración para producir el compuesto del subtítulo (5.8 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.55 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 6.91 (dd, 2H), 2.47 (s, 3H).

ii) etil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1H-indol-1-acético

A una suspensión agitada de hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (0.85 g) en THF (100 ml) se le agregó el producto de la parte (i) (5.6 g) como una solución en THF (50 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de 2 horas, la reacción fue concentrada *in vacuo*, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. La recristalización de etanol en ebullición produjo el compuesto del subtítulo (5 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.97 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.26 (dt, 2H), 6.92 (dt, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.22 (t, 3H).

iii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1H-indol-1-acético

A una solución del producto de la parte (ii) (0.1 g) en THF (5 ml) se le agregó una solución 1M de NaOH (ac.) (0.25 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo fue disuelto/suspendido en agua. El pH se ajustó a 2 usando HCl (ac.) diluido, y el sólido que se precipitó fue aislado mediante filtración, se secó al vacío a 50°C para producir el compuesto del título (0.07 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.37 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.25 (dt, 2H), 6.92 (dt, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

MS: APCI-[M-H] 375

Pf desc. > 198°C.

Ejemplo 56

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

i) etil éster de ácido 4-amino-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

Una suspensión del producto del ejemplo 55, parte (ii) (2.25 g) en etanol (170 ml) se agitó en presencia de Pt/C al 5% (0.5 g) a 2 bar (2×10^5 Pa) de presión de H₂. Después de agitación durante la noche, el catalizador fue removido mediante filtración y los filtrados fueron concentrados *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía flash de columna (14% EtOAc/hexano como eluyente) produjo el compuesto del subtítulo (1.4 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.30 (dd, 2H), 7.00 (dt, 2H), 6.85 (t, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

También se aisló el etil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilamino)-2-metil-1H-indol-1-acético como un subproducto de la reacción (0.33 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.32 (dd, 2H), 7.01 (dd, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.70 (t, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.05 (dt, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.21 (t, 3H), 1.02 (t, 3H).

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

El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 1, parte (iii) (0.03 g).

¹H NMR (DMSO): δ 7.29 (dt, 2H), 7.01 (dt, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

MS: APCI-[M-H] 345

Pf desc. > 235°C

Ejemplo 57

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilamino)-2-metil-1*H*-indol-1-acético

El compuesto se preparó usando el método del ejemplo 55, parte (ii) usando el subproducto del ejemplo 2, parte (i). Purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa.

¹H NMR (DMSO): δ 7.29 (dt, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.66 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.04 (dt, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.01 (t, 3H).

MS: APCI+[M+H] 375

Ejemplo 58

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-yodo-2-metil-1*H*-indol-1-acético

(i) 3-[(4-clorofenil)tio]-4-yodo-2-metil-1*H*-indol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 27, parte (i) usando 3-yodoanilina. El producto fue purificado usando cromatografía flash de columna (14% EtOAc/hexano como eluyente)

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.99 (1H, s), 7.50 (1H, dd), 7.44 (1H, dd), 7.26 (2H, m), 6.92-6.84 (3H, m), 2.43 (3H, s).

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

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11, partes (ii) y parte (iii) usando el producto de la parte (i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.52 (2H, d), 7.25 (2H, dt), 6.93-6.86 (3H, m), 4.86 (2H, s), 2.40 (3H, s).

MS: APCI-[M-H] 456

Ejemplo 59

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-fenil-1H-indol-1-acético

i) 1,1-dimetiletil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-fenil-1H-indol-1-acético

A una solución del producto del ejemplo 22, parte (ii) (0.5 g) en etanol (0.8 ml) y tolueno (3 ml) se le agregó solución de carbonato de sodio 2M en agua (1.4 ml), ácido fenilborónico (0.131 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.2 g). La reacción se calentó a reflujo por 2 horas, se enfrió y se cocentró *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash de columna para dar el compuesto del subtítulo (0.4 g). Este se usó en el paso (ii) sin caracterización adicional.

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

A una solución del producto de la parte (i) (0.4 g) en diclorometano (10 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (2 ml), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió/suspendió en agua. El pH se ajustó a 2 usando HCl(ac.) 2M, y el sólido que se precipitó fue aislado mediante filtración. Este se purificó usando HPLC preparativa de fase reversa (MeCN/NH₃(ac.) como eluyente) para dar un sólido. El sólido se suspendió en agua, el pH se ajustó a 2 usando HCl(ac.) 2M, el sólido fue aislado por filtración, fue triturado con

hexano y secado durante la noche a 40°C al vacío para producir el compuesto del título (0.15 g).

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.55 (d, 1H), 7.26-7.07 (m, 8H), 6.87 (d, 1H), 6.56 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

MS: APCI+[M+H] 408

Datos Farmacológicos

Ensayo de Ligamiento de ligando

La [^3H]PGD₂ se compró en Perkin Elmer Life Sciences con una actividad específica de 100-210 Ci/mmol. Todos los otros químicos fueron de grado analítico.

Células HEK que expresaban rhCRTh2/G α 16 se mantuvieron rutinariamente en DMEM que contenían Suero Bovino Fetal al 10% (Hy Clone), genecitina 1 mg/ml, L-glutamina 2mM y aminoácidos no esenciales al 1%. Para la preparación de las membranas, se cultivaron células HEK transfectadas adherentes para confluir en dos fábricas de cultivo de tejido de capas (Fisher, número de catálogo TKT-170-070E). Los máximos niveles de expresión de receptor fueron inducidos mediante adición de butirato de sodio 500 mM por las últimas 18 horas de cultivo. Las células adherentes fueron lavadas una vez con solución salina amortiguada de fosfato (PBS, 50 ml por fábrica de célula) y se separaron mediante la adición de 50 ml por fábrica de célula de amortiguador de homogenización de hielo-membrana fría [HEPES 20 Mm (pH 7.4), ditioneitol 0.1 mM, EDTA 1 mM, fenil metil sulfonil fluoruro 0.1 mM y bacitracina 100 $\mu\text{g/ml}$]. Las células fueron paletizadas mediante centrifugación a 220xg por 10 minutos a 4°C, fueron re-suspendidos en la mitad del volumen original de amortiguador de homogenización de membrana fresca y fueron fragmentadas usando un homogenizador Polytron por 2 x 20 explosiones por segundo manteniendo el tubo en hielo todo el tiempo. Las células sin romper fueron removidas mediante centrifugación a 220xg por 10 minutos a 4°C, y la fracción de membrana fue paletizada por centrifugación a 90000xg por 30 minutos a 4°C. El pelet final fue re-suspendido en 4 ml de amortiguador de homogenización de membrana por fábrica de célula usado, y se determinó el contenido de proteína.

Todos los ensayos se realizaron en placas NBS blancas de 96 agujeros, de fondo claro (Fisher). Antes del ensayo, las membranas de células HEK que contenían CRTh2 fueron recubiertas en glóbulos SPA PVT WGA (Amersham). Para el recubrimiento las membranas se incubaron con

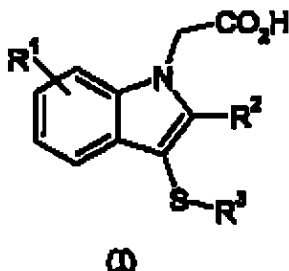
glóbulos en típicamente 25 μg de proteína de membrana por mg de glóbulos a 4°C con agitación constante durante la noche. (Se determinaron las concentraciones óptimas de recubrimiento para cada lote de membranas) Los glóbulos fueron paletizados mediante centrifugación (800xg por 7 minutos a 4°C), se lavaron una vez con amortiguador de prueba (HEPES 50 mM, pH 7.4 que contienen cloruro de magnesio 5 mM) y finalmente se re-suspendieron en amortiguador de prueba a una concentración de lecho de 10 mg/ml.

Cada ensayo contenía 20 μl de [^3H]PGD₂ 6.25 nM, 20 μl de glóbulos SPA de membrana saturada, ambos en amortiguador de prueba, y 10 μl de solución de compuesto, o 13,14-dihidro-15-cetoprostaglandina D₂ (DK-PGD₂, para la determinación de ligamiento no específico, Cayman chemical Company). Los compuestos y la DK-PGD₂ fueron disueltos en DMSO y se diluyeron en el mismo solvente hasta 100x de la concentración final requerida. Se agregó amortiguador de prueba para dar una concentración final de DMSO al 10% (ahora los compuestos estaban a 10x de la concentración final requerida) y esta fue la solución que se adicionó a la placa de ensayo. La placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente por 2 horas, y se contó en un contador de escintilación líquido Wallac Microbeta (1 minuto por agujero).

Los compuestos de fórmula (I) tienen un valor IC₅₀ de menos de (<) 10 μM . Específicamente, el ejemplo 23 tiene un pIC₅₀ = 6.05, el ejemplo 50 tiene un pIC₅₀ = 7.2 y el ejemplo 29 tiene un pIC₅₀ = 8.35.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



En donde

R^1 es hidrógeno, halógeno, CN, nitro, SO_2R^4 , OH, OR^4 , $S(O)_xR^4$, $SO_2NR^5R^6$, $CO_2NR^5R^6$, NR^5R^6 , arilo (opcionalmente sustituido por cloro o flúor), alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o alquilo C_1-C_6 , estando los últimos tres grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR^8 y NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$, en donde x es 0, 1 o 2;

R^2 es hidrógeno, halógeno, CN, SO_2R^4 o $CONR^5R^6$, CH_2OH , CH_2OR^4 o alquilo C_1-C_7 , estando el último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OR^8 y NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$, en donde x es 0, 1 o 2;

R^3 es arilo o heteroarilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, nitro, OH, SO_2R^4 , OR^4 , SR^4 , SOR^4 , $SO_2NR^5R^6$, $CONR^5R^6$, NR^5R^6 , $NHCOR^4$, $NHSO_2R^4$, $NHCO_2R^4$, $NR^7SO_2R^4$, $NR^7CO_2R^4$, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquilo C_1-C_6 , estando los últimos tres grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OR^8 y NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$, en donde x es 0, 1 o 2;

R^4 representa arilo, heteroarilo o alquilo C_1-C_6 , todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, arilo, heteroarilo, OR^{10} , OH , $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_xR^{13}$ (en donde $x = 0, 1$ o 2), $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$, CN , nitro;

R^5 y R^6 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , o un arilo o un heteroarilo, los últimos tres pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, arilo, OR^8 y $NR^{14}R^{15}$, $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$, CN , nitro;

o

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros, que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O , $S(O)_x$, en donde $x = 0, 1$ o 2 , NR^{16} , y a su vez opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_3 ;

R^7 y R^{13} representan independientemente un alquilo C_1-C_6 , un grupo arilo o heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno;

R^8 representa un átomo de hidrógeno, $C(O)R^9$, alquilo C_1-C_6 (opcionalmente sustituido por átomos de halógeno o arilo), un grupo arilo o heteroarilo (opcionalmente sustituido por halógeno);

cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , representan independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , un grupo arilo o un heteroarilo; y

R^{16} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-CO$ alquilo C_1-C_4 , COY alquilo C_1-C_4 , en donde Y es O o NR^7 .

cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , representan independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , un grupo arilo o un heteroarilo (que pueden estar opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno); y

R^{16} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-CO$ alquilo C_1-C_4 , COY alquilo C_1-C_4 , en donde Y es O o NR^7 .

- siempre y cuando que cuando R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo, entonces R^3 no es 2-nitrofenilo.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R^1 es arilo, hidrógeno, metilo, cloro, flúor, nitrilo, nitro, bromo, yodo, SO_2Me , SO_2Et , NR^4R^5 , SO_2N -alquilo₂.
 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R^2 es alquilo C_{1-8} .
 4. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde R^3 es quinolilo, fenilo o tiazol, sustituidos por uno o más grupos flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, SO_2Me , trifluorometilo o arilo.
 5. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:
 - ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 3-[(2-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 3-[(2-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 3-[(3-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 3-[(4-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 3-[(2,5-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 3-[(4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 3-[(4-cloro-2-metilfenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-ciano-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-6-ciano-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilsulfonil)-7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[(dietilamino)sulfonil]-7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 4-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 - ácido 6-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 7-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2-metil-3-[(4-metilfenil)tio]-6-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 4-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[4-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1-piperazinil]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-(1-piperazinil)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-fenil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-ciano-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-cianofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(2-metilfenil)tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2,6-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-(1*H*-imidazol-2-iltio)-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-2-oxazolil)tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-(8-quinoliniltio)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-cianofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-3-[(2-metoxifenil)tio]-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-3-[(2-etilfenil)tio]-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[[2-(1-metiletil)fenil]tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[[2-(trifluorometil)fenil]tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-3-[(4-fenil-2-tiazolil)tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-(metoxicarbonil)-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-carboxi-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;

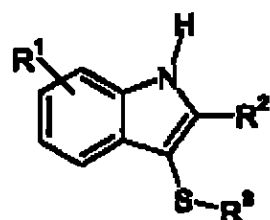
ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 4-amino-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilamino)-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-yodo-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-fenil-1*H*-indol-1-acético;
 y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

6. Un compuesto de formula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en terapia.

7. Un método para tratar una enfermedad mediada por prostaglandina D2, que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable como se definió en las reivindicaciones 1 a 6.

8. Un método de tratamiento según la reivindicación 7, en donde la enfermedad es asma o rinitis

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I), que comprende la reacción de un compuesto de formula (II):



(II)

En la cual R¹, R² y R³ son como se definieron en la formula (I), o son derivados protegidos de este, con un compuesto de formula (A):



En donde R¹⁷ es un grupo formador de éster, y L es un grupo saliente en presencia de una base, y posteriormente opcionalmente en cualquier orden:

- remover cualquier grupo protector

- hidrolizar el grupo éster R^{17} al ácido correspondiente
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de formula (II) como se definió en la reivindicación 9.

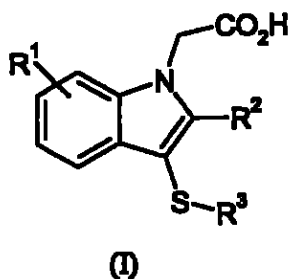
11. Un compuesto de formula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por prostaglandina D2.

Novel substituted indoles

The present invention relates to substituted indoles useful as pharmaceutical compounds for treating respiratory disorders, pharmaceutical compositions containing them, and processes for their preparation.

EPA 1 170 594 discloses methods for the identification of compounds useful for the treatment of disease states mediated by prostaglandin D2, a ligand for orphan receptor CRTb2. GB 1356834 discloses a series of compounds said to possess anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity. It has now surprisingly been found that certain indole acetic acids are active at the CRTb2 receptor, and as a consequence are expected to be potentially useful for the treatment of various respiratory diseases, including asthma and COPD.

In a first aspect the invention therefore provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof:



in which

R^1 is hydrogen, halogen, CN, nitro, SO_2R^4 , OH, OR^4 , $S(O)_xR^4$, $SO_2NR^5R^6$, $CONR^5R^6$, NR^5R^6 , aryl (optionally substituted by chlorine or fluorine), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or C_{1-6} alkyl, the latter three groups being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, OR^8 and NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$ where x is 0, 1 or 2;

R^2 is hydrogen, halogen, CN, SO_2R^4 or $CONR^5R^6$, CH_2OH , CH_2OR^4 or C_{1-7} alkyl, the latter group being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, OR^8 and NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$ where x is 0, 1 or 2;

R^3 is aryl or heteroaryl each of which is optionally substituted by one or more substituents independently selected from hydrogen, halogen, CN, nitro, OH, SO_2R^4 , OR^4 , SR^4 , SOR^4 , $SO_2NR^5R^6$, $CONR^5R^6$, NR^5R^6 , $NHCOR^4$, $NHSO_2R^4$, $NHCO_2R^4$, $NR^7SO_2R^4$, $NR^7CO_2R^4$, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_{1-6} alkyl, the latter three groups being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, OR^8 and NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$ where $x = 0, 1$ or 2 ;

R^4 represents aryl, heteroaryl, or C_{1-6} alkyl all of which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, aryl, heteroaryl, OR^{10} , OH, $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_xR^{13}$ (where $x = 0, 1$ or 2), $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$, CN, nitro;

R^5 and R^6 independently represent a hydrogen atom, a C_{1-6} alkyl group, or an aryl, or a heteroaryl, the latter three of which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, aryl, OR^8 and $NR^{14}R^{15}$, $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$; CN, nitro

or

R^5 and R^6 together with the nitrogen atom to which they are attached can form a 3-8 membered saturated heterocyclic ring optionally containing one or more atoms selected from O, $S(O)_x$ where $x = 0, 1$ or 2 , NR^{16} , and itself optionally substituted by C_{1-3} alkyl;

R^7 and R^{13} independently represent a C_1-C_6 alkyl, an aryl or a heteroaryl group, all of which may be optionally substituted by halogen atoms;

R^8 represents a hydrogen atom, $C(O)R^9$, C_{1-6} alkyl (optionally substituted by halogen atoms or aryl) an aryl or a heteroaryl group (optionally substituted by halogen);

each of R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , independently represents a hydrogen atom, C_{1-6} alkyl, an aryl or a heteroaryl group (all of which may be optionally substituted by halogen atoms); and

R^{16} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, $-COC_{1-4}$ alkyl, $COYC_{1-4}$ alkyl where Y is O or NR^7 ,

- provided that when R^1 is hydrogen and R^2 is methyl, then R^3 is not 2-nitrophenyl.

In the context of the present specification, unless otherwise indicated, an alkyl or alkenyl group or an alkyl or alkenyl moiety in a substituent group may be linear, branched or cyclic.

5 Aryl is phenyl or naphthyl.

Heteroaryl is defined as a 5-7 membered aromatic ring or can be 6,6- or 6,5-fused bicyclic each ring containing one or more heteroatoms selected from N, S and O. Examples include pyridine, pyrimidine, thiazole, oxazole, pyrazole, imidazole, furan, isoxazole,
10 pyrrole, isothiazole and azulene, naphthyl, indene, quinoline, isoquinoline, indole, indolizine, benzo[b]furan, benzo[b]thiophene, 1H-indazole, benzimidazole, benzthiazole, 1,2benzisothiazole, benzoxazole, purine, 4H-quinolizine, cinnoline, phthalazine, quinazoline, quinoxaline, 1,8-naphthyridine, pteridine, quinolone.

15 Heterocyclic rings as defined for R^5 and R^6 means saturated heterocycles, examples include morpholine, thiomorpholine, azetidine, imidazolidine, pyrrolidine, piperidine and piperazine.

The term alkyl, whether alone or as part of another group, includes straight chain, branched
20 or cyclic alkyl groups.

Preferably R^1 is hydrogen, halogen, nitro, NR^4R^5 , nitrile, SO_2R^4 , $SO_2NR^4R^6$, OMe, aryl, CO_2R^8 or C_{1-6} alkyl which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, OR^8 and NR^8R^9 , $S(O)_xR^7$ where $x = 0, 1$ or 2 .

25 More than one R^1 substituent can be present and these can be the same or different.

More preferably R^1 is aryl, hydrogen, methyl, chloro, fluoro, nitrile, nitro, bromo, iodo, SO_2Me , SO_2Et , NR^4R^5 , SO_2N -alkyl₂, alkyl (optionally substituted by fluorine atoms)

Most preferably R^1 is hydrogen, methyl, phenyl, chloro, fluoro, iodo, nitrile, SO_2Me , CF_3 , nitrile.

30

The R^1 group or groups can be present at any suitable position on the indole ring, preferably the R^1 group(s) are (is) at the 4 and (or) 5-position. Preferably the number of substituents R^1 other than hydrogen is 1 or 2.

35 Preferably R^2 is C_{1-6} alkyl, more preferably methyl.

Suitably R^3 is phenyl or heteroaryl. Suitable heteroaryl groups includes a 6,6- or 6,5-fused bicyclic aromatic ring systems optionally containing one to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur, or a 5- to 7-membered heterocyclic ring containing one to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur.

Examples of suitable heteroaryl groups include pyridine, pyrimidine, thiazole, oxazole, pyrazole, imidazole, furan, isoxazole, pyrrole, isothiazole and azulene, naphthyl, indene, quinoline, isoquinoline, indole, indolizine, benzo[b]furan, benzo[b]thiophene, 1H-indazole, benzimidazole, benzthiazole, benzoxazole, purine, 4H-quinolizine, cinnoline, phthalazine, quinazoline, quinoxaline, 1,8-naphthyridine, pteridine, indole, 1,2-benzisothiazole and quinolone.

Preferably R^3 is quinolyl, phenyl or thiazole, each of which can be substituted as defined above. More preferably R^3 is phenyl or quinolyl, each of which can be substituted as defined above.

The R^3 group may be substituted by one or more substituents from halogen, methoxy, alkyl, CF_3 , SO_2 alkyl, aryl or cyano. More preferably the substituents on R^3 are fluorine, chlorine, methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, SO_2 Me, trifluoromethyl or aryl.

Preferably, substituents can be present on any suitable position of an R^3 group. Most preferably when R^3 is phenyl the substituents are present at the 4-position.

When R^3 is a heterocycle, heteroatom(s) can be present at any position in the ring.

Preferred compounds of the invention include:

- 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid;
- 3-[(2-chloro-4-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid;
- 3-[(3-chloro-4-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid;
- 3-[(2-methoxyphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid;
- 3-[(3-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid;
- 3-[(4-ethylphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid;
- 3-[(2-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid;
- 3-[(2,5-dichlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid;
- 3-[(4-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid;
- 3-[(4-chloro-2-methylphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid;
- 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-cyano-2,5-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid;

- 5-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-6-cyano-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-(ethylsulfonyl)-7-methoxy-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-[(diethylamino)sulfonyl]-7-methoxy-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 4-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 5-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 6-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 7-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 2-methyl-3-[(4-methylphenyl)thio]-6-(methylsulfonyl)-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 4-bromo-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-[4-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1-piperazinyl]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-(1-piperazinyl)-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 5-bromo-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-5-phenyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(4-chlorophenyl)thio]-5-cyano-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(4-cyanophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(3-methoxyphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(4-methoxyphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(3-ethylphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 2,5-dimethyl-3-[(2-methylphenyl)thio]-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(3-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(2-Fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(2,6-Dichlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-(1*H*-Imidazol-2-ylthio)-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 2,5-Dimethyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 2,5-Dimethyl-3-[(4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 2,5-Dimethyl-3-[(4-methyl-2-oxazolyl)thio]-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 2,5-Dimethyl-3-[(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)thio]-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 2,5-Dimethyl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]thio]-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 2,5-Dimethyl-3-(8-quinolinythio)-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(4-Chlorophenyl)thio]-5-fluoro-2,4-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(4-Cyanophenyl)thio]-5-fluoro-2,4-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 3-[(2-Chlorophenyl)thio]-5-fluoro-2,4-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- 5-Fluoro-3-[(2-methoxyphenyl)thio]-2,4-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;

97

- 5-Fluoro-3-[(2-ethylphenyl)thio]-2,4-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 - 5-Fluoro-2,4-dimethyl-3-[[2-(1-methylethyl)phenyl]thio]-1*H*-indole-1-acetic acid;
 - 5-fluoro-2,4-dimethyl-3-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]thio]-1*H*-indole-1-acetic acid;
 - 2,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)-3-[(4-phenyl-2-thiazolyl)thio]-1*H*-indole-1-acetic acid;
 - 3-[(3-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)-1*H*-indole-1-acetic acid;
 - 3-[(2-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)-1*H*-indole-1-acetic acid;
 - 3-[(4-chlorophenyl)thio]-5-(methoxycarbonyl)-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 - 5-carboxy-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 - 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-nitro-1*H*-indole-1-acetic acid;
 - 4-amino-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 - 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-(ethylamino)-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 - 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-iodo-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 - 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-phenyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
- and pharmaceutically acceptable salts thereof.

15

Certain compounds of formula (I) are capable of existing in stereo isomeric forms. It will be understood that the invention encompasses all geometric and optical isomers of the compounds of formula (I) and mixtures thereof including racemates. Tautomers and mixtures thereof also form an aspect of the present invention.

20

The compound of formula (I) above may be converted to a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, preferably a basic addition salt such as ammonium, sodium, potassium, calcium, aluminium, lithium, magnesium, zinc, benzathine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethanolamine, ethyldiamine, meglumine, tromethamine or procaine, or an acid addition salt such as a hydrochloride, hydrobromide, phosphate, acetate, fumarate, maleate, tartrate, citrate, oxalate, methanesulphonate or *p*-toluenesulphonate. Preferred salts include sodium and ammonium salts.

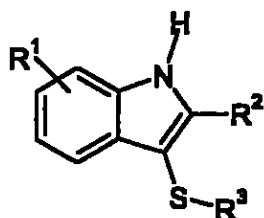
25

The compounds of formula (I) above may be converted to a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. Preferred salts include sodium salts.

30

In a further aspect the invention provides a process for the preparation of a compound of formula (I) which comprises reaction of a compound of formula (II):

100



(II)

in which R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof,
 5 with a compound of formula (A):



where R^{17} is an ester forming group and L is a leaving group in the presence of a base, and
 10 optionally thereafter in any order:

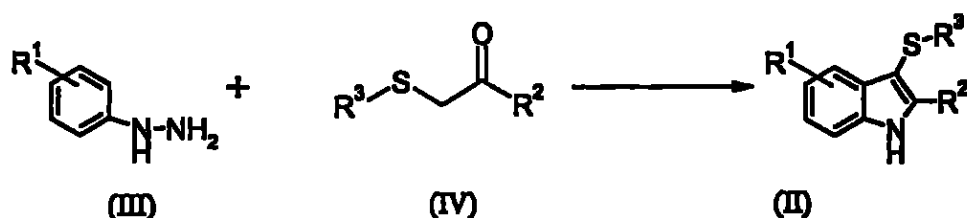
- removing any protecting group
- hydrolysing the ester group R^{17} to the corresponding acid
- forming a pharmaceutically acceptable salt.

15 The reaction can be carried out in a suitable solvent such as THF using a base such as sodium hydride or the like. Suitable groups R^{17} include C_{1-6} alkyl groups such as methyl, ethyl or *tertiary*-butyl. Suitable L is a leaving group such as halo, in particular bromo. Preferably the compound of formula (A) is ethyl, methyl or *tertiary*-butyl bromoacetate.

20 Hydrolysis of the ester group R^{17} can be carried out using routine procedures, for example by stirring with aqueous sodium hydroxide or trifluoroacetic acid.

It will be appreciated that certain functional groups may need to be protected using
 standard protecting groups. The protection and deprotection of functional groups is for
 25 example, described in 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

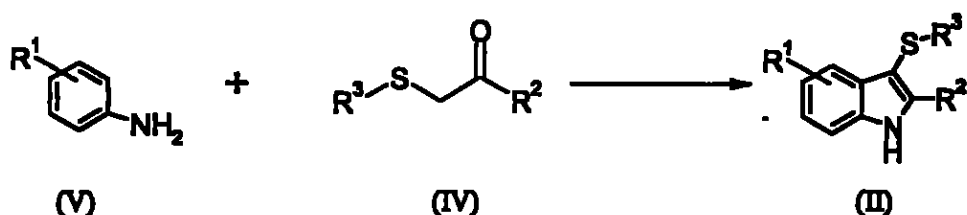
Compounds of formula (II) can be prepared by reacting a compound of formula (III) with a
 30 compound of formula (IV):



in which R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I).

Preferably the reaction is carried out in acetic acid with heating.

Or, compounds of formula (II) can be prepared by reacting a compound of formula (V) with a compound of formula (IV).

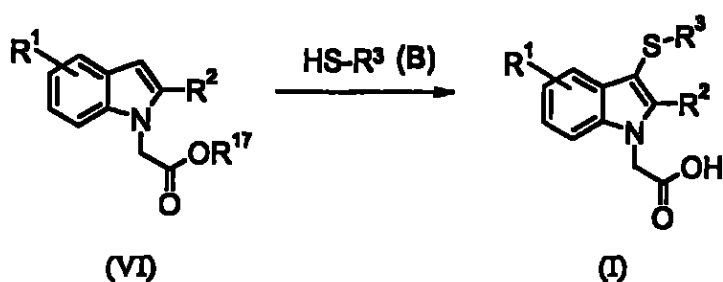


in which R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I).

Preferably the reaction is carried out in a suitable solvent, such as dichloromethane or THF, using a chlorinating agent such as sulfonyl chloride or *tert*-butyl hypochlorite.¹

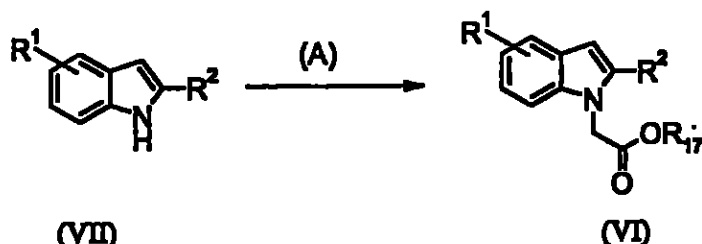
Compounds of formulae (III), (IV) and (V) are commercially available or can be prepared using standard chemistry well known in the art.

Or, compounds of formula (I) can be prepared from compounds of formula (VI). The reaction is carried out with a compound of formula (B) in the presence of a halogenating agent, such as iodine, in a suitable organic solvent such as DMF.

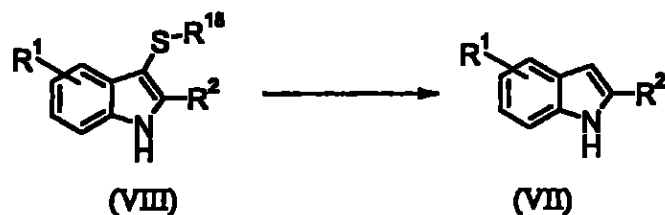


in which R^1 , R^2 , R^3 and R^{17} are as defined in formulas (I) and (A) or protected derivatives thereof. The compound of formula (I) is obtained by hydrolysis using standard conditions as outlined previously.

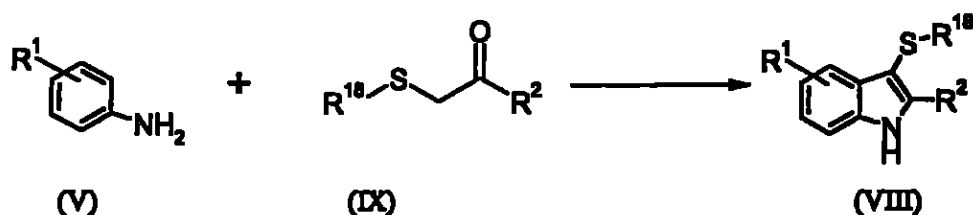
Compounds of formula (VI) can be prepared from compounds of formula (VII) by reaction with a compound of formula (A) as outlined previously.



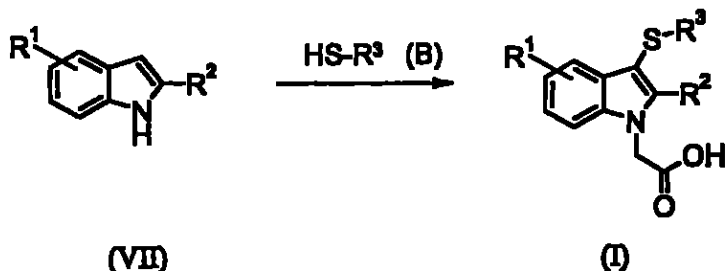
Some compounds of formula (VII) are commercially available or can be prepared from compounds of formula (VIII), by reaction with a compound of formula (B). The reaction is carried out in the presence of a thiol, preferably thiosalicylic acid in trifluoroacetic acid.



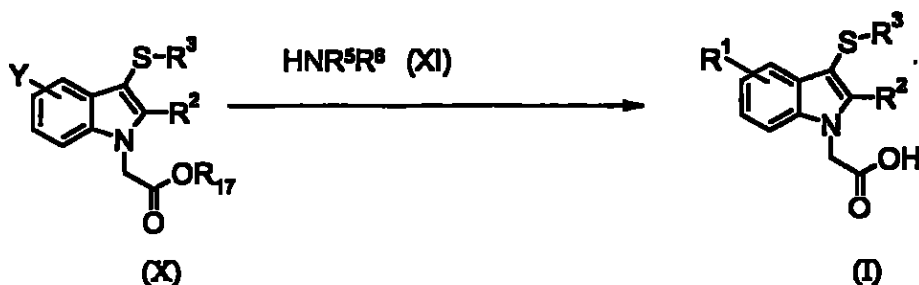
Compounds of formula (VIII) can be prepared by the reaction of a compound of formula (IV) with a compound (IX), as described for the preparation of compounds of formula (II) previously, in which R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (II) or protected derivatives thereof. R^{18} is C_1 - C_6 alkyl (for example, methyl) or equivalent to R^3 .



Or, compounds of formula (VII) can be converted to compounds of formula (I) by reaction with a compound of formula (B). The reaction is carried out in the presence of iodine, in a suitable organic solvent such as DMF. Sometimes the reaction is carried out in the presence of a base such as sodium hydride, after a period of stirring the reaction mixture is treated with a compound of formula (A) and subsequently hydrolysed. Alternatively an intermediate of formula (VIII) can be isolated and then reacted with a compound of formula (A) with subsequent hydrolysis.



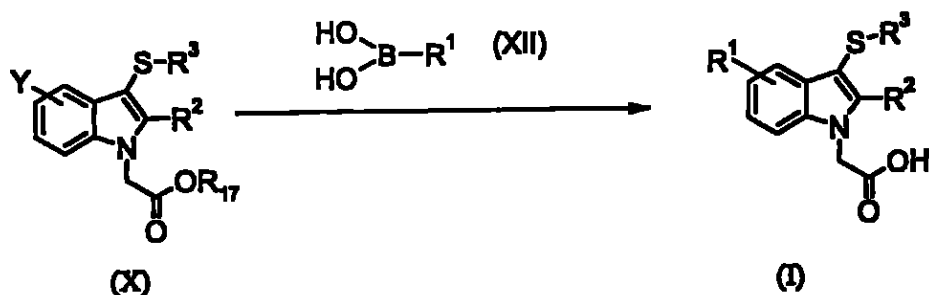
Or, compounds of formula (I) can be prepared from compounds of formula (X), by reaction with compounds of formula (XI).



in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and R^6 are as defined in formula (I), and R^{17} is as defined in formula (A) or protected derivatives thereof. Y is a halogen, preferably bromine or iodine.

Preferably the reaction is carried out using Buchwald reaction conditions, using palladium catalysis. More preferably the catalyst used is $Pd_2(dba)_3$ with BINAP as a ligand. The reaction is carried out in toluene in the presence of a base, such as sodium tertiary butoxide at 110°C. The ester group R^{17} is subsequently hydrolysed as previously outlined.

Or, compounds of formula (I) can be made from compounds of formula (X), by reaction with a compound of formula (XII).



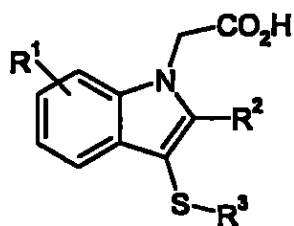
in which R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , and R^6 are as defined in formula (I), and R^{17} is as defined in formula (A) or protected derivatives thereof. Y is a halogen, preferably bromine or iodine. Preferably the reaction is carried out using Suzuki coupling reaction conditions, using palladium catalysis, the catalyst used is $\text{Pd(PPh}_3)_4$. The reaction is carried out in ethanol and toluene in the presence of a base, such as sodium hydrogen carbonate at reflux. The ester group R^{17} is subsequently hydrolysed as previously outlined.

Compounds of formula (X) are prepared from compounds of formula (II) by reaction with a compound of formula (A) as outlined above.

Compounds of formula (XI) and (XII) are commercially available or can be prepared by methods well known in the art.

Certain compounds of formula (II), (VI) (VIII) and (X) are believed to be novel and form a further aspect of the invention.

In a further aspect the invention provides a compound of formula (IA) which is a sub-class of formula (I):



(IA)

in which

R^1 and R^2 are independently hydrogen, halogen, CN, amino, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ alkyl or CONR^4R^5 where R^4 and R^5 independently hydrogen or C_{1-6} alkyl; and

103

R^3 is phenyl or heteroaryl, each of these groups being optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, SO_2C_{1-6} alkyl, CN, amino, or $CONR^4R^5$ where R^4 and R^5 independently hydrogen or C_{1-6} alkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In a further aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for use in therapy.

The compounds of formula (I) have activity as pharmaceuticals, in particular as modulators of CRTh2 receptor activity, and may be used in the treatment (therapeutic or prophylactic) of conditions/diseases in human and non-human animals which are exacerbated or caused by excessive or unregulated production of PGD_2 and its metabolites. Examples of such conditions/diseases include:

(1) (the respiratory tract) obstructive airways diseases including: asthma (such as bronchial, allergic, intrinsic, extrinsic and dust asthma particularly chronic or inveterate asthma (e.g. late asthma and airways hyper-responsiveness)); chronic obstructive pulmonary disease (COPD)(such as irreversible COPD); bronchitis (including eosinophilic bronchitis); acute, allergic, atrophic rhinitis or chronic rhinitis (such as rhinitis caseosa, hypertrophic rhinitis, rhinitis purulenta, rhinitis sicca), rhinitis medicamentosa, membranous rhinitis (including croupous, fibrinous and pseudomembranous rhinitis), scrofulous $\checkmark$ rhinitis, perennial allergic rhinitis, easonal rhinitis (including rhinitis nervosa (hay fever) and vasomotor rhinitis); nasal polyposis; sarcoidosis; ~~farmer's~~ lung and related diseases; fibroid lung; idiopathic interstitial pneumonia; cystic fibrosis; antitussive activity; treatment of chronic cough associated with inflammation or iatrogenic induced ;

(2) (bone and joints) arthrides including rheumatic, infectious, autoimmune, seronegative, spondyloarthropathies (such as ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and Reiter's disease), Behcet's disease, Sjogren's syndrome and systemic sclerosis;

(3) (skin and eyes) psoriasis, atopic dermatitis, contact dermatitis, other eczematous dermitides, seborrhoetic dermatitis, Lichen planus, Pemphigus, bullous Pemphigus, Epidermolysis bullosa, urticaria, angiodermas,

vasculitides, erythemas, cutaneous eosinophilias, chronic skin ulcers, uveitis, Alopecia areata, corneal ulcer and vernal conjunctivitis;

(4) (gastrointestinal tract) Celiac disease, proctitis, eosinophilic gastro-enteritis, mastocytosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, irritable bowel disease; food-related allergies which have effects remote from the gut, (such as migraine, rhinitis and eczema);

(5) (central and peripheral nervous system) Neurodegenerative diseases and dementia disorders (such as Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases, Creutzfeldt-Jacob's disease and other prion diseases, HIV encephalopathy (AIDS dementia complex), Huntington's disease, frontotemporal dementia, Lewy body dementia and vascular dementia), polyneuropathies (such as Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, multifocal motor neuropathy), plexopathies, CNS demyelination (such as multiple sclerosis, acute disseminated/haemorrhagic encephalomyelitis, and subacute sclerosing panencephalitis), neuromuscular disorders (such as myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome), spinal disorders (such as tropical spastic paraparesis, and stiff-man syndrome), paraneoplastic syndromes (such as cerebellar degeneration and encephalomyelitis), CNS trauma, migraine and stroke.

(6) (other tissues and systemic disease) atherosclerosis, acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), lupus erythematosus; systemic lupus erythematosus; Hashimoto's thyroiditis, type I diabetes, nephrotic syndrome, eosinophilia fascitis, hyper IgE syndrome, lepromatous leprosy, idiopathic thrombocytopenia purpura; post-operative adhesions, sepsis and ischemic/reperfusion injury in the heart, brain, peripheral limbs hepatitis (alcoholic, steatohepatitis and chronic viral), glomerulonephritis, renal impairment, chronic renal failure and other organs

(7) (allograft rejection) acute and chronic following, for example, transplantation of kidney, heart, liver, lung, bone marrow, skin and cornea; and chronic graft versus host disease;

(8) Diseases associated with raised levels of PGD₂ or its metabolites.

Thus, the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined for use in therapy.

- 5 Preferably the compounds of the invention are used to treat diseases in which the chemokine receptor belongs to the CRTh2 receptor subfamily.

Particular conditions which can be treated with the compounds of the invention are asthma, rhinitis and other diseases in which raised levels of PGD₂ or its metabolites. It is preferred
10 that the compounds of the invention are used to treat asthma.

In a further aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined in the
15 manufacture of a medicament for use in therapy.

In a further aspect, the present invention provides the use of a compound or formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined in the
20 manufacture of a medicament for use in therapy in combination with drugs used to treat asthma and rhinitis (such as inhaled and oral steroids, inhaled β 2-receptor agonists and oral leukotriene receptor antagonists).

In a still further aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined in the
25 manufacture of a medicament for the treatment of human diseases or conditions in which modulation of CRTh2 receptor activity is beneficial.

In the context of the present specification, the term "therapy" also includes "prophylaxis" unless there are specific indications to the contrary. The terms "therapeutic" and
30 "therapeutically" should be construed accordingly.

The invention still further provides a method of treating diseases mediated by PGD₂ or its metabolites wherein the prostanoid binds to its receptor (especially CRTh2) receptor,
35 which comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, as hereinbefore defined.

The invention also provides a method of treating an inflammatory disease, especially psoriasis, in a patient suffering from, or at risk of, said disease, which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined.

5 For the above-mentioned therapeutic uses the dosage administered will, of course, vary with the compound employed, the mode of administration, the treatment desired and the disorder indicated.

10 For the above-mentioned therapeutic uses the dosage administered will, of course, vary with the compound employed, the mode of administration, the treatment desired and the disorder indicated.

15 The compound of formula (I), prodrugs and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof may be used on their own but will generally be administered in the form of a pharmaceutical composition in which the formula (I) compound/salt/solvate (active ingredient) is in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier. Depending on the mode of administration, the pharmaceutical composition will preferably comprise from 0.05 to 99 %w (per cent by weight), more preferably from 0.05 to 80 %w, 20 still more preferably from 0.10 to 70 %w, and even more preferably from 0.10 to 50 %w, of active ingredient, all percentages by weight being based on total composition.

25 The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as herein before defined, in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

30 The pharmaceutical compositions may be administered topically (e.g. to the lung and/or airways or to the skin) in the form of solutions, suspensions, heptafluoroalkane aerosols and dry powder formulations; or systemically, e.g. by oral administration in the form of tablets, capsules, syrups, powders or granules, or by parenteral administration in the form of solutions or suspensions, or by subcutaneous administration or by rectal administration in the form of suppositories or transdermally. Preferably the compound of the invention is administered orally.

107

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as herein before defined, in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

5 The invention will now be illustrated by the following non-limiting examples in which, unless stated otherwise:

11 (i) the title and sub-titled compounds of the examples and methods were named using the ACD labs/name program (version 6.0) from Advanced Chemical Development Inc, Canada;

10 (ii) unless stated otherwise, reverse phase preparative HPLC was conducted using a Symmetry, NovaPak or Ex-Terra reverse phase silica column;

(iii) Flash column chromatography refers to normal phase silica chromatography

(iv) solvents were dried with $MgSO_4$ or Na_2SO_4

15 (v) Evaporations were carried out by rotary evaporation in vacuo and work-up procedures were carried out after removal of residual solids such as drying agents by filtration;

(vi) Unless otherwise stated, operations were carried out at ambient temperature, that is in the range 18-25°C and under an atmosphere of an inert gas such as argon or nitrogen;

(vii) yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable;

20 (viii) the structures of the end-products of the formula (1) were confirmed by nuclear (generally proton) magnetic resonance (NMR) and mass spectral techniques; proton magnetic resonance chemical shift values were measured on the delta scale and peak multiplicities are shown as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; br, broad; q, quartet, quin, quintet;

25 (ix) intermediates were not generally fully characterised and purity was assessed by thin layer chromatography (TLC), high-performance liquid chromatography (HPLC), mass spectrometry (MS), infra-red (IR) or NMR analysis;

(x) mass spectra (MS): generally only ions which indicate the parent mass are reported when given, 1H NMR data is quoted in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal
30 standard;

(xi) the following abbreviations are used:

EtOAc	Ethylacetate
DMF	<i>N,N</i> -Dimethyl formamide
13 NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidine
THF	tetrahydrofuran

RT room temperature
TFA trifluoroacetic acid

Example 1**3-[(4-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid****i) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid, ethyl ester**

A stirred solution of 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole (300 mg) in dry N,N-dimethylformamide (15 ml) was treated with sodium hydride (42 mg of a 60% dispersion in mineral oil). After 10 minutes the reaction was treated with ethyl bromoacetate (116 μ l) and stirring continued for 24 hours. The reaction was poured into distilled water (200 ml) and extracted with diethyl ether (3x100 ml). The extracts were dried (MgSO₄), evaporated *in vacuo* and the residue purified by flash column chromatography eluting with 10% ethyl acetate in iso-hexane. The sub-title compound was obtained as a yellow solid (yield 130 mg).

¹H NMR CDCl₃ : δ (1H, m), 7.17-7.03(4H, m), 6.94(2H, m), 4.85(2H, s), 4.22(2H, q), 2.46(3H, s), 2.40(3H, s), 1.26(3H, t).

ii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid

A solution of the compound from step (i) (120 mg) in ethanol (5 ml) was treated with water (5 ml) and 2.5N sodium hydroxide solution (1 ml). The resultant suspension was stirred at 70°C for 1 hour and the ethanol removed *in vacuo*. The aqueous residue was acidified with 2N hydrochloric acid and the precipitate filtered off and concentrated *in vacuo* to give the title compound as an off-white solid (Yield 102 mg).

¹H NMR d₆-DMSO : δ 13.12(1H, br s), 7.41(1H, d), 7.27(1H, m), 7.24(1H, m), 7.15(1H, m), 7.01-6.94(3H, m), 5.08(2H, s), 2.39(3H, s), 2.34(3H, s).

M.pt. 219-221°C

The examples 2-10 are examples of compounds of formula (I) and were prepared by the following general method:

To a solution of the appropriate aryl thiol (1 g) in dichloromethane (15 ml) was added triethylamine (1 molar equivalent) followed by 1-chloroacetone (1 molar equivalent). The reaction was stirred for 2 hours. The reaction was washed with water, dried (MgSO₄), filtered, and evaporated. To this product was added 1-(4-methylphenyl)hydrazine hydrochloride (1 molar equivalent) and acetic acid (15 ml). The reaction was heated at 70°C for 5 hours. Evaporation of solvent and purification by reverse phase HPLC (with a

gradient eluent system (25% MeCN/NH_{3(aq)} (0.1%) to 95% MeCN/NH_{3(aq)} (0.1%)) gave the following intermediate compounds of Table 1.

Intermediate	Name	MS: ES(-ve)(M-H)
(I)	3-[(2-chloro-4-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole	304
(II)	3-[(3-chloro-4-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole	304
(III)	3-[(2-methoxyphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole	282
(IV)	3-[(3-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole	270
(V)	3-[(4-ethylphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole	280
(VI)	3-[(2-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole	286
(VII)	3-[(2,5-dichlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole	320
(VIII)	3-[(4-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole	270
(IX)	3-[(4-chloro-2-methylphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole	300

Table 1

5

These intermediate compounds were then N-alkylated and the ester hydrolysed in a similar manner to that of example 1. This gave the examples 2-10 of Table 2.

Example	Name	MS: ES(-ve)(M-H)
---------	------	------------------

2	3-[(2-chloro-4-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid	362
3	3-[(3-chloro-4-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid	362
4	3-[(2-methoxyphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid	340
5	3-[(3-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid	328
6	3-[(4-ethylphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid	338
7	3-[(2-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid	344
8	3-[(2,5-dichlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid	378
9	3-[(4-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid	328
10	3-[(4-chloro-2-methylphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-acetic acid	358

Table 2

Example 11**3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-cyano-2,5-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid****i) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole-4-carbonitrile**

A stirred solution of 1-[(4-chlorophenyl)thio]-acetone (6.14 g) in dry dichloromethane (150 ml) at -78°C was treated with sulphuryl chloride (2.25 ml). After 30 min a prepared solution of *N,N,N',N'*-tetramethyl-1,8-naphthalenediamine (6.01 g) and 5-amino-2-chlorobenzonitrile (3.89 g) in dry dichloromethane (80 ml) was added dropwise over 30 min.

The mixture was stirred for a further 2 hours, after which triethylamine (4.26 ml) was added and the reaction allowed to reach room temperature. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (200 ml), washed with water, 1N HCl and brine. The

organic phase was dried (MgSO₄), evaporated *in vacuo*, and the residue purified by flash column chromatography eluting with iso-hexane and ethyl acetate (1:1) to give the sub-title compound (1 g).

¹H NMR CDCl₃: δ 12.52 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 3.29 (s, 3H).

The regioisomer, 5-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-6-carbonitrile (600 mg) was also obtained.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.68 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.15 (2H, dt), 6.91 (2H, dt), 2.57 (3H, s).

ii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-cyano-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid, methyl ester

To a stirred solution of sodium hydride (96.1 mg of 60% dispersion in mineral oil) in dry tetrahydrofuran (15 ml) was added 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indole-4-carbonitrile (400 mg) in dry tetrahydrofuran (5 ml). After 30 minutes the reaction was treated with methyl bromoacetate (177 μl) and stirring continued for 4 hours. The solvent was removed *in vacuo*, the residue redissolved in ethyl acetate, washed with water, brine, dried (MgSO₄), evaporated *in vacuo* and the residue purified by flash column chromatography eluting with 1:1 ethyl acetate and iso-hexane mixture. The sub-title compound was obtained as a yellow solid (360 mg).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.37 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.18 - 7.13 (2H, m), 7.00 - 6.96 (2H, m), 4.92 (2H, s), 3.80 (3H, s), 2.55 (3H, s).

iii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-cyano-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid

The product of step ii) 0.1 g, was dissolved in THF (5 ml) and NaOH (200 μl, 1.25M solution). After 3 hours further NaOH (200 μl, 1.25 M solution) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in water. The solution was acidified with dilute HCl. The resulting precipitate was filtered to give the title compound as a white solid (86 mg).

¹H NMR DMSO : δ 7.99 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.38 (2H, dt), 7.3 (2H, dt), 6.98 (2H, dt), 5.25 (2H, s), 2.49 (3H, s).

MS: APCI+ [M+H] 390

M.pt. 237-238°C

Example 12

5-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-6-cyano-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid**i) 5-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-6-cyano-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid, methyl ester**

The sub-title compound was prepared by the method of example 11 part ii) using the product of example 11 part i).

ii) 5-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-6-cyano-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

The title compound was prepared by the method of example 11 part iii) using the product of part i).

¹H NMR DMSO: δ 8.42 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.3 (2H, dt), 6.99 (2H, dt), 5.24 (2H, s), 2.46 (3H, s).

Example 13**3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-(ethylsulfonyl)-7-methoxy-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid****i) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-(ethylsulfonyl)-7-methoxy-2-methyl-1H-indole**

The sub-title compound was prepared by the method of example 11 part i) from 3-amino-4-methoxyphenylethyl sulfone.

¹H NMR CDCl₃: δ 9.00 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.12 (2H, dd), 6.86 (2H, m), 6.73 (1H, d), 4.05 (3H, s), 4.05 (3H, s), 3.46 (2H, q), 2.46 (3H, s) and 1.16 (3H, t).

ii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-(ethylsulfonyl)-7-methoxy-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid, methyl ester

The sub-title compound was prepared by the method of example 11 part ii) from the product of step i).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.92 (1H, d), 7.13 (2H, dt), 6.85 (2H, dt), 6.73 (1H, d), 5.27 (2H, s), 3.98 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.48 (2H, q), 2.38 (3H, s) and 1.18 (3H, t).

iii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-(ethylsulfonyl)-7-methoxy-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

The sub-title compound was prepared by the method of example 11 part iii) from the product of step ii).

¹H NMR DMSO: δ 7.72 (1H, d), 7.24 (2H, m), 6.96 (1H, d), 6.86 (2H, dt), 5.29 (2H, s), 5.27 (2H, s), 3.97 (3H, s), 3.41 (2H, q), 2.34 (3H, s) and 1.01 (3H, t).

Example 14

3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-[(diethylamino)sulfonyl]-7-methoxy-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

i) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-N,N-diethyl-7-methoxy-2-methyl-1H-indole-4-sulfonamide

The sub-title compound was prepared by the method of example 11 part i) from 3-amino-N,N-diethyl-4-methoxy-benzenesulfonamide.

¹H NMR CDCl₃: δ 7.80 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.08 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.66 (1H, d), 4.04 (3H, s), 3.25 (4H, q), 3.79 (3H, s), 2.43 (3H, s) and 0.98 (6H, t).

ii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-[(diethylamino)sulfonyl]-7-methoxy-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid, methyl ester

The sub-title compound was prepared by the method of example 11 part ii) from the product of step i), used directly without any further purification.

iii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-[(diethylamino)sulfonyl]-7-methoxy-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

The sub-title compound was prepared by the method of example 11 part iii) from the product of step ii).

m.pt. 247-249°C

¹H NMR DMSO: δ 7.56 (1H, d), 7.18 (2H, dt), 6.85-6.79 (3H, m), 5.13 (2H, s), 3.94 (3H, s), 3.14 (4H, q), 2.29 (3H, s) and 0.88 (6H, t).

Example 15

4-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

i) 4-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole

To a suspension of (3-chlorophenyl)-hydrazine hydrochloride (2 g) in acetic acid (30 ml) was added 1-[(4-chlorophenyl)thio]-acetone (2.24 g), acetonitrile (20 ml) and water (10 ml). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue suspended in EtOAc, washed with sodium hydrogen carbonate solution, brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in acetic acid (20 ml) and heated to 80°C overnight. The reaction mixture was poured into water, basified using NaOH and the organics extracted into EtOAc. The EtOAc was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. Purification by Flash column chromatography (10% EtOAc/hexane as eluent) gave the sub-title compound (0.816 g).

¹H NMR CDCl₃: δ 8.38 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 4H), 6.96 (dt, 2H), 2.52 (s, 3H)

ii) 4-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid, methyl ester

To a solution of the product from part (i) (0.2 g) in THF (5ml) was added 1.0M sodium bis(trimethylsilyl)amide solution in THF (0.65 ml). The mixture was stirred for 30 minutes before methyl bromoacetate (62 μ l) was added, the reaction was stirred at room temperature overnight. A further 0.3 ml of 1.0M sodium bis(trimethylsilyl)amide solution in THF and 30 μ l of methyl bromoacetate was added to the mixture and was stirred for a further 3 hours. The mixture was then purified by flash column chromatography (14% EtOAc/hexane as eluent) to give sub-title compound (0.21 g).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.17-7.11 (m, 5H), 6.95 (dt, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)

iii) 4-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

To a solution of the product from part (ii) (0.11 g) in THF (5 ml) was added a 1.25M solution of NaOH (aq) (0.25 ml). The reaction was stirred overnight at room temperature.

The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved/suspended in water. The pH was adjusted to 2 using dilute HCl (aq) and the organics extracted into EtOAc, washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by solid phase extraction using NH_2 sorbent (2 g), eluting with acetonitrile followed by 10% trifluoroacetic acid/acetonitrile to give the title compound (0.06 g).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.54 (dd, 1H), 7.27 (dt, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.95 (dt, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)

MS: APCI- $[\text{M}-\text{H}]$ 364

M.pt. 184-187°C

Example 16

5-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

i) 5-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole

The sub-title compound was prepared by the method of example 15 part (i) using (4-chlorophenyl)-hydrazine hydrochloride. Product purified using flash column chromatography (20% EtOAc/hexane as eluent).

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.31 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).

ii) 5-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid, methyl ester

The sub-title compound was prepared by the method of example 15 part (ii) using the product from part (i).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.52 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.20-7.10(m, 3H), 6.97-6.89 (m, 2H), 4.80 (d, 2H), 3.79 (d, 3H), 2.47(d, 3H).

iii) 5-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

To a solution of the product from part (ii) (0.11 g) in THF (5ml) was added a 1.25 M solution of NaOH (aq) (0.25 ml). The reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved/suspended in water. The pH was adjusted to 2 using dilute HCl (aq) and the solid which precipitated was isolated by filtration and dried under vacuum at 40°C to give the title compound.

¹H NMR CDCl₃: δ 7.60 (d, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 3H), 7.19 (dd, 1H), 6.98 (dt, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.42 (s, 3H) .

MS: APCI- [M-H] 364

M.pt. decomposed >211°C

Example 17

6-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

i) 6-chloro-3-[4(-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole

The sub-title compound was prepared by the method of example 15 part (i).

¹H NMR CDCl₃: δ 8.27 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 2.50 (s, 3H).

ii) 6-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid, methyl ester

The sub-title compound was prepared by the method of example 15 part (ii) using the product from part (i).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.43 (d, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 3H), 6.92 (dd, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.80 (d, 3H), 2.46 (d, 3H).

iii) 6-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

The title compound was prepared by the method of example 16 part (iii) using the product from part (ii).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.71 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26 (dt, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.96 (dt, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

MS: APCI- [M-H] 364

M.pt. decomposed >189 °C

Example 18

7-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid**i) 7-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole**

The sub-title compound was prepared by the method of example 15 part (i) using (2-chlorophenyl)-hydrazine hydrochloride. The product purified using Flash column chromatography (14%EtOAc/hexane as eluent).

¹H NMR CDCl₃: δ 8.48 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

ii) 7-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid, methyl ester

The sub-title compound was prepared by the method of example 15 part (ii) using the product from part (i).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.44 (d, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 7.03 (td, 1H), 6.92 (dd, 2H), 5.37 (2H, d), 3.81 (3H, d), 2.46 (3H, d).

iii) 7-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

The title compound was prepared by the method of example 16 part (iii) using the product from part (ii).

¹H NMR DMSO δ 7.35 (dd, 1H), 7.28 (dt, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.98 (dt, 2H), 5.36 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

MS: APCI- [M-H]⁻ 364

M.pt. decomposes > 207°C

Example 19**3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-5-(methylsulfonyl)-1H-indole-1-acetic acid****i) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-5-(methylsulfonyl)-1H-indole**

The sub-title compound was prepared by the method of example 11 step i) from 4-methylsulphonyl-aniline hydrochloride.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.78 (1H, s), 8.16 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.13 (2H, dt), 6.92 (2H, dt), 3.06 (3H, s), 2.55 (3H, s).

ii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-5-(methylsulfonyl)-1H-indole-1-acetic acid, methyl ester

The sub-title compound was prepared by the method of example 11 step ii) from the product of step i).

¹H NMR CDCl₃: δ 8.20 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.38 (1H, d), 7.14 (1H, dd), 6.92 (2H, dd), 4.96 (2H, s), 3.79 (3H, d), 2.52 (3H, s).

iii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-5-(methylsulfonyl)-1H-indole-1-acetic acid

The product of part ii) (190 mg) was treated with methanol (10 ml), LiOH (18.9 mg) and water (2 ml). The reaction mixture was stirred for 4 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in water, acidified HCl to give the title compound as a white solid, 44 mg.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.19 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.39 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 6.91 (2H, dd), 4.98 (2H, s), 3.04 (3H, s), 2.53 (3H, s).

M.pt. 185-187°C.

Example 20

2,5-dimethyl-3-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]thio]-1H-indole-1-acetic acid

i) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-(methylsulfonyl)-1H-indole and 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-6-(methylsulfonyl)-1H-indole

The sub-title compound was prepared by the method of example 19 part i) from 3-(methylsulfonyl)aniline hydrochloride to give a mixture of 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-6-(methylsulfonyl)-1H-indole and 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-(methylsulfonyl)-1H-indole. These were purified by Flash silica chromatography with

50%EtOAc/Hexane as eluent. This gave the title product:

¹H NMR DMSO : δ 7.77 (2H, ddd), 7.33 (2H, t), 7.24 (2H, dt), 6.87 (2H, dt), 3.32 (3H, s), 2.40 (3H, s).

In addition 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-6-(methylsulfonyl)-1H-indole was also isolated. This isomer was used in example 2 step i.

¹H NMR DMSO: δ 12.30(1H, s), 7.93(1H, d), 7.50-7.59(2H, m), 7.27(2H, dd), 6.95-7. (2H, m), 3.19(3H, s), 2.52(3H, s).

ii) 2,5-dimethyl-3-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]thio]-1H-indole-1-acetic acid

To the product of Example 21 step i (0.28 g) dissolved in THF (5 ml) was added NaH (63 mg, 60% dispersion in oil) and the reaction left to stir for 10 minutes. Ethyl bromoacetate (0.13 ml) was added and the reaction left to stir for 3 hours. EtOH (2 ml) and NaOH (2 ml, 10% aqueous) was added and the reaction left to stir for 30 mins. Evaporation of EtOH followed by addition of HCl (1M) gave a white precipitate. This was filtered and washed with diethyl ether to give the title product as a solid (0.351 g).

¹H NMR DMSO : δ 13.33 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.81 (1H, dd), 7.40 (1H, t), 7.24 (2H, dt), 6.89 (2H, dt), 5.29 (2H, s), 3.32 (3H, s), 2.39 (3H, s)

MS: APCI+ [M+DMSO] 488

Example 21

2-methyl-3-[(4-methylphenyl)thio]-6-(methylsulfonyl)-1H-indole-1-acetic acid

i) 2-methyl-3-[(4-methylphenyl)thio]-6-(methylsulfonyl)-1H-indole-1-acetic acid ethyl ester

To a stirred solution of sodium hydride (45mg of 60% dispersion in mineral oil) in dry tetrahydrofuran (10ml) was added 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-6-(methylsulfonyl)-1H-indole (160mg) (the product of Example 20 step i). After 30 minutes the reaction was treated with ethyl bromoacetate (78 μ l) and stirring continued for 1 hour. Reaction was quenched with ethanol, the solvent was removed *in vacuo*, the residue redissolved in ethyl acetate, washed with water, dried (MgSO₄), and evaporated *in vacuo* and the residue purified by flash column chromatography eluting with 30% ethyl acetate and iso-hexane mixture. The sub-title compound was obtained as a white solid (180 mg).

MS: ES+[M+H] 438.

ii) 2-methyl-3-[(4-methylphenyl)thio]-6-(methylsulfonyl)-1H-indole-1-acetic acid

The product of step ii) (180 mg), was dissolved in ethanol (5 ml) and NaOH (1ml of a 10% solution) was added. After 1 hour the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in water. The solution was acidified with aqueous HCl (1M) and extracted with ethyl acetate, washed with water, dried (MgSO₄), and evaporated *in vacuo*. The product was purified using NH₂ resin (0.5 g), loaded in MeCN and freed with 5% acetic acid/MeCN, to give 30 mg of product as a white solid.

¹H NMR DMSO : δ 8.11 (1H, s), 7.50-7.62 (2H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 6.98 (2H, dd), 4.96 (2H, s), 3.21 (3H, s), 2.48 (3H, s)

MS: APCI+ [M+DMSO] 488.

Example 22

4-bromo-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

i) 4-bromo-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole

The sub-title compound was prepared by the method of example 15 part (i) using (3-bromophenyl)-hydrazine hydrochloride. The product purified using flash column chromatography (10% EtOAc/hexane as eluent).

¹H NMR CDCl₃ δ 7.31 (1H, s), 7.30 (2H, d), 7.13 (2H, dt), 7.02 (1H, t), 6.94 (2H, dt), 2.52 (3H, s).

ii) 4-bromo-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid, 1,1-dimethylethyl ester

The sub-title compound was prepared by the method of example 11 part (ii) using the product of part (i) and *t*-butylbromoacetate. The product was purified using flash column chromatography (10% EtOAc/hexane as eluent).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.31 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.94 – 6.91 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

iii) 4-bromo-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

To a solution of the product from part (ii) (0.09 g) in dichloromethane (2ml) was added trifluoroacetic acid (0.1 ml). The reaction was stirred overnight at room temperature. The solid which had precipitated was isolated by filtration, washed with hexane and dried overnight under vacuum at 40°C to give the title compound (0.025 g).

¹H NMR (DMSO) δ 7.59 (dd, 1H), 7.29–7.25 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 6.94 (dt, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

MS: APCI+ [M+H]⁺ 411

M.pt. decomposes >213°C

Example 23

3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-[4-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1-piperazinyl]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

To a dry flask was charged the product from example 22 part (ii) (1g), *N*-tert-Butoxycarbonylpiperazine (0.48 g), Pd₂(dba)₃ (3 mg), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl Binap (10 mg) and toluene (5 ml). The reaction was heated to 110°C for 1 hour then allowed to cool. The mixture was diluted with EtOAc, washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified using Flash column chromatography (eluent 25% EtOAc/Hexane then 50% EtOAc/Hexane/ 1% Acetic acid). Further purification using reverse phase preparative HPLC (eluent MeCN/NH₃ (aq)) gave titled compound (0.021 g).

¹H NMR (DMSO) δ 7.22 (dt, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.93 (dt, 2H), 6.66 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.33 (s, 4H), 2.79 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

MS: APCI+ [M+H]⁺ 516

M.pt. 173°C

Example 24

3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-(1-piperazinyl)-1H-indole-1-acetic acidi) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-[4-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1-piperazinyl]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid, 1,1-dimethylethyl ester

The sub-title compound was prepared by the method of example 23. The product was purified by flash column chromatography (eluent 25% EtOAc/hexane).

¹H NMR (DMSO) 90°C δ 7.21–7.15 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.26 (s, 4H), 2.81 (t, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.40 (s, 18H).

ii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-(1-piperazinyl)-1H-indole-1-acetic acid

To a solution of the product from part (i) (0.34 g) in dichloromethane (5 ml) was added 4M HCl in dioxan (1.3 ml), the mixture was stirred at room temperature overnight. The solid which precipitated was isolated by filtration, suspended in dichloromethane (20 ml) and trifluoroacetic acid was added (6 ml) and the reaction stirred for a further 18 hours.

The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue triturated with ether to give a solid.

The solid was dried overnight at 40°C under vacuum to give the title compound (0.2 g).

¹H NMR (DMSO) 90°C δ 7.28–7.20 (m, 3H), 7.12 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.08 (d, 4H), 3.00 (d, 4H), 2.42 (s, 3H).

MS: APCI-[M-H] 414

M.pt. decomposes >249 °C

Example 255-bromo-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acidi) 5-bromo-3-[4-(chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole

The sub-title compound was prepared by the method of example 15 part (i) using (4-bromophenyl)-hydrazine hydrochloride. Product purified by flash column chromatography (eluent 10% EtOAc/hexane).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.93 (dt, 2H), 2.51 (s, 3H).

MS: APCI+ [M+H] 352

ii) 5-bromo-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid, 1,1-dimethylethyl ester

The sub-title compound was prepared by the method of example 11 part (ii) using the product of part (i) and t-butylbromoacetate. Product was purified using flash column chromatography.

(10% EtOAc/hexane as eluent).

¹H NMR (DMSO) δ 7.54 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

Addition of ethanol to the residue after evaporation resulted in by-product 5-bromo-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid, ethyl ester also been obtained after chromatography.

¹H NMR (DMSO) δ 7.56 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 6.97 (dd, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

iii) 5-bromo-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid, sodium salt

To a solution of the by-product from part (ii) (0.2 g) in ethanol (10 ml) was added a 1M solution of NaOH (aq) (0.5 ml). The reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue recrystallised from boiling water. The solid was isolated by filtration, dried overnight at 40°C under vacuum to give the title compound (0.13 g).

¹H NMR (DMSO) δ 7.39 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 6.97 (dt, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

Example 26

3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-5-phenyl-1H-indole-1-acetic acid

i) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-5-phenyl-1H-indole-1-acetic acid, ethyl ester

To a solution of the product of example 25 part (ii) (0.5 g) in ethanol (0.8 ml) and toluene (3 ml) was added 2M sodium carbonate solution in water (1.4 ml), phenylboronic acid (0.131 g) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.2 g). The reaction was heated to reflux for 2 hours, cooled and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography to give the sub-title compound (0.4 g). This was used in step (ii) without further characterisation.

ii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-5-phenyl-1H-indole-1-acetic acid

The title compound was prepared by the method of example 26 part (iii). Purification by reverse phase preparative HPLC gave the title compound.

¹H NMR (DMSO) δ 7.61-7.53 (4H, m), 7.46-.38 (3H, m), 7.31 - 7.22 (3H, m), 7.01 (2H, dd), 4.91 (2H, s), 2.42 (3H, s).

MS: APCI- [M-H] 406

Example 27

3-[(4-chlorophenyl)thio]-5-cyano-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid**i) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-5-cyano-2-methyl-1H-indole**

To a stirred solution of 4-aminobenzonitrile (5 g) in dichloromethane (150 ml) cooled to -70°C was added t-butyl hypochlorite (4.6 g) dropwise over 5 minutes. The reaction was stirred for 10 minutes before 1-[4-chlorophenyl]thio]-2-propanone (8.49 g) was added as a solution in dichloromethane (20 ml). After 1 hour triethylamine (5.9 ml) was added and the reaction allowed to warm to room temperature. The reaction was diluted with dichloromethane, washed with HCl (aq), brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo to give a brown solid. Purification by recrystallisation from Methanol gave the sub-

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 6.93 (dd, 2H), 2.56 (s, 3H).

ii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-5-cyano-2-methyl-1H-indole-acetic acid, ethyl ester

The sub-title compound was prepared by the method of example 11 part (ii) using the product from part (i). Used without further characterisation in part (iii).

iii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-5-cyano-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

The title compound was prepared using the method of example 16 part (iii) using the product from part (ii).

¹H NMR (DMSO) δ 13.34 (s, 1H), 7.82–7.77 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.29 (dt, 2H), 7.02–6.98 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

MS: APCI-[M-H] 355

Example 28**3-[(4-Cyanophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-yl-acetic acid, ammonium salt****i) (2,5-dimethyl-1H-indol-1-yl)acetic acid**

60% sodium hydride/oil (0.64 g) was added to a solution of 2,5-dimethyl-1H-indole (2.0 g) in DMF (15 ml). After 15 min ethyl bromoacetate (2.7 ml) was added quickly and the reaction stirred for 20 min. The reaction mixture was quenched with 1% aqueous acetic acid (100 ml), extracted with ethyl acetate (2 x 100 ml) and washed with water (2 x 50 ml) and brine (20 ml). The extracts were dried (MgSO₄), filtered and evaporated *in vacuo* to yield a brown solid. The solid was dissolved in EtOH (20 ml) and aqueous sodium hydroxide (1M, 10ml) added. After 1 hour the solution was adjusted to pH6 with aqueous hydrochloric acid (1M, ~10ml), and then evaporated *in vacuo*. The residue was purified by

flash column chromatography (gradient 1-10% methanol in dichloromethane). The sub-
title compound was obtained as a red/brown solid (1.3 g).

MS (APCI+) 204 [M+H]⁺

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.22 - 7.17 (2H, m), 6.85 (1H, d), 6.11 (1H, s), 4.87 (2H, s), 2.34
(3H, s), 2.30 (3H, s)

ii) {3-[(4-Cyanophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indol-1-yl}acetic acid, ammonium salt

Iodine (0.51 g) was added to a solution of 4-cyanobenzenethiol (0.27 g) and the product
from example 28 step i) (0.2 g) in DMF (5 ml). After 1 hour the solution was purified by
reverse phase HPLC. The solvent was evaporated *in vacuo* and the oily residue treated
with ether to give a solid. Filtered off and dried to yield the title compound as a white solid
(0.25 g).

MS: APCI- [(M-NH₄)-H]⁺ 334

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.62 (2H, d), 7.35 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.08 (2H, d), 6.97 (1H, d),
4.80 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.32 (3H, s)

Example 29

3-[(3-methoxyphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid

Iodine (0.51 g) was added to a solution of 3-methoxybenzenethiol (0.25 g) and the product
from example 28 step i) (0.2 g) in DMF (5ml). After 1 hour the solution was purified by
reverse phase HPLC. The solvent was evaporated *in vacuo* and the oily residue treated
with ether to give a solid. Filtered off and dried to yield the title compound as a white solid
(0.22 g).

MS: APCI- [(M-H)]⁺ 340

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.40 (1H, d), 7.16 (1H, s), 7.11 (1H, t), 6.98 (1H, d), 6.63 (1H, d),
6.55 (1H, d), 6.45 (1H, s), 5.08 (2H, s), 3.61 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.34 (3H, s)

Example 30

3-[(4-methoxyphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid, ammonium salt

Iodine (0.51 g) was added to a solution of 4-methoxybenzenethiol (0.25 g) and the product
from example 28 step i) (0.2 g) in DMF (5 ml). After 1 hour the solution was purified by
reverse phase HPLC. The solvent was evaporated *in vacuo* and the oily residue treated
with ether to give a solid. Filtered off and dried to yield the title compound as a white
solid (0.27 g).

MS: APCI- [(M-H)]⁺ 340

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, s), 6.95 (2H, d), 6.90 (1H, d), 6.78 (2H, d), 4.60 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.38 (3H, s) and 2.33 (3H, s).

Example 31

3-[(3-ethylphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid ammonium salt

Iodine (0.44 g) was added to a solution of 2-ethylbenzenethiol (0.32 g) and the product from example 28 step i) (0.2 g) in DMF (5 ml). After 1 hour the solution was purified by reverse phase HPLC. The solvent was evaporated *in vacuo* and the oily residue treated with ether to give a solid. Filtered off and dried to yield the title compound as a white solid (0.18 g).

MS APCI [(M-NH₄)-H]⁺ 338

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.26 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.01 - 6.85 (3H, m), 6.48 (1H, d), 4.57 (2H, s), 2.83 (2H, q), 2.34 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.31 (3H, t)

Example 32

2,5-dimethyl-3-[(2-methylphenyl)thio]-1H-indole-1-acetic acid

Iodine (0.29 g) was added to a solution of 2-methylbenzenethiol (0.16 g) and the product from example 28 step i) (0.2 g) in DMF (5ml). After 1 hour the solution was purified by reverse phase HPLC. The solvent was evaporated *in vacuo* and the oily residue treated with ether to give a solid. Filtered off and dried to yield the title compound as a white solid (0.16 g).

MS: APCI [(M-H)]⁺ 324

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.07 (1H, s), 6.97 - 6.86 (3H, m), 6.47 (1H, d), 4.49 (2H, s), 2.42 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.31 (3H, s)

Example 33

3-[(3-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid, sodium salt

Iodine (0.29 g) was added to a solution of 3-chlorobenzenethiol (0.175 g) and the product from example 28 step i) (0.2 g) in EtOH (5 ml). After 1 hour the solution was purified by reverse phase HPLC. The solvent was evaporated *in vacuo* to yield the product as a colourless oil. The oil was then dissolved in methanol (10 ml) treated with aqueous sodium hydroxide (1M, 0.52 ml) and evaporated *in vacuo* to yield the sodium salt as a white solid (0.19 g).

MS APCI [(M-Na)-H]⁺ 344

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.28 - 7.15 (2H, m), 7.13 - 7.06 (2H, m), 6.97 - 6.88 (3H, m), 4.42 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.33 (3H, s)

124

125

Example 34**3-[(2-Fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid, sodium salt**

Iodine (0.51 g) was added to a solution of 2-fluorobenzenethiol (0.26 g) and the product from example 28 step i) (0.2 g) in DMF (5 ml). After 1 hour the solution was purified by reverse phase HPLC. The solvent was evaporated *in vacuo* to yield the product as a colourless oil. The oil was then dissolved in MeOH (10 ml) treated with aqueous sodium hydroxide (1M, 0.52 ml) and evaporated *in vacuo* to yield the sodium salt as a white solid (0.08 g).

MS APCI- $[(M-Na)-H]^-$ 328

1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.24 (1H, d), 7.18 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.09 (1H, m), 6.91 (1H, d), 6.56 (1H, m), 6.56 (1H, m), 4.42 (2H, s), 2.35 (3H, s), 2.33 (3H, s)

Example 35**3-[(2,6-Dichlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid**

Iodine (0.51 g) was added to a solution of 2,6-dichlorobenzenethiol (0.36 g) and the product from example 28 step i) (0.2 g) in DMF (5 ml). After 1 hour the solution was purified by reverse phase HPLC. The solvent was evaporated *in vacuo* and the oily residue treated with ether to give a solid. Filtered off and dried to yield the title compound as a white solid (0.22 g).

MS APCI- $[M-H]^-$ 378

1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.49 (2H, d), 7.29 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.13 (1H, s), 6.88 (1H, d), 4.81 (2H, s), 2.44 (3H, s), 2.29 (3H, s)

Example 36**3-(1H-Imidazol-2-ylthio)-2,5-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid, ammonium salt**

Iodine (0.51 g) was added to a solution of 1H-imidazole-2-thiol (0.20 g) and the product from example 28 step i) (0.2 g) in DMF (5 ml). After 1 hour the solution was purified by reverse phase HPLC. The solvent was evaporated *in vacuo* and the oily residue treated with ether to give a solid. Filtered off and dried to yield the title compound as a white solid (0.23 g).

MS APCI- $[M-H]^-$ 300

1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.15 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.21 (2H, s), 6.90 (1H, d), 4.51 (2H, s), 2.40 (3H, s), 2.35 (3H, s)

Example 37

125

226

126

2,5-Dimethyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)-1*H*-indole-1-acetic acid

Iodine (0.51 g) was added to a solution of 1*H*-1,2,4-triazole-3-thiol (0.20 g) and the product from example 28 step i) (0.2 g) in DMF (5 ml). After 1 hour the solution was purified by reverse phase HPLC. The solvent was evaporated *in vacuo* and the oily residue treated with ether to give a solid. Filtered off and dried to yield the title compound as a white solid (0.24 g).

MS APCI- [M-H]⁺ 301

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.15 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.20 (1H, s), 6.90 (1H, d), 4.49 (2H, s), 2.40 (3H, s), 2.35 (3H, s)

Example 38**2,5-Dimethyl-3-[(4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-1*H*-indole-1-acetic acid**

Iodine (0.51 g) was added to a solution of 4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol (0.20 g) and the product from example 28 step i) (0.2 g) in DMF (5 ml). After 1 hour the solution was purified by reverse phase HPLC. The solvent was evaporated *in vacuo* and the oily residue treated with ether to give a solid. Filtered off and dried to yield the title compound as a white solid (0.21 g).

MS APCI- [M-H]⁺ 315

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.44 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.19 (1H, d), 6.90 (1H, d), 4.46 (2H, s), 3.52 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.35 (3H, s)

Example 39**2,5-Dimethyl-3-[(4-methyl-2-oxazolyl)thio]-1*H*-indole-1-acetic acid**

Iodine (0.51 g) was added to a solution of 4-methyl-2-oxazolethiol (0.23 g) and the product from example 28 step i) (0.2g) in DMF (5 ml). After 1 hour the solution was purified by reverse phase HPLC. The solvent was evaporated *in vacuo* and the oily residue treated with ether to give a solid. Filtered off and dried to yield the title compound as a white solid (0.23 g).

MS APCI- [M-H]⁺ 315

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.69 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.22 (1H, s), 6.95 (1H, d), 4.78 (2H, s), 2.42 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.99 (3H, s)

Example 40**2,5-Dimethyl-3-[(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)thio]-1*H*-indole-1-acetic acid**

127

Iodine (0.51 g) was added to a solution of 1-methyl-1*H*-imidazole-2-thiol (0.23 g) and the product from example 28 step i) (0.2 g) in DMF (5 ml). After 1 hour the solution was purified by reverse phase HPLC. The solvent was evaporated *in vacuo* and the oily residue treated with ether to give a solid. Filtered off and dried to yield the title compound as a white solid (0.21 g).

MS APCI- [M-H]⁺ 314

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.37 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.15 (1H, s), 6.93 (1H, d), 6.84 (1H, s), 4.97 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.36 (3H, s)

Example 41

2,5-Dimethyl-3-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]thio]-1*H*-indole-1-acetic acid, ammonium salt

i) 4-(Methylsulfonyl)-benzenethiol

1-Fluoro-4-(methylsulfonyl)-benzene (1.74 g) and sodium hydrosulphide hydrate (0.67 g) were dissolved in DMF (10 ml) and stirred at room temperature for 24 hours. The reaction was quenched with water, acidified with 2M hydrochloric acid (20 ml) and extracted with ethyl acetate (2 x 50 ml). The combined extracts were then washed with water (2 x 25 ml) and brine (20 ml). The organic solution was dried (MgSO₄), filtered and evaporated *in vacuo* to yield the sub-title compound as a white solid (1.8 g).

MS: ESI⁺: [M+H]⁺ 188

¹H NMR CDCl₃: δ 7.99 (2H, d), 7.27 (2H, d), 3.05 (3H, s)

ii) 2,5-Dimethyl-3-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]thio]-1*H*-indole-1-acetic acid, ammonium salt

Iodine (0.51 g) was added to a solution of the product from example 41 step i) (0.565 g) and the product from example 28 step i) (0.2 g) in DMF (5 ml). After 1 hour the solution was purified by reverse phase HPLC. The solvent was evaporated *in vacuo* and the oily residue treated with ether to give a solid, which was filtered and dried to yield the title compound as a white solid (0.25 g)

MS: APCI- [M-H]⁺ 388

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.69 (2H, d), 7.31 (1H, d), 7.15 (2H, d), 7.11 (1H, s), 6.95 (1H, d), 4.62 (2H, s), 3.13 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.33 (3H, s)

Example 42

2,5-Dimethyl-3-(8-quinolinylthio)-1*H*-indole-1-acetic acid, hemi-ammonium salt

Iodine (0.25 g) was added to a solution of 8-quinolinethiol (0.16 g) and the product from example 28 step i) (0.1 g) in DMF (5 ml). After 1 hour the solution was purified by reverse phase HPLC. The solvent was evaporated *in vacuo* and the oily residue treated with ether to give a solid, which was filtered and dried to yield the title compound as a white solid (0.08 g).

MS: APCI - [M-H] 361

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.97 (1H, s), 8.37 (1H, d), 7.62 (2H, m), 7.32 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.08 (1H, s), 6.94 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.69 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.30 (3H, s)

Example 43

3-[(4-Chlorophenyl)thio]-5-fluoro-2,4-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid

i) 7-Chloro-5-fluoro-2,4-dimethyl-3-methylthio-1H-indole

A stirred solution of 2-chloro-4-fluoro-5-methylaniline (1.65 g) in methylene chloride (100 ml) under nitrogen was treated at -65°C with a solution of ^tbutyl hypochlorite (1.13 g) in methylene chloride (5 ml), stirred at -65°C for 10 min, treated at -65°C with a solution of methylthioacetone (1.080 g) in methylene chloride (5 ml) stirred at -65°C for 1 hour, treated at -65°C with triethylamine (1.05 g) and allowed to reach ambient temperature. The solution was washed, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by silica chromatography using 25% acetone in isohexane as eluent to give the title compound (1.7 g).

MS: APCI - [M-H] 242

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.67 (1H, s), 7.07 (1H, d), 2.71 (3H, d), 2.48 (3H, s), 2.19 (3H, s).

ii) 7-Chloro-5-fluoro-2,4-dimethyl-1H-indole

A solution of the product from part i) (1.13 g) and thiosalicylic acid (1.43 g) in trifluoroacetic acid (50 ml) was stirred at 60°C for 2 hours and evaporated. The residue was taken up in methylene chloride, washed with 1N aqueous sodium hydroxide solution followed by water, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by silica chromatography using 10% ethyl acetate in isohexane as eluent to give the title compound (0.82 g).

MS: ESI 197 [M+H]

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.25 (1H, s), 6.97 (1H, d), 6.28 (1H, q), 2.40 (3H, d), 2.30 (3H, d)

iii) 5-Fluoro-2,4-dimethyl-1H-indole

A stirred suspension of 10% palladium on carbon (200 mg) in ethanol (50 ml) was treated with a solution of ammonium formate (2.3 g) in water (2 ml), stirred for 1 min, treated with

129

a solution the the product from part ii) (721 mg) in ethanol (10 ml), stirred for 2 days, treated with more 10% palladium on carbon (500 mg), stirred at 40°C for 2 hours and filtered. The solids were washed with ethanol and the combined filtrates were evaporated. The residue was taken in ether, washed, dried (MgSO₄) and evaporated to give the title compound.

MS: ESI + [M+H] 163

¹H NMR CDCl₃: δ 7.82 (1H, s), 7.04 - 7.01 (1H, m), 6.82 (1H, dd), 6.21 - 6.21 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.40 - 2.40 (3H, m).

iv) Methyl 5-Fluoro-2,4-dimethyl-1H-indol-1-yl]acetate.

A stirred suspension of the product from step iii) (2 g) and cesium carbonate (4.8 g) in acetone (100 ml) was treated with methyl bromoacetate (4.22 g), heated under reflux overnight, treated with more cesium carbonate (2.4 g) and methyl bromoacetate (1.3 ml), heated under reflux for 2 hours and evaporated. The residue was taken up in ethyl acetate, washed with brine (3 x), dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by silica chromatography using 20% acetone in isohexane as eluent to give the title compound as a white solid (2.57 g)

MS: APCI-[M-H] 253

BP 176°C.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 6.92 - 6.83 (2H, m), 6.30 (1H, s), 4.76 (2H, s), 3.74 (3H, s), 2.40 - 2.39 (6H, m).

v) 5-Fluoro-2,4-dimethyl-1H-indol-1-yl]acetic acid

A stirred solution of the product from step iv) (2.51 g) in THF (50 ml) was treated with a solution of lithium hydroxide (894 mg) in water (10 ml), stirred overnight and concentrated to remove most of the THF. The residue was acidified with 1N hydrochloric acid and extracted with methylene chloride. The washed and dried (MgSO₄) extract was evaporated to give the title compound as a white solid (2.33 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.98 (1H, s), 7.16 (1H, dd), 6.83 (1H, dd), 6.27 (1H, s), 4.92 (2H, s), 2.32 - 2.32 (6H, m)

MS: APCI-[M-H] 220

vi) 3-[(4-Chlorophenyl)thio]-5-fluoro-2,4-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid.

A stirred solution of the product from step v) (221 mg) and iodine (508 mg) in DMF (2 ml) was treated with a solution of 4-chlorothiophenol (288 mg) and stirred overnight. The

solution was purified by reversed phase preparative HPLC to give the title compound (50 mg).

MS: APCI-[M-H] 362

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.30-7.25 (3H, m), 6.97 - 6.89 (3H, m), 4.74 (2H, s), 2.44 (3H, d),
2.36 (3H, s)

Example 44

3-[(4-Cyanophenyl)thio]-5-fluoro-2,4-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid

The title compound was prepared from the product of example 49), step v) (221 mg),

iodine (508 mg) and 4-thiobenzonitrile (270 mg) by the method of example 49), step vi).

MS: APCI-[M-H] 353

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.68 - 7.63 (2H, m), 7.33 - 7.29 (1H, m), 7.12 - 7.08 (2H, m), 6.98 - 6.92 (1H, m), 4.78 (2H, s), 2.40 (3H, d), 2.35 (3H, s)

Example 45

3-[(2-Chlorophenyl)thio]-5-fluoro-2,4-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid

The title compound was prepared from the product of example 49), step v) (221 mg),

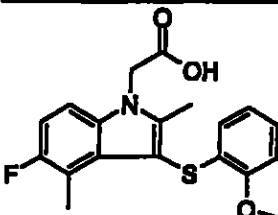
iodine (508 mg) and 2-chlorothiophenol (289 mg) by the method of example 49), step vi)

MS: APCI-[M-H] 362

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.45 - 7.42 (1H, m), 7.25 - 7.21 (1H, m), 7.13 - 7.06 (2H, m), 6.94 - 6.87 (1H, m), 6.53 - 6.50 (1H, m), 4.53 (2H, s), 2.39 (3H, d), 2.33 (3H, s)

Example 46

5-Fluoro-3-[(2-methoxyphenyl)thio]-2,4-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid



The title compound was prepared from the product of example 49), step v) (221 mg), iodine (508 mg) and 2-methoxythiophenol (280 mg) by the method of example 49), step vi)

MS: APCI-[M-H] 358

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.39-7.34 (1H, m), 7.08-6.93 (3H, m), 6.74-6.69 (1H, m), 6.33 (1H, dd), 5.09 (2H, s), 3.89 (3H, s), 2.40 (3H, d), 2.34 (3H, s)

Example 47

5-Fluoro-3-[(2-ethylphenyl)thio]-2,4-dimethyl-1H-indole-1-acetic acid

The title compound was prepared from the product of example 49), step v) (221 mg), iodine (508 mg) and 2-ethylthiophenol (276 mg) by the method of example 49), step vi)

MS: APCI-[M-H] 356

5 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.28-7.23 (1H, m), 7.18 (1H, dd), 7.03-6.87 (3H, m), 6.47 (1H, dd), 4.71 (2H, s), 2.80 (2H, q), 2.40 (3H, d), 2.35 (3H, s), 1.29 (3H, t)

Example 48

10 **5-Fluoro-2,4-dimethyl-3-[[2-(1-methylethyl)phenyl]thio]-1H-indole-1-acetic acid**

The title compound was prepared from the product of example 49), step v) (221 mg), iodine (508 mg) and 2-isopropylthiophenol (304 mg) by the method of example 49), step vi)

MS: APCI-[M-H] 370

15 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.29 - 7.25 (2H, m), 7.03 (1H, td), 6.95 - 6.88 (2H, m), 6.47 (1H, dd), 4.78 (2H, s), 3.44 (1H, quintet), 2.40 (3H, d), 2.35 (3H, s), 1.30 (6H, d).

Example 49

5-fluoro-2,4-dimethyl-3-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]thio]-1H-indole-1-acetic acid

20 The title compound was prepared from the product of example 49), step v) (221 mg), iodine (508 mg) and 2-trifluoromethylthiophenol (356 mg) by the method of example 49), step vi)

MS: APCI-[M-H] 396

25 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.70 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.27 - 7.23 (2H, m), 6.91 (1H, t), 6.76 (1H, d), 4.57 (2H, s), 2.38 (3H, d) and 2.35 (3H, s).

Example 50

2,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)-3-[(4-phenyl-2-thiazolyl)thio]-1H-indole-1-acetic acid

i) 2,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)-3-(methylthio)-1H-indole

30 The title compound was made by the method of example 43 step i) using 4-methyl-3-(methylsulfonyl)-benzenamine.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.94 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.01 (1H, d), 3.51 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.19 (3H, d)

35 **b) 2,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)-1H-indole**

^
b

A solution of the product from part a) (1.00 g) and thiosalicylic acid (1.15 g) in trifluoroacetic acid (20 ml) was stirred at 60°C for 2 hours and then concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in methylene chloride, washed with 1N aqueous sodium hydroxide solution followed by water, dried (MgSO₄) and evaporated to give the title compound (0.47 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.36 (1H, s), 7.46 (1H, d), 6.99 (1H, d), 6.64 (1H, d), 3.33 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.66 (3H, s)

c) 2,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)-3-[(4-phenyl-2-thiazolyl)thio]-1H-indole-1-acetic acid

A stirred solution of the product from step b) (200 mg) and iodine (210 mg) in DMF (2 ml) was treated with 2-thiazolethiol, 4-phenyl- (300 mg) and stirred for 1 hour. The solution was treated with 60% sodium hydride (4.0 molar equivalents) and stirred overnight. Methyl bromoacetate (0.30 g) was added followed after 30 minutes stirring by water (2ml) tetrahydrofuran (2 ml) and lithium hydroxide (0.20 g). After stirring a further 30 minutes, the reaction mixture was acidified (2M HCl, 5 ml) and extracted into ethyl acetate (3 x 10ml). The combined organics were washed with saturated brine (3 x 10 ml), dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by reversed phase preparative HPLC to give the title compound (172 mg).

MS: APCI-[M-H] 471

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.94- .69 (4H, m), 7.49-7.24 (3H, m), 7.19 (1H, d), 5.05 (2H, s), 3.57 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.80 (3H, s).

Example 51

3-[(3-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)-1H-indole-1-acetic acid

The title compound was made by the procedure of example 50 step iii) using the product from step ii) (200 mg) and 3-chlorobenzenethiol (0.3 g).

The compound was purified by reversed phase preparative HPLC to give the title compound (40 mg).

MS: APCI-[M-H] 422

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.83 - 7.69 (1H, m), 7.26 - 6.97 (3H, m), 6.88 - 6.73 (2H, m), 5.01 (2H, d), 3.57 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.69 (3H, s)

Example 52

3-[(2-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)-1H-indole-1-acetic acid

The title compound (55 mg) was prepared by the method of example 57 step iii) using the product from step ii) (200 mg) and 2-chlorobenzenethiol (0.3 g).

MS: APCI-[M-H] 422

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.76 (1H, d), 7.39 (1H, m), 7.21 - 6.95 (3H, m), 6.34 (1H, m), 4.93 (2H, s), 3.64 (3H, s), 3.29 (3H, s), 2.69 (3H, s)

Example 53

3-[(4-chlorophenyl)thio]-5-(methoxycarbonyl)-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

(i) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-5-carboxylic acid

To a solution of the product from part 27 (i) (2 g) in ethanol (20 ml) was added 12.5M solution of sodium hydroxide (5 ml). The mixture was heated to reflux for 4 days. After cooling the mixture was poured into water and the pH adjusted to 2 using concentrated HCl (aq). The solid which precipitated was isolated by filtration and then recrystallised from boiling methanol to give the sub-title compound (2g)

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.51 (1H, s), 12.05 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.46 (1H, dd), 7.27 (2H, dd), 6.97 (2H, dd), 2.47 (3H, s)

(ii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-5-carboxylic acid, methyl ester

To a solution/suspension of the product from part (i) (1 g) in methanol (50 ml) was added trimethylsilylchloride (12.6 ml). After stirring at room temperature overnight the mixture was concentrated *in vacuo* to give sub-title compound in quantitative yield.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.12 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.27 (2H, dt), 6.97 (2H, dt), 3.80 (3H, s), 2.47 (3H, s)

(iii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-5-(methoxycarbonyl)-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid, 1,1-dimethylethyl ester

The sub-title compound was prepared by the method of example 11 part (ii) using the product of part (ii) and *t*-butylbromoacetate. The product was purified using flash column chromatography (14%EtOAc/hexane as eluent).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.01 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.28 (2H, m), 6.97 (2H, dt), 5.20 (2H, s), 3.81 (3H, s), 2.44 (3H, s), 1.42 (9H, s)

(iv) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-5-(methoxycarbonyl)-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

The title compound was prepared by the method of example (22) part (iii) using the product from part (iii).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.28 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.81 (1H, dd), 7.68 (1H, d), 7.28 (2H, d), 6.98 (2H, d), 5.20 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.45 (3H, s).

MS: APCI- [M-H] 388

M.pt 221-223 °C

9

Example 54

5-carboxy-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

(i) 5-carboxy-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

A suspension of the product from example 53 (0.5 g) in 1M sodium hydroxide(aq) (3 ml) was heated in a sealed tube at 100°C using a microwave for 10 minutes. The mixture was poured into water and the pH adjusted to 2 using 2M HCl(aq). The solid which precipitated was isolated by filtration, dried overnight under vacuum at 50°C to give the title compound (0.1 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.99 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 7.28 (2H, dd), 6.99 (2H, dt), 5.19 (2H, s), 2.45 (3H, s)

MS: APCI- [M-H] 374

M.pt dec >302°C

Example 55

3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-nitro-1H-indole-1-acetic acid

i) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-nitro-1H-indole

To a stirred solution of 3-nitroaniline (8g) in THF (700 ml) cooled to -78°C was added t-butyl hypochlorite (6.3 g) dropwise over 5 minutes. The reaction was allowed to warm to -65°C over 20 minutes before 1-[4-chlorophenyl]thio]-2-propanone (11.6 g) was added as a solution in tetrahydrofuran (20 ml). After 2 hours triethylamine (8.1 ml) was added and the reaction allowed to warm to room temperature. 2M HCl (aq) was added to the reaction mixture before concentration *in vacuo*. The residue was slurried in methanol and the solid which precipitated isolated by filtration to give the sub-title compound (5.8 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.55 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 6.91 (dd, 2H), 2.47 (s, 3H)

ii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-nitro-1H-indole-acetic acid, ethyl ester

To a stirred suspension of sodium hydride, 60% dispersion in mineral oil, (0.85 g) in THF (100 ml) was added the product from part (i) (5.6 g) as a solution in THF (50 ml). After stirring at room temperature for 30 minutes ethyl bromoacetate (2.3 ml) was added dropwise over 10 minutes. After 2 hours the reaction was concentrated *in vacuo*, the

residue dissolved in ethyl acetate, washed with water, brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. Recrystallisation from boiling ethanol gave the sub-title compound (5 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.97 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.26 (dt, 2H), 6.92 (dt, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.22 (t, 3H).

iii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-nitro-1H-indole-acetic acid

To a solution of the product from part (ii) (0.1 g) in THF (5 ml) was added a 1M solution of NaOH (aq) (0.25 ml). The reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved/suspended in water. The pH was adjusted to 2 using dilute HCl (aq) and the solid which precipitated isolated by filtration, dried under vacuum at 50°C to give the title compound (0.07 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.37 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.25 (dt, 2H), 6.92 (dt, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

MS: APCI- [M-H] 375

M.pt. dec>198°C

Example 56

4-amino-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

i) 4-amino-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid, ethyl ester

A suspension of the product from example 55 part (ii) (2.25 g) in ethanol (170 ml) was stirred in the presence of 5% Pt/C (0.5 g) under 2 bar pressure of H₂. After stirring overnight the catalyst was removed by filtration and the filtrates concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (14 % EtOAc/hexane as eluent) gave the sub-title compound (1.4 g).

¹H NMR (DMSO) δ 7.30 (dd, 2H), 7.00 (dt, 2H), 6.85 (t, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-(ethylamino)-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid, ethyl ester was also isolated as a by product from the reaction (0.33 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.32 (dd, 2H), 7.01 (dd, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.70 (t, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.05 (dt, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.21 (t, 3H), 1.02 (t, 3H).

ii) 4-amino-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

Title compound was prepared using the method of example 1 part (iii) (0.03 g).

¹H NMR (DMSO) δ 7.29 (dt, 2H), 7.01 (dt, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

MS: APCI- [M-H] 345

M.pt. dec > 235 °C

Example 57

3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-(ethylamino)-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

The compound was prepared using the method of example 55 part (ii) using the by product from example 2 part (i). Purification by reverse phase preparative HPLC.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.29 (dt, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.66 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.04 (dt, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.01 (t, 3H).

MS: APCI+ [M+H] 375.

Example 58

3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-iodo-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

(i) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-iodo-2-methyl-1H-indole

The sub-title compound was prepared by the method of example 27 part (i) using 3-iodoaniline. The product was purified using flash column chromatography (14% EtOAc/hexane as eluent).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.99 (1H, s), 7.50 (1H, dd), 7.44 (1H, dd), 7.26 (2H, m), 6.92 - 6.84 (3H, m), 2.43 (3H, s)

(ii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-iodo-2-methyl-1H-indole-1-acetic acid

The sub-title compound was prepared by the method of example 11 parts (ii) and part (iii) using the product from part (i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.52 (2H, d), 7.25 (2H, dt), 6.93 - 6.86 (3H, m), 4.86 (2H, s), 2.40 (3H, s).

MS: APCI- [M-H] 456

Example 59

3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-phenyl-1H-indole-1-acetic acid

i) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-phenyl-1H-indole-1-acetic acid 1,1-dimethylethyl ester

To a solution of the product of example 22 part (ii) (0.5 g) in ethanol (0.8 ml) and toluene (3 ml) was added 2M sodium carbonate solution in water (1.4 ml), phenylboronic acid (0.131 g) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.2 g). The reaction was heated to

137
reflux for 2 hours, cooled and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography to give the sub-title compound (0.4 g). This was used in step (ii) without further characterisation.

5 ii) 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-phenyl-1*H*-indole-1-acetic acid

To a solution of the product from part (i) (0.4 g) in dichloromethane (10 ml) was added trifluoroacetic acid (2 ml), the reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved/suspended in water. The pH was adjusted to 2 using 2M HCl(aq) and the solid which precipitated was isolated by
10 filtration. This was purified using reverse phase preparative HPLC (MeCN/NH₃(aq) as eluent) to give a solid. The solid was suspended in water and the pH was adjusted to 2 using 2M HCl(aq), the solid was isolated by filtration, triturated with hexane and dried overnight at 40°C under vacuum to give the title compound (0.15 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.55 (d, 1H), 7.26 – 7.07 (m, 8H), 6.87 (d, 1H), 6.56 (m, 2H), 5.18
15 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

MS: APCI+[M+H] 408

Pharmacological Data**Ligand Binding Assay**

5 $[^3\text{H}]\text{PGD}_2$ was purchased from Perkin Elmer Life Sciences with a specific activity of 100-210Ci/mmol. All other chemicals were of analytical grade.

HEK cells expressing rhCRTh2 / G α 16 were routinely maintained in DMEM containing 10% Foetal Bovine Serum (HyClone), 1mg/ml geneticin, 2mM L-glutamine and 1% non-essential amino acids. For the preparation of membranes, the adherent transfected

10 HEK cells were grown to confluence in two layer tissue culture factories (Fisher, catalogue number TKT-170-070E). Maximal levels of receptor expression were induced by addition of 500mM sodium butyrate for the last 18 hours of culture. The adherent cells were washed once with phosphate buffered saline (PBS, 50ml per cell factory) and detached by the addition of 50ml per cell factory of ice-cold membrane homogenisation buffer [20mM

15 HEPES (pH 7.4), 0.1mM dithiothreitol, 1mM EDTA, 0.1mM phenyl methyl sulphonyl fluoride and 100 μ g/ml bacitracin]. Cells were pelleted by centrifugation at 220xg for 10 minutes at 4°C, re-suspended in half the original volume of fresh membrane homogenisation buffer and disrupted using a Polytron homogeniser for 2 x 20 second bursts keeping the tube in ice at all times. Unbroken cells were removed by centrifugation

20 at 220xg for 10 minutes at 4°C and the membrane fraction pelleted by centrifugation at 90000xg for 30 minutes at 4°C. The final pellet was re-suspended in 4 ml of membrane homogenisation buffer per cell factory used and the protein content determined. Membranes were stored at -80°C in suitable aliquots.

25 All assays were performed in Corning clear bottomed, white 96-well NBS plates (Fisher). Prior to assay, the HEK cells membranes containing CRTh2 were coated onto SPA PVT WGA beads (Amersham). For coating membranes were incubated with beads at typically 25 μ g membrane protein per mg beads at 4°C with constant agitation overnight. (The optimum coating concentrations were determined for each batch of membranes) The beads

30 were pelleted by centrifugation (800xg for 7minutes at 4°C), washed once with assay buffer (50mM HEPES pH 7.4 containing 5mM magnesium chloride) and finally re-suspended in assay buffer at a bead concentration of 10mg/ml.

Each assay contained 20 μ l of 6.25nM $[^3\text{H}]\text{PGD}_2$, 20 μ l membrane saturated SPA beads

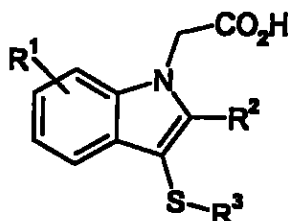
35 both in assay buffer and 10 μ l of compound solution or 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin D $_2$ (DK-PGD $_2$, for determination of non-specific binding, Cayman chemical

company). Compounds and DK-PGD₂ were dissolved in DMSO and diluted in the same solvent to 100x the required final concentration. Assay buffer was added to give a final concentration of 10% DMSO (compounds were now at 10x the required final concentration) and this was the solution added to the assay plate. The assay plate was
3 incubated at room temperature for 2 hours and counted on a Wallac Microbeta liquid scintillation counter (1 minute per well).

Compounds of formula (I) have an IC₅₀ value of less than (<) 10 μM.
Specifically, example 23 has a pIC₅₀ = 6.05, example 50 has a pIC₅₀ = 7.2 and example 29
10 has a pIC₅₀ = 8.35.

CLAIMS

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

in which

R^1 is hydrogen, halogen, CN, nitro, SO_2R^4 , OH, OR^4 , $S(O)_xR^4$, $SO_2NR^5R^6$, $CONR^5R^6$, NR^5R^6 , aryl (optionally substituted by chlorine or fluorine), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or C_{1-6} alkyl, the latter three groups being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, OR^8 and NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$ where x is 0, 1 or 2;

R^2 is hydrogen, halogen, CN, SO_2R^4 or $CONR^5R^6$, CH_2OH , CH_2OR^4 or C_{1-7} alkyl, the latter group being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, OR^8 and NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$ where x is 0, 1 or 2;

R^3 is aryl or heteroaryl each of which is optionally substituted by one or more substituents independently selected from hydrogen, halogen, CN, nitro, OH, SO_2R^4 , OR^4 , SR^4 , SOR^4 , $SO_2NR^5R^6$, $CONR^5R^6$, NR^5R^6 , $NHCO_2R^4$, $NHSO_2R^4$, $NHCO_2R^4$, $NR^7SO_2R^4$, $NR^7CO_2R^4$, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_{1-6} alkyl, the latter three groups being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, OR^8 and NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$ where $x = 0, 1$ or 2;

R^4 represents aryl, heteroaryl, or C_{1-6} alkyl all of which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms, aryl, heteroaryl, OR^{10} , OH, $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_xR^{13}$ (where $x = 0, 1$ or 2), $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$, CN, nitro;

R^5 and R^6 independently represent a hydrogen atom, a C_{1-6} alkyl group, or an aryl, or a heteroaryl, the latter three of which may be optionally substituted by one or more

substituents independently selected from halogen atoms, aryl, OR⁸ and NR¹⁴R¹⁵,
CONR¹⁴R¹⁵, NR¹⁴COR¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁴SO₂R¹⁵; CN, nitro

or

- 5 R⁵ and R⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached can form a 3-8
membered saturated heterocyclic ring optionally containing one or more atoms selected
from O, S(O)_x where x = 0, 1 or 2, NR¹⁶, and itself optionally substituted by C₁₋₃ alkyl;

R⁷ and R¹³ independently represent a C₁-C₆ alkyl, an aryl or a heteroaryl group, all of
which may be optionally substituted by halogen atoms;

10

R⁸ represents a hydrogen atom, C(O)R⁹, C₁-C₆ alkyl (optionally substituted by halogen
atoms or aryl) an aryl or a heteroaryl group (optionally substituted by halogen);

- 15 each of R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, independently represents a hydrogen atom, C₁-C₆ alkyl,
an aryl or a heteroaryl group; and

R¹⁶ is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, -COC₁-C₄ alkyl, COYC₁-C₄alkyl where Y is O or NR⁷.

- 20 each of R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, independently represents a hydrogen atom, C₁-C₆ alkyl,
an aryl or a heteroaryl group (all of which may be optionally substituted by halogen
atoms); and

R¹⁶ is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, -COC₁-C₄ alkyl, COYC₁-C₄alkyl where Y is O or NR⁷,

- 25 • provided that when R¹ is hydrogen and R² is methyl, then R³ is not 2-nitrophenyl.

2. A compound according to claim 1 in which R¹ is aryl, hydrogen, methyl, chloro,
fluoro, nitrile, nitro, bromo, iodo, SO₂Me, SO₂Et, NR⁴R⁵, SO₂N-alkyl₂.

- 30 3. A compound according to claim 1 or 2 in which R² is C₁₋₆alkyl.

4. A compound according to claim 3 in which R³ is quinolyl, phenyl or thiazole,
substituted by one or more fluorine, chlorine, methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, SO₂Me,
trifluoromethyl or aryl groups.

35

5. A compound according to claim 1 selected from:

142

- 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indol-1-acetic acid;
 3-[(2-chloro-4-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indol-1-acetic acid;
 3-[(3-chloro-4-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indol-1-acetic acid;
 3-[(2-methoxyphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indol-1-acetic acid;
 3-[(3-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indol-1-acetic acid;
 3-[(4-ethylphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indol-1-acetic acid;
 3-[(2-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indol-1-acetic acid;
 3-[(2,5-dichlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indol-1-acetic acid;
 3-[(4-fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indol-1-acetic acid;
 3-[(4-chloro-2-methylphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indol-1-acetic acid;
 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-cyano-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 5-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-6-cyano-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-(ethylsulfonyl)-7-methoxy-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-[(diethylamino)sulfonyl]-7-methoxy-2-methyl-1*H*-indole-1-
 acetic acid;
 4-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 5-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 6-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 7-chloro-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-indole-1-acetic acid;
 2-methyl-3-[(4-methylphenyl)thio]-6-(methylsulfonyl)-1*H*-indole-1-acetic acid;
 4-bromo-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-[4-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1-piperazinyl]-2-methyl-
 1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-(1-piperazinyl)-1*H*-indole-1-acetic acid;
 5-bromo-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-5-phenyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(4-chlorophenyl)thio]-5-cyano-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(4-cyanophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indol-1-acetic acid,
 3-[(3-methoxyphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(4-methoxyphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid,
 3-[(3-ethylphenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid
 2,5-dimethyl-3-[(2-methylphenyl)thio]-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(3-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid,
 3-[(2-Fluorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid,
 3-[(2,6-Dichlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;

443

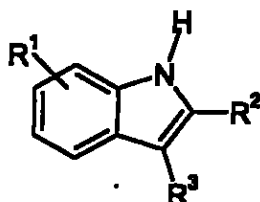
- 3-(1*H*-Imidazol-2-ylthio)-2,5-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid,
 2,5-Dimethyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)-1*H*-indole-1-acetic acid;
 2,5-Dimethyl-3-[(4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-1*H*-indole-1-acetic acid;
 2,5-Dimethyl-3-[(4-methyl-2-oxazolyl)thio]-1*H*-indole-1-acetic acid;
 5 2,5-Dimethyl-3-[(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)thio]-1*H*-indole-1-acetic acid;
 2,5-Dimethyl-3-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]thio]-1*H*-indole-1-acetic acid,
 2,5-Dimethyl-3-(8-quinolinythio)-1*H*-indole-1-acetic acid,
 3-[(4-Chlorophenyl)thio]-5-fluoro-2,4-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(4-Cyanophenyl)thio]-5-fluoro-2,4-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 10 3-[(2-Chlorophenyl)thio]-5-fluoro-2,4-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 5-Fluoro-3-[(2-methoxyphenyl)thio]-2,4-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 5-Fluoro-3-[(2-ethylphenyl)thio]-2,4-dimethyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 5-Fluoro-2,4-dimethyl-3-[[2-(1-methylethyl)phenyl]thio]-1*H*-indole-1-acetic acid;
 5-fluoro-2,4-dimethyl-3-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]thio]-1*H*-indole-1-acetic acid;
 15 2,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)-3-[(4-phenyl-2-thiazolyl)thio]-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(3-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(2-chlorophenyl)thio]-2,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(4-chlorophenyl)thio]-5-(methoxycarbonyl)-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 5-carboxy-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 20 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-nitro-1*H*-indole-1-acetic acid;
 4-amino-3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-(ethylamino)-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(4-chlorophenyl)thio]-4-iodo-2-methyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 3-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methyl-4-phenyl-1*H*-indole-1-acetic acid;
 25 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 5 for use in therapy.

7. A method of treating a disease mediated by prostaglandin D₂, which comprises
 30 administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of formula (I),
 or a pharmaceutically acceptable salt as defined in claims 1 to 6.

8. A method of treating according to claim 7 wherein the disease is asthma or rhinitis.

33 9. A process for the preparation of a compound of formula (I) which comprises reaction
 of a compound of formula (II):



(II)

- 9 in which R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof, with a compound of formula (A):



- 10 where R^{17} is an ester forming group and L is a leaving group in the presence of a base, and optionally thereafter in any order:

- removing any protecting group
- hydrolysing the ester group R^{17} to the corresponding acid
- forming a pharmaceutically acceptable salt.

15

10. A compound of formula (II) as defined in claim 9.

11. A compound of formula (I) for use in the treatment of a disease mediated by prostaglandin D2.

145

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100709-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/SE 2003/000856	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27.05.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30.05.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 209/30, 403/12, 417/12, 413/12, A6131/405, 31/4178, 31/4196, 31/422, 31/4709, 31/427, A61P 11/06, 11/00, 29/00		
Solicitante AstraZeneca AB et al		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de <u>1</u> hojas, como sigue: ☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial. ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 17.12.2003	Fecha de terminación de este reporte 23.09.2004	
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Fax No. +46 8 667 72 88	Funcionario autorizado Eva Johansson/EO Teléfono No. +46 8 782 25 00	

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

☐ la solicitud internacional según se presentó/ suministro originalmente

☒ la descripción:

páginas 1-48 como se presentó/suministro originalmente
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

☒ las reivindicaciones:

páginas 49-52 como se presentó/suministro originalmente
 páginas * _____ las modificaciones (todas con afirmación)según Artículo 19
 páginas * 53 recibida por esta Autoridad en 27-07-2004
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

☐ los dibujos:

Páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 Páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 Páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____
☐ las reivindicaciones, Nos. _____
☐ los dibujos, hojas/figuras _____
☐ listado de secuencia (especificar) _____
☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar) _____

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2C)..

- ☐ la descripción, páginas _____
☐ las reivindicaciones, Nos. _____
☐ los dibujos, hojas/figuras _____
☐ secuencia que enumera (especificar) _____
☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar) _____

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 7 y 8

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 7 y 8
se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional
(especificar):

Ver Regla 67.1. (iv) del PCT.: Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico.

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indique elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. _____

son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citasiones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-6, 9	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	1-6, 9	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-9	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7)

En 2004-07-27 se presentaron nuevas reivindicaciones 8 y 9 modificadas.
 La nueva reivindicación 8 es igual a la anterlor reivindicación 8 y se corrigió la fórmula de la estructura en la reivindicación 9.
 Se borró la reivindicación anterior 10, que se refiere a un intermediario. La reivindicación 11 se borro.
 Se menciona los sigulentes documentos en el reporte de búsqueda:

 D1 STN International. File CAPLUS, no. acceso CAPLUS. 1977: 535057, Documento No. 87: 135957 & JP. A2, 52039671

 D2 STN International. File CAPLUS, no acceso CAPLUS. 2001: 338492, Documento No 134: 353315 & WO A1, 2001032621

 D3 Tetrahedron Letters, Vol. 26, no. 15, 1985, página 1827-1830

 D4 STN International, File CAPLUS, no acceso CAPLUS 1988: 549279, Documento no.109: 149279

 D5 J. Org. Chem. Vol. 66, no. 7, 2001, página 2434-2441

 D6 Tetrahedron Letters, Vol. 42 no. 6, 2001, página 1077-1080

 D7 Tetrahedron Letters, Vol. 42, no. 31, 2001, página 5187-5189

 D8 J. Org. Chem., Vol. 61, no. 5, 1986, página 1573-1577

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en alguna de las casillas precedentes no es suficiente

Continuación de: Casilla V

D9 EP 53007

D10 WO 9516687

D11 WO 9419321

D12 EP 576347

D13 EP 1170594 A2

D14 GB 1356834 A

D15 STN International, file Chemcast, Chemcats no. acc, 2000: 1027702

D16 STN International, File CAPLUS, no. acceso CAPLUS, no. 1983; 488557, doc. no. 99:88557

El D1-D12 revelan compuestos que fueron incluidos antes en el alcance de la reivindicación previa No. 10. Los compuestos se excluyen de las reivindicaciones anteriores

La invención reivindicada relaciona derivados novedosos de indol como compuestos farmacéuticos para tratar desordenes respiratorios y un proceso para su preparación.

Los documentos citados D13-D16 representan el estado general de la técnica.

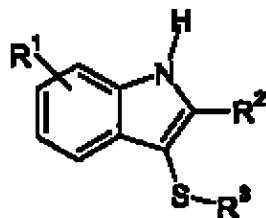
La invención definida en las reivindicaciones 1-6 y 9 no esta revelada por ninguno de estos documentos.

La técnica anterior mencionada en las reivindicaciones 1-6 y 9 no está revelada por ninguno de estos documentos.

La técnica anterior no da ninguna indicación que pueda llevar a una persona versada en la materia a derivados de indol novedosos reivindicados como compuestos farmacéuticos para tratar desordenes respiratorios. Por lo tanto, la invención reivindicada no es obvia para una persona versada en la técnica.

En consecuencia, la invención definida en las reivindicaciones 1-6 y 9 es novedosa y se considera que tiene paso inventivo. La invención es industrialmente aplicable.

8. Un método de tratamiento según la reivindicación 7, en donde la enfermedad es asma o rinitis.
9. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

En la cual R¹, R² y R³ son como se definieron en la fórmula (I), o son derivados protegidos de este, con un compuesto de fórmula (A):



En donde R¹⁷ es un grupo formador de éster, y L es un grupo saliente en presencia de una base, y posteriormente opcionalmente en cualquier orden:

- remover cualquier grupo protector
- hidrolizar el grupo éster R¹⁷ al ácido correspondiente
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

CODE	DATE	NTD
ANNON 11 OCT 2004 GPS		
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

Applicant's or agent's file reference 100709-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/4	
International application No. PCT/SE 2003/000856	International filing date (day/month/year) 27.05.2003	Priority date (day/month/year) 30.05.2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 209/30, 403/12, 417/12, 413/12, A6131/405, 31/4178, 31/4196, 31/422, 31/4709, 31/427, A61P 11/06, 11/00, 29/00		
Applicant AstraZeneca AB et al		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:

- a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 1 sheets, as follows:
 - ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.

- b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s))
_____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☒ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

Date of submission of the demand 17.12.2003	Date of completion of this report 23.09.2004
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 667 72 88	Authorized officer Eva Johansson/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2003/000856

152

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on a translation from the original language into the following language _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

☐ the international application as originally filed/furnished

☒ the description:

pages 1-48 as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☒ the claims:

pages 49-52 as originally filed/furnished

pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19

pages* 53 received by this Authority on 27-07-2004

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the drawings:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (specify): _____

☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (specify): _____

☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2003/000856

153

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application☒ claims Nos. 7 and 8

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 7 and 8
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the
Administrative Instructions in that:

the written form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

the computer readable form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with
the technical requirements provided for in the Annex C-bis of the Administrative Instructions.☐ See Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2003/000856

154

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-6, 9</u>	YES
	Claims	_____	NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>1-6, 9</u>	YES
	Claims	_____	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-9</u>	YES
	Claims	_____	NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

New amended claims 8 and 9 have been filed 2004-07-27.
The new claim 8 is the same as the earlier claim 8 and the structure formula in claim 9 has been corrected.

The earlier claim 10, which relates to an intermediate, is deleted. Claim 11 is deleted.

The following documents are cited in the search report:

The cited documents 1-12 assign to the earlier claim 10.

D1 STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1977:535057, Document no. 87:135057 & JP,A2, 52039671

D2 STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 2001:338492, Document no. 134:353315 & WO, A1, 2001032621

D3 Tetrahedron Letters, Vol. 26, no. 15, 1985, page 1827-1830

D4 STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1988:549279, Document no. 109:149279

D5 J. Org. Chem., Vol. 66, no. 7, 2001, page 2434-2441

D6 Tetrahedron Letters, Vol. 42, no. 6, 2001, page 1077-1080

D7 Tetrahedron Letters, Vol. 42, no. 31, 2001, page 5187-5189

D8 J. Org. Chem., Vol. 61, no. 5, 1996, page 1573-1577

.../...

155

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Box V

D9 EP 530907

D10 WO 9516687

D11 WO 9419321

D12 EP 576347

D13 EP 1170594 A2

D14 GB 1356834 A

D15 STN International, File Chemcats, Chemcats acc. no. 2000:1027702

D16 STN International, File CAPLUS, CAPLUS acc. no. 1983:488557, doc. no. 99:88557

D1-D12 disclose compounds, which were earlier included in the scope of previous claim 10. The compounds are excluded from the claims.

The claimed invention relates to novel indole-derivatives as pharmaceutical compounds for treating respiratory disorders and a process for their preparation.

The cited documents D13-D16 represent the general state of the art.

The invention defined in claims 1-6 and 9 is not disclosed by any of these documents.

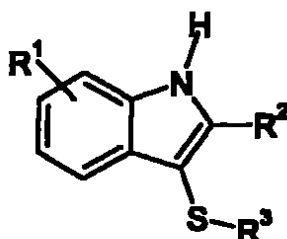
The cited prior art does not give any indication that would lead a person skilled in the art to the claimed novel indole-derivatives as pharmaceutical compounds for treating respiratory disorders. Therefore, the claimed invention is not obvious to a person skilled in the art.

Accordingly, the invention defined in claims 1-6 and 9 is novel and is considered to involve an inventive step. The invention is industrially applicable.

156

8. A method of treating according to claim 7 wherein the disease is asthma or rhinitis.

9. A process for the preparation of a compound of formula (I) which comprises reaction
5 of a compound of formula (II):



(II)

- 10 in which R¹, R² and R³ are as defined in formula (I) or are protected derivatives thereof, with a compound of formula (A):



- 15 where R¹⁷ is an ester forming group and L is a leaving group in the presence of a base, and optionally thereafter in any order:
- removing any protecting group
 - hydrolysing the ester group R¹⁷ to the corresponding acid
 - forming a pharmaceutically acceptable salt.

AMENDED SHEET

157

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LA
DESCRIPCION Y A LAS REIVINDICACIONES**

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que la descripción y el capítulo reivindicatorio tal como fueron presentados originalmente en Fase Internacional han sido modificados.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

INDOLES SUSTITUIDOS NOVEDOSOS

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

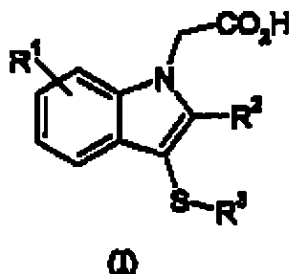
La presente invención está relacionada con indoles sustituidos útiles como compuestos farmacéuticos para tratar desordenes respiratorios.

INDOLES SUSTITUIDOS NOVEDOSOS

La presente invención está relacionada con indoles sustituidos útiles como compuestos farmacéuticos para tratar desordenes respiratorios, composiciones farmacéuticas que los contienen, y procesos para su preparación.

EPA 1 170 594 revela métodos para la identificación de compuestos útiles para el tratamiento de estados de enfermedad mediados por la prostaglandina D2, un ligando para el receptor huérfano CRTh2. GB 1356834 revela una serie de compuestos que se dice que tienen actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética. Ahora se ha encontrado sorprendentemente que ciertos ácidos acéticos de indol son activos en el receptor CRTh2, y como consecuencia, se espera que sean potencialmente útiles para el tratamiento de varias enfermedades respiratorias, incluyendo asma y COPD.

En un primer aspecto, la invención, por lo tanto, provee un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este:



En la cual

R^1 es hidrógeno, halógeno, CN, nitro, SO_2R^4 , OH, OR^4 , $S(O)xR^4$, $SO_2NR^5R^6$, $CO_2NR^5R^6$, NR^5R^6 , arilo (opcionalmente sustituido por cloro o flúor), alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o alquilo C_1-C_6 , estando los últimos tres grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR^6 y NR^5R^6 , $S(O)xR^7$, en donde x es 0, 1 o 2;

R^2 es hidrógeno, halógeno, CN, SO_2R^4 o $CONR^5R^6$, CH_2OH , CH_2OR^4 o alquilo C_{1-7} , estando el último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OR^8 y NR^5R^8 , $S(O)xR^7$, en donde x es 0, 1 o 2;

R^3 es arilo o heteroarilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, nitro, OH, SO_2R^4 , OR^4 , SR^4 , SOR^4 , $SO_2NR^5R^6$, $CONR^5R^6$, NR^5R^6 , $NHCOR^4$, $NHSO_2R^4$, $NHCO_2R^4$, $NR^7SO_2R^4$, $NR^7CO_2R^4$, alqueniilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquilo C_1-C_6 , estando los últimos tres grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OR^8 y NR^5R^8 , $S(O)xR^7$, en donde x es 0, 1 o 2;

R^4 representa arilo, heteroarilo o alquilo C_{1-6} , todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, arilo, heteroarilo, OR^{10} , OH, $NR^{11}R^{12}$, $S(O)xR^{13}$ (en donde $x = 0, 1$ o 2), $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$, CN, nitro;

R^5 y R^6 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , o un arilo o un heteroarilo, los últimos tres pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, arilo, OR^8 y $NR^{14}R^{15}$, $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$, CN, nitro;

o

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros, que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, $S(O)x$, en donde $x = 0, 1$ o 2 , NR^{16} , y a su vez opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-3} ;

R^7 y R^{13} representan independientemente un alquilo C_1-C_6 , un grupo arilo o heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno;

R^8 representa un átomo de hidrógeno, $C(O)R^9$, alquilo C_1-C_8 (opcionalmente sustituido por átomos de halógeno o arilo), un grupo arilo o heteroarilo (opcionalmente sustituido por halógeno);

cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , representan independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , un grupo arilo o un heteroarilo (que pueden estar opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno); y

R^{16} es hidrógeno, alquilo C_1-4 , $-COalquiloC_1-C_4$, $COYalquilo C_1-C_4$, en donde Y es O o NR^7 .

En el contexto de la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, un grupo alquilo o alquénilo, o una mitad alquilo o alquénilo en un grupo sustituyente puede ser lineal, ramificada o cíclica.

Arilo es fenilo o naftilo.

Heteroarilo se define como un anillo aromático de 5-7 miembros, o puede ser bicíclico 6,6- o 6,5-fusionado, cada anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O. Ejemplos incluyen piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, pirazol, imidazol, furano, isoxazol, pirrol, isotiazol y azuleno, naftilo, indeno, quinolina, isoquinolina, indol, indolizina, benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, 1H-indazol, bencimidazol, benzotiazol, 1,2-benzisotiazol, benzoxazol, purina, 4H-quinolizina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteridina, quinolona.

Anillos heterocíclicos como se definieron para R^5 y R^6 significan heterociclos saturados, ejemplos incluyen morfolina, tiomorfolina, azetidina, imidazolidina, pirrolidina, piperidina y piperizina.

El término alquilo, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica.

Preferiblemente R^1 es hidrógeno, halógeno, nitro, NR^4R^5 , nitrilo, SO_2R^4 , $SO_2NR^5R^6$, OMe, arilo, CO_2R^8 o alquilo C_1-8 , que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OR^8 y NR^8R^9 , $S(O)_xR^7$, en donde x es 0, 1 o 2.

Más de un sustituyente de R^1 puede estar presente y estos pueden ser iguales o diferentes.

Más preferiblemente, R^1 es arilo, hidrógeno, metilo, cloro, flúor, nitrilo, nitro, bromo, yodo, SO_2Me , SO_2Et , NR^4R^5 , SO_2N -alquilo₂, alquilo (opcionalmente sustituido por átomos de flúor).

Lo más preferido R^1 es hidrógeno, metilo, fenilo, cloro, flúor, yodo, nitrilo, SO_2Me , CF_3 , nitrilo.

El grupo o grupos R^1 pueden estar presentes en cualquier posición adecuada sobre el anillo indol, preferiblemente el (los) grupo(s) R^1 está (n) en la posición 4 y (o) 5-. Preferiblemente el número de sustituyentes R^1 diferentes a hidrógeno es 1 o 2.

Preferiblemente R^2 es alquilo C_{1-6} , más preferiblemente metilo.

Adecuadamente, R^3 es fenilo o heteroarilo. Grupos heteroarilo adecuados incluyen sistemas de anillos aromáticos bicíclicos 6,6- o 6,5-fusionados, que contienen opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heterocíclico de 5- a 7- miembros que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Ejemplos de grupos heteroarilos adecuados incluyen piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, pirazol, imidazol, furano, isoxazol, pirrol, isotiazol y azuleno, naftilo, indeno, quinolina, isoquinolina, indol, indolizina, benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, 1H-indazol, bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol, purina, 4H-quinolizina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteridina, indol, 1,2-benzisotiazol y quinolona.

Preferiblemente R^3 es quinolilo, fenilo o tiazol, cada uno de los cuales puede estar sustituido como se definió anteriormente. Más preferiblemente, R^3 es fenilo o quinolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido como se definió anteriormente.

El grupo R^3 puede estar sustituido por uno o más sustituyentes de halógeno, metoxi, alquilo, CF_3 , SO_2 alquilo, arilo o ciano. Más preferiblemente, los sustituyentes sobre R^3 son flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, SO_2Me , trifluorometilo o arilo.

Preferiblemente, los sustituyentes pueden estar presentes sobre cualquier posición adecuada de un grupo R^3 . Lo más preferido cuando R^3 es fenilo, los sustituyentes están presentes en la posición 4-.

Cuando R^3 es un heterociclo, el (los) heteroátomo(s) pueden estar presentes en cualquier posición en el anillo.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2,5-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-cloro-2-metilfenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-ciano-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-6-ciano-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilsulfonil)-7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[(dietilamino)sulfonil]-7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 4-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 6-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 7-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2-metil-3-[(4-metilfenil)tio]-6-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 4-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[4-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1-piperazinil]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-(1-piperazinil)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-fenil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-ciano-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-cianofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(2-metilfenil)tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2,6-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-(1*H*-imidazol-2-iltio)-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-2-oxazolil)tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-(8-quinoliniltio)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-cianofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-3-[(2-metoxifenil)tio]-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-3-[(2-etilfenil)tio]-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[[2-(1-metiletil)fenil]tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[[2-(trifluorometil)fenil]tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-3-[(4-fenil-2-tiazolil)tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-(metoxicarbonil)-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-carboxi-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 4-amino-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilamino)-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-yodo-2-metil-1*H*-indol-1-acético;

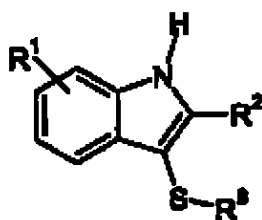
ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-fenil-1*H*-indol-1-acético;
y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereo isoméricas. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de estos incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de estos también forman un aspecto de la presente invención.

El compuesto de fórmula (I) anterior puede ser convertido a una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, preferiblemente una sal de adición básica como amonio, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc, benzetina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaina, o una sal de adición ácida como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato. Sales preferidas incluyen sales de sodio y amonio.

Los compuestos de fórmula (I) anterior pueden ser convertidos a una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este. Sales preferidas incluyen sales de sodio.

En un aspecto adicional la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

En la cual R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron en la fórmula (I), o son derivados protegidos de este, con un compuesto de fórmula (A):



En donde R^{17} es un grupo formador de éster, y L es un grupo saliente en presencia de una base, y posteriormente opcionalmente en cualquier orden:

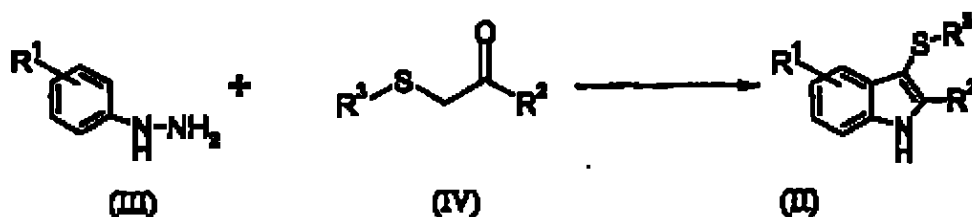
- remover cualquier grupo protector
- hidrolizar el grupo éster R^{17} al ácido correspondiente
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como THF usando una base como hidruro de sodio o similar. Grupos R^{17} adecuados incluyen grupos alquilo C_{1-6} tales como metilo, etilo o *terciario*-butilo. L adecuado es un grupo saliente como halo, en particular bromo. Preferiblemente, el compuesto de formula (A) es etilo, metilo o bromoacetato de *terciario*-butilo.

La hidrólisis del grupo éster R^{17} se puede realizar usando procedimientos de rutina, por ejemplo, mediante agitación con hidróxido de sodio acuoso o ácido trifluoroacético.

Se apreciará que ciertos grupos funcionales pueden necesitar ser protegidos usando grupos protectores estándar. La protección y desprotección de grupos funcionales está, por ejemplo, descrita en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ra edición, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

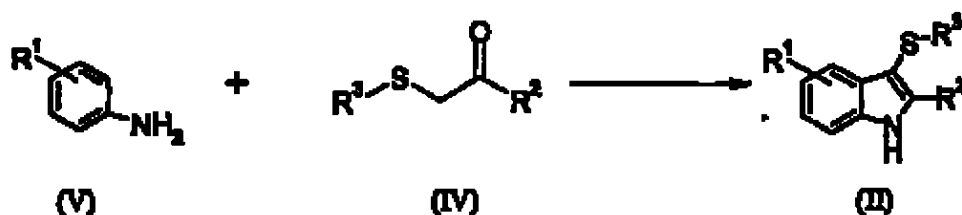
Los compuestos de formula (II) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (III) con un compuesto de formula (IV):



En la cual R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron en la formula (I).

Preferiblemente, la reacción se realiza en ácido acético con calentamiento.

O, los compuestos de formula (II) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (V) con un compuesto de formula (IV).

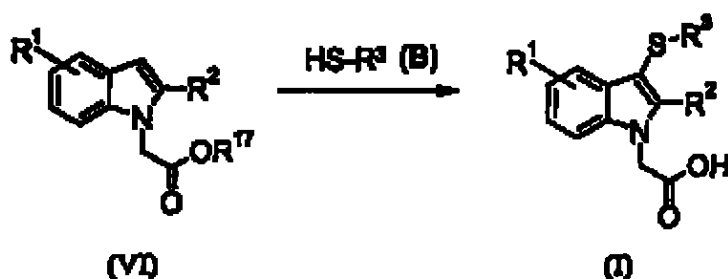


En la cual R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron en la formula (I).

Preferiblemente, la reacción se realiza en un solvente adecuado, como diclorometano o THF, usando un agente de cloración como cloruro de sulfonilo o *tert*-butil hipoclorito.¹

Los compuestos de formulas (III), (IV) y (V) están disponibles comercialmente, o se pueden preparar usando química estándar bien conocida en la técnica.

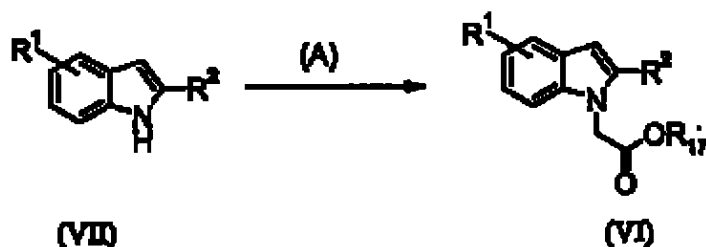
O, los compuestos de formula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de formula (VI). La reacción se realiza con un compuesto de formula (B) en presencia de un agente de halogenación, como yodo, en un solvente orgánico adecuado, como DMF.



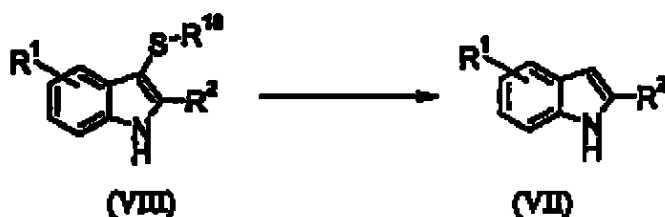
En la cual R^1 , R^2 , R^3 y R^{17} son como se definieron en las formulas (I) y (A), o derivados protegidos de estos. El compuesto de formula (I) se obtiene

mediante hidrólisis usando condiciones estándar como se indicó anteriormente.

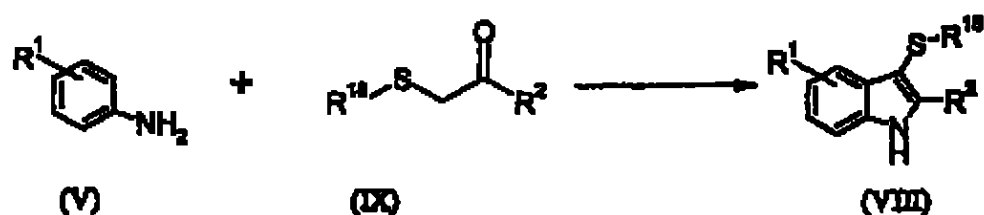
Los compuestos de formula (VI) se pueden preparar a partir de los compuestos de formula (VII) mediante la reacción con un compuesto de formula (A) como se indicó anteriormente.



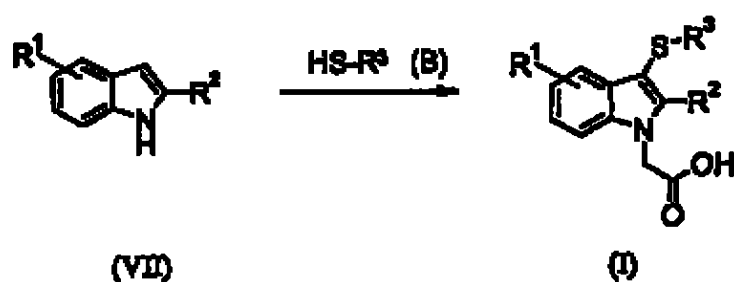
Algunos compuestos de formula (VII) están disponibles comercialmente, o se pueden preparar a partir de los compuestos de formula (XVIII), mediante la reacción con un compuesto de formula (B). La reacción se lleva a cabo en presencia de un tiol, preferiblemente ácido tiosalicílico en ácido trifluoroacético.



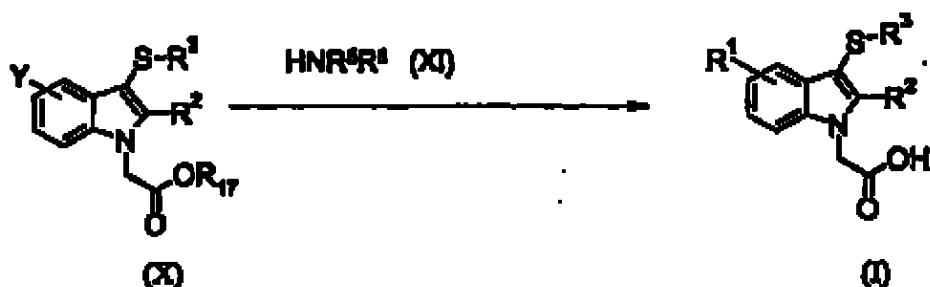
Los compuestos de formula (VIII) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (IV) con un compuesto (IX), como se describió anteriormente para la preparación de los compuestos de formula (II), en la cual R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron en la formula (II) o derivados protegidos de este. R^{18} es alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ (por ejemplo metilo), o equivalente a R^3 .



O, los compuestos de formula (VII) se pueden convertir en compuestos de formula (I) mediante la reacción con un compuesto de formula (B). La reacción se realiza en presencia de yodo, en un solvente orgánico adecuado como DMF. Algunas veces la reacción se realiza en presencia de una base como hidruro de sodio, después de un período de agitación, la mezcla de reacción es tratada con un compuesto de formula (A) y posteriormente hidrolizada. Alternativamente, se puede aislar un intermediario de formula (VIII) y luego reaccionar con un compuesto de formula (A) con posterior hidrólisis.



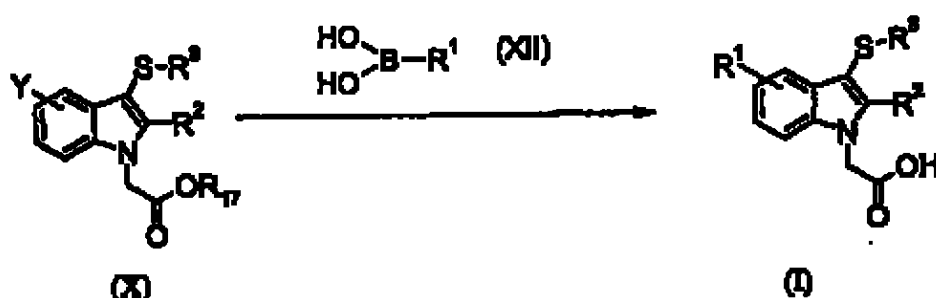
O, los compuestos de formula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de formula (X), mediante la reacción con compuestos de formula (XI).



En la cual R¹, R², R³, R⁵ y R⁸ son como se definieron en la formula (I), y R¹⁷ es como se definió en la formula (A), o derivados protegidos de este. Y es halógeno, preferiblemente bromo o yodo.

Preferiblemente, la reacción se realiza usando condiciones de reacción de Buchwald, usando catálisis con paladio. Más preferiblemente, el catalizador usado es $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con BINAP como un ligando. La reacción se realiza en tolueno, en presencia de una base, como butóxido terciario de sodio a 110°C . El grupo éster R^{17} es posteriormente hidrolizado como se indicó anteriormente.

O, los compuestos de formula (I) se pueden hacer a partir de compuestos de formula (X), mediante la reacción con un compuesto de formula (XII).



En la cual R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son como se definieron en la formula (I), y R^{17} es como se definió en la formula (A), o derivados protegidos de este. Y es halógeno, preferiblemente bromo o yodo.

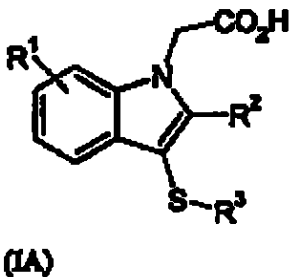
Preferiblemente, la reacción se realiza usando condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki, usando catálisis con paladio, el catalizador usado es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. La reacción se realiza en etanol y tolueno, en presencia de una base, como hidrógeno carbonato de sodio a reflujo. El grupo éster R^{17} es posteriormente hidrolizado como se indicó anteriormente.

Los compuestos de formula (X) son preparados a partir de compuestos de formula (II) mediante la reacción con un compuesto de formula (A) como se indicó anteriormente.

Los compuestos de formula (XI) y (XII) están disponibles comercialmente, o pueden ser preparados mediante métodos bien conocidos en la técnica.

Se cree que ciertos compuestos de formula (II), (VI), (VIII) y (X) son novedosos y forman un aspecto adicional de la invención.

En un aspecto adicional, la invención provee un compuesto de formula (IA) que es una sub-clase de la formula (I):



En la cual
 R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, halógeno, CN, amino, nitro, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , SO_2 alquilo C_{1-6} o $CONR^4R^5$, en donde R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

R^3 es fenilo o heteroarilo, estando cada uno de estos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , SO_2 alquilo C_{1-6} , CN, amino o $CONR^4R^5$, en donde R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y sales farmacéuticamente aceptables de este.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I), un profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, para uso en terapia.

Los compuestos de formula (I) tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor CRTh2, y se pueden usar en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de condiciones/enfermedades en humano y animales no humanos, que son agravadas o causadas por producción excesiva o no regulada de PGD_2 y sus metabolitos. Ejemplos de dichas condiciones/enfermedades incluyen:

- (1) **(El tracto respiratorio)** enfermedades de vías aéreas obstructivas incluyendo: asma (como bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca y asma del polvo particularmente crónica o asma inveterada (e.g., asma tardía e hiperrespuesta de las vías aéreas));
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tales como COPD Irreversible); bronquitis (incluyendo bronquitis eosinofílica); aguda, alérgica, rinitis atrópica o rinitis crónica (tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca), rinitis medicamentosa, rinitis membranosa (incluyendo cruposa, fibrinosa y rinitis pseudomembranosa), rinitis escrofulosa, rinitis alérgica perenne, rinitis estacional (incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora); poliposis nasal; sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; pulmón fibroide; neumonía intersticial idiopática; fibrosis quística; actividad antitusiva; tratamiento de tos crónica asociada con inflamación o inducida iatrogénica;
- (2) **(huesos y articulaciones)** artritis incluyendo reumática, infecciosa, autoinmune, seronegativa, espondiloartropatías (tales como espondilitis anquilosante, artritis sorriática, y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;
- (3) **(piel y ojos)** soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, otras dermatitis, dermatitis seborréica, planus de Linchen, pénfigo, pénfigo ampollar, epidermólisis ampollar, urticaria, angiodermas, vasculitidas, eritemas, eosinofilia cutánea, úlceras de piel crónicas, uveítis, úlcera areatacorneal y conjuntivitis vernal;
- (4) **(tracto gastrointestinal)** enfermedad de Coeliac, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino irritable; alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino (como migraña, rinitis y eccema);
- (5) **(Sistema nervioso central y periférico)** enfermedades neurodegenerativas y desordenes de demencia (como enfermedad

de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuro motoras, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades prion, encefalopatía de VIH (complejo de demencia de SIDA), enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia del cuerpo de Lewi y demencia vascular), polineuropatías (tales como síndrome de Guillain-Barré, poliradiculoneuropatía de desmielación inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal), plexopatías, desmielación CNS (como esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada/hemorrágica y panencefalitis esclerosa sub-aguda), desórdenes neuromusculares (como miastenia grave y síndrome de Lambert-Eaton), desórdenes espinales (como paraparesia espástica tropical y síndrome del hombre rígido), síndromes paraneoplásticos (como degeneración cerebelar y encefalomiелitis), trauma CNS, migraña y ataque.

- (6) **(Otros tejidos y enfermedad sistémica)** arterioesclerosis, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistémico, eritematoso; tiroiditis de Hashimoto, Diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, púrpura trombocitopenia idiopática; adhesiones post-operatorias, sepsis y daño isquémico/reperfusión en el corazón, cerebro, hepatitis miembros periféricos (alcohólica, esteatohepatitis y viral crónica), glomerulonefritis, deterioro renal, falla renal crónica y otros órganos.
- (7) **(rechazo de aloinjerto)** agudo o crónico, seguido de por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; injerto crónico versus enfermedad huésped;
- (8) Enfermedades asociadas con niveles elevados de PDG_2 o sus metabolitos.

Así, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió aquí anteriormente, para uso en terapia.

Preferiblemente, los compuestos de la invención se usan para tratar enfermedades en la cuales el receptor de quimioquina pertenece a la subfamilia del receptor CRTh2.

Las condiciones particulares que pueden ser tratadas con los compuestos de la invención son asma, rinitis y otras enfermedades con niveles elevados de PGD₂ o sus metabolitos. Se prefiere que los compuestos de la invención se usen para tratar asma.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como de definió aquí anteriormente, para la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como de definió aquí anteriormente, para la fabricación de un medicamento para uso en terapia en combinación con fármacos usados para tratar asma y rinitis (tales como esteroides inhalados y orales, agonistas de receptor β 2 inhalados y antagonistas de receptor leucotrieno orales).

Aún un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como de definió aquí anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones humanas en las cuales la modulación de la actividad del receptor CRTh2 es benéfica.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que hallan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" de deben interpretar consecuentemente.

La invención además aún provee un método para tratar enfermedades mediadas por PGD₂ o sus metabolitos, en donde la prostanoide liga a su receptor (especialmente CRTh2), que comprende la administración a un

paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de este, como se definió aquí anteriormente.

La invención también provee un método para tratar una enfermedad inflamatoria, especialmente soriasis, en un paciente que sufre, o en riesgo de dicha enfermedad, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió aquí anteriormente.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto usado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto usado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado.

El compuesto de formula (I), profármacos y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de este se puede usar por sí mismos, pero generalmente será administrado en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal/solvato de formula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99%p (porcentaje en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80%p, aún más preferiblemente de 0.10 a 70%p, e incluso más preferiblemente de 0.10 a 50%p, de ingrediente activo, todos los porcentajes en peso con base en la composición total.

La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se describió aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas tópicamente (e.g. al pulmón y/o vías aéreas o a la piel) en forma de soluciones, suspensiones, aerosoles heptafluoroalcano y formulaciones de polvo seco; o sistémicamente, e.g., por administración oral en forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones, o mediante administración subcutánea o por administración rectal en forma de supositorios, o transdérmicamente. Preferiblemente, el compuesto de la invención es administrado oralmente.

La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se describió aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Ahora la invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los cuales, a menos que se indique otra cosa:

(i) Los compuestos del título y subtítulo de los ejemplos y métodos fueron nombrados usando el programa de marcas/nombre ACD (versión 6.0) de Advanced Chemical Development Inc, Canadá;

(ii) A menos que se indique de otra forma, la HPLC preparativa de fase reversa se condujo usando una columna de sílica de fase reversa Symmetry, NovaPak o ExTerra;

(iii) La cromatografía flash de columna se refiere a la cromatografía de sílica de fase normal.

(iv) Los solventes fueron secados con MgSO_4 o Na_2SO_4 .

(v) Las evaporaciones se realizaron mediante evaporación rotatoria *in vacuo* y los procedimientos de trabajo fueron realizados después de remover los sólidos residuales tales como agentes de secado, mediante filtración;

(vi) A menos que se indique de otra forma, las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, esto es en el rango de 18-25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte como argón o nitrógeno;

(vii) Los rendimientos están dados solamente para ilustración y no necesariamente son el máximo obtenible;

(viii) Las estructuras de los productos finales de la formula (I) fueron confirmadas mediante técnicas de resonancia magnética nuclear (generalmente de protón) (NMR) y espectrales de masas; los valores de cambio químico de resonancia magnética de protón fueron medidos en la escala delta y las multiplicidades pico se muestran de la siguiente forma: s, singular; d, doblete; t, triplete, m, multiplote, br, ancho; q, cuarteto; quin, quinteto;

(ix) Los intermediarios no fueron generalmente caracterizados totalmente y la pureza se midió mediante cromatografía de capa delgada (TLC), cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC), espectrometría de masas (MS), infrarrojo (IR) o análisis de NMR;

(x) Espectros de masas (MS): generalmente solo se reportaron iones que indican la masa base cuando se dan, los datos de ^1H NMR están citados en forma de valores delta para protones de diagnóstico mayores, dados en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como estándar interno.

(xi) Se usan las siguientes abreviaturas:

EtOAc	Etilacetato
DMF	<i>N,N</i> -dimetil formamida
NMP	N-metilpirrolidina
THF	Tetrahidrofurano
RT	Temperatura ambiente
TFA	ácido Trifluoroacético

Ejemplo 1**ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético****i) etil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético**

Una solución agitada de 3[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol (300 mg) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml) se trató con hidruro de sodio (42 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral). Después de 10 minutos, la reacción se trató con bromoacetato de etilo (116 µl) y se continuó la agitación por 24 horas. La reacción se vertió en agua destilada (200 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). Los extractos fueron secados (MgSO₄), evaporados *in vacuo*, y el residuo fu purificado mediante cromatografía flash de columna, eluyendo con acetato de etilo al 10% en iso-hexano. El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido amarillo (rendimiento 130 mg).

¹H NMR CDCl₃: δ (1H, m), 7.17-7.03 (4H, m), 6.94 (2H, m), 4.85 (2H, s), 4.22 (2H, q), 2.46 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.26 (3H, t).

ii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético

Una solución del compuesto del paso (i) (120 mg) en etanol (5 ml) se trató con agua (5 ml) y solución de hidróxido de sodio 2.5N (1 ml). La suspensión resultante se agitó a 70°C por 1 h y el etanol fue removido *in vacuo*. El residuo acuoso fue acidificado con ácido clorhídrico 2N, y el precipitado fue filtrado y concentrado *in vacuo*, para dar el compuesto del título como un sólido color hueso (Rendimiento 102mg).

¹H NMR d₆-DMSO: δ 13.12 (1H, br s), 7.41 (1H, d), 7.27 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.01-6.94 (3H, m), 5.08 (2H, s), 2.39 (3H, s), 2.34 (3H, s).
Pf 219-221°C

Los ejemplos 2-10 son ejemplos de compuestos de formula (I), y se prepararon mediante el siguiente método general:

A una solución de tiol arilo apropiada (1 g) en diclorometano (15 ml) se le agregó trietilamina (1 equivalente molar) seguido de 1-cloroacetona (1 equivalente molar). La reacción se agitó por 2 horas. La reacción se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó. A este producto se le agregó clorhidrato de 1-(4-metilfenil)hidracina (1 equivalente molar) y ácido acético (15 ml). La reacción se calentó a 70°C por 5 horas. La evaporación del solvente y la purificación mediante HPLC de fase reversa (con un sistema de eluyente gradiente (25% MeCN/NH_{3(ac.)} (0.1%) a 95% MeCN/NH_{3(ac.)} (0.1%)) produjo los siguientes compuestos intermediarios de la Tabla 1.

Intermediario	Nombre	MS: ES (-ve) (M-H)
(i)	3-[(2-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -indol	304
(ii)	3-[(3-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -indol	304
(iii)	3-[(2-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -indol	282
(iv)	3-[(3-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -indol	270
(v)	3-[(4-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -indol	280
(vi)	3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -indol-1	286
(vii)	3-[(2,5-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -indol	320
(viii)	3-[(4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -indol	270
(iv)	3-[(4-cloro-2-metilfenil)tio]-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -indol	300

Tabla 1

Estos compuestos intermediarios fueron luego N-alquilados y el éster fue hidrolizado en forma similar al ejemplo 1. Esto produjo los ejemplos 2-10 de la Tabla 2.

Ejemplo	Nombre	MS: ES (-ve) (M-H)
2	ácido 3-[(2-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	362
3	ácido 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	362
4	ácido 3-[(2-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	340
5	ácido 3-[(3-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	328
6	ácido 3-[(4-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	338
7	ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	344
8	ácido 3-[(2,5-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	378
9	ácido 3-[(4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	328
10	ácido 3-[(4-cloro-2-metilfenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético	358

Tabla 2

Ejemplo 11**ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-cloro-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético****i) 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-4-carbonitrilo**

Una solución agitada de 1[(4-clorofenil)tio]-acetona (6.14 g) en diclorometano seco (150 ml) a -78°C se trató con cloruro de sulfuro (2.25 ml). Después de 30 min, una solución preparada de *N,N,N',N'*-tetrametil-1,8-naftalendiamina (6.01 g) y 5-amino-2-cloro-benzonitrilo (3.89 g) en diclorometano seco (80 ml) se agregó por gotas durante 30 min. La mezcla se agitó por un adicional de 2 horas, después de lo cual se agregó trietilamina (4.26 ml), y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con agua, HCl 1N y salmuera. La fase orgánica fue secada (MgSO₄), evaporada *in vacuo*, y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash

de columna eluyendo con iso-hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del subtítulo (1 g).

^1H NMR CDCl_3 : δ 12.52 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 3.29 (s, 3H).

También se obtuvo el regioisómero 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-6-carbonitrilo (600 mg).

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.68 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.15 (2H, dt), 6.91 (2H, dt), 2.57 (3H, s).

ii) metil ester de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-ciano-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético

A una solución de hidruro de sodio (96.1 mg de dispersión al 60% en aceite mineral) en tetrahidrofurano seco (15ml) se le agregó 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-4-carbonitrilo (400 mg) en tetrahidrofurano seco (5 ml). Después de 30 min, la reacción se trató con bromoacetato de metilo (177 μl) y se continuó la agitación por 4 horas. El solvente fue removido *in vacuo*, el residuo fue redisoluto en acetato de etilo, lavado con agua, salmuera, fue secado (MgSO_4), evaporado *in vacuo* y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash de columna eluyendo con mezcla 1:1 de acetato de etilo e iso-hexano. El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido amarillo (360mg).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.37 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.18-7.13 (2H, m), 7.00-6.96 (2H, m), 4.92 (2H, s), 3.80 (3H, s), 2.55 (3H, s).

iii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-ciano-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético

El producto del paso ii) 0.1 g, se disolvió en THF (5 ml) y NaOH (200 μl , solución 1.25 M). Después de 3 horas se agregó NaOH adicional (200 μl , solución 1.25 M) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en agua. La solución se acidificó con HCl diluido. El

precipitado resultante fue filtrado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (86 mg).

^1H NMR DMSO: δ 7.99 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.38 (2H, dt), 7.3 (2H, dt), 6.98 (2H, dt), 5.25 (2H, s), 2.49 (3H, s).

MS: APCI + [M+H] 390

Pf 237-238 °C.

Ejemplo 12

ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-6-ciano-2-metil-1H-indol-1-acético

i) metil éster de ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-6-ciano-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11, parte ii) usando el producto del ejemplo 11, parte i).

ii) ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-6-ciano-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11, parte iii) usando el producto de la parte i).

^1H NMR DMSO: δ 8.42 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.3 (2H, dt), 6.99 (2H, dt), 5.24 (2H, s), 2.46 (3H, s).

Ejemplo 13

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilsulfonil)-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-acético

i) 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilsulfonil)-7-metoxi-2-metil-1H-indol

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11, parte i), a partir de 3-amino-4-metoxifeniletíl sulfona.

^1H NMR CDCl_3 : δ 9.00 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.12 (2H, dd), 6.86 (2H, m), 6.73 (1H, d), 4.05 (3H, s), 3.46 (2H, q), 2.46 (3H, s) y 1.16 (3H, t).

ii) metil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilsulfonil)-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11 parte ii), a partir del producto del paso i).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.92 (1H, d), 7.13 (2H, dt), 6.85 (2H, dt), 6.73 (1H, d), 5.27 (2H, s), 3.98 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.48 (2H, q), 2.38 (3H, s) y 1.18 (3H, t).

iii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilsulfonil)-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11 parte iii), a partir del producto del paso ii).

¹H NMR DMSO: δ 7.72 (1H, d), 7.24 (2H, m), 6.96 (1H, d), 6.86 (2H, dt), 5.29 (2H, s), 5.27 (2H, s), 3.97 (3H, s), 3.41 (2H, q), 2.34 (3H, s) y 1.01 (3H, t).

Ejemplo 14

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[(dietilamino)sulfonil]-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-acético

i) 3-[(4-clorofenil)tio]-N,N-dietil-7-metoxi-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11, parte i), a partir de 3-amino-N,N-dietil-4-metoxi-bencenosulfonamida.

¹H NMR CDCl₃: δ 7.80 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.08 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.66 (1H, d), 4.04 (3H, s), 3.25 (4H, q), 3.79 (3H, s), 2.43 (3H, s) y 0.98 (6H, t).

ii) metil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[(dietilamino)sulfonil]-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11, parte ii), a partir del producto del paso i), usado directamente sin ninguna purificación adicional.

iii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[(dietilamino)sulfonyl]-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11, parte iii), a partir del producto del paso ii).

Pf. 247-249°C

¹H NMR DMSO: δ 7.52 (1H, d), 7.18 (2H, dt), 6.85-6.79 (3H, m), 5.13 (2H, s), 3.94 (3H, s), 3.14 (4H, q), 2.29 (3H, s) y 0.88 (6H, t).

Ejemplo 15

ácido 4-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

i) 4-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol

A una suspensión de clorhidrato de (3-clorofenil)-hidrazina (2 g) en ácido acético (30 ml) se le agregó 1-[(4-clorofenil)tio]-acetona (2.24 g), acetonitrilo (20 ml) y agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo fue suspendido en EtOAc, lavado con solución de hidrógeno carbonato de sodio, salmuera, secado (MgSO₄) y concentrado *in vacuo*. El residuo fue disuelto en ácido acético (20 ml) y calentado a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua, basificada usando NaOH, y los orgánicos fueron extraídos en EtOAc. El EtOAc fue lavado con salmuera, secado (MgSO₄) y concentrado *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía flash de columna (10% EtOAc/hexano como eluyente) produjo el compuesto del subtítulo (0.816 g).

¹H NMR CDCl₃: δ 8.38 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 4H), 6.96 (dt, 2H), 2.52 (s, 3H).

ii) metil éster de ácido 4-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

A una solución del producto de la parte (i) (0.2 g) en THF (5 ml) se le agregó solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio 1.0 M en THF (0.65 ml). La

mezcla se agitó por 30 minutos antes de agregar bromoacetato de metilo (62 μ l), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó un adicional de 0.3 ml de solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio 1.0 M en THF, y se agregaron 30 μ l de bromoacetato de metilo a la mezcla, y se agitó por 3 horas adicionales. Luego la mezcla fue purificada mediante cromatografía flash de columna (14% EtOAc/hexano como eluyente) para dar el compuesto del subtítulo (0.21 g).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.17-7.11 (m, 5H), 6.95 (dt, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

iii) ácido 4-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

A una solución del producto de la parte (ii) (0.11 g) en THF (5 ml) se le agregó una solución de NaOH(ac.) 1.25 M (0.25 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo fue disuelto/suspendido en EtOAc, lavado con salmuera, secado sobre MgSO_4 y concentrado *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante extracción de fase sólida usando NH_2 sorbente (2 g), eluyendo con acetonitrilo, seguido de ácido trifluoroacético 10%/acetonitrilo para dar el compuesto del título (0.06 g).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.54 (dd, 1H), 7.27 (dt, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.95 (dt, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

MS: APCI-[M-H] 364

Pf 184-187°C.

Ejemplo 16

ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

i) 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (i), usando clorhidrato de (4-clorofenil)-hidrazina. El producto se purificó usando cromatografía flash de columna (20% EtOAc/hexano como eluyente).

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.31 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).

ii) metil éster de ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (ii), usando el producto de la parte (i).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.52 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.97-6.89 (m, 2H), 4.80 (d, 2H), 3.79 (d, 3H), 2.47 (d, 3H).

iii) ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

A una solución del producto de la parte (ii) (0.11 g) en THF (5 ml) se le agregó una solución de NaOH(ac.) 1.25 M. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo fue disuelto/suspendido en agua. El pH se ajustó a 2 usando HCl(ac.) diluido, y el sólido que se precipitó se aisló mediante filtración, y se concentró al vacío a 40°C para dar el compuesto del título.

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.60 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.19 (dd, 1H), 6.98 (dt, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

MS: APCI – [M-H] 364

Pf descompuesto > 211°C.

Ejemplo 17

ácido 6-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

i) 6-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (i).

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.27 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 2.50 (s, 3H).

ii) metil éster de ácido 6-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (ii), usando el producto de la parte (i).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.43 (d, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 3H), 6.92 (dd, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.80 (d, 3H), 2.46 (d, 3H).

iii) ácido 6-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16, parte (iii), usando el producto de la parte (ii).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.71 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26 (dt, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.96 (dt, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

MS: APCI – [M-H] 364

Pf descompuesto > 189°C.

Ejemplo 18**ácido 7-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético****i) 7-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (i), usando clorhidrato de (2-clorofenil)-hidrazina. El producto fue purificado usando cromatografía flash de columna (14% EtOAc/hexano como eluyente).

¹H NMR CDCl₃: δ 8.48 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

ii) metil éster de ácido 7-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (ii), usando el producto de la parte (i).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.44 (d, 1H), 7.18-7.09 (m, 3H), 7.03 (td, 1H), 6.92 (dd, 2H), 5.37 (2H, d), 3.81 (3H, d), 2.46 (3H, d).

iii) ácido 7-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16, parte (iii), usando el producto de la parte (ii).

¹H NMR DMSO: δ 7.35 (dd, 1H), 7.28 (dt, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.98 (dt, 2H), 5.36 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

MS: ACPI-[M-H] 364

Pf descompone 207 °C.

Ejemplo 19

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético

i) 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11, parte (i), a partir de clorhidrato de 4-metilsulfonil-anilina.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.78 (1H, s), 8.16 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.13 (2H, dt), 6.92 (2H, dt), 3.06 (3H, s), 2.55 (3H, s).

ii) metil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11, paso ii), a partir del producto del paso i).

¹H NMR CDCl₃: δ 8.20 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.38 (1H, d), 7.14 (1H, dd), 6.92 (2H, dd), 4.96 (2H, s), 3.79 (3H, d), 2.52 (3H, s).

iii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético

El producto de la parte ii) (190 mg) se trató con metanol (10 ml), LiOH (18.9 mg) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó por 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 44 mg.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.19 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.39 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 6.91 (2H, dd), 4.98 (2H, s), 3.04 (3H, s), 2.53 (3H, s).

Pf. 185-187°C.

Ejemplo 20**ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metilsulfonil)fenil]tio]-1H-indol-1-acético****i) 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-(metilsulfonil)-1H-indol y 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indol**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 19, parte i), a partir de clorhidrato de 3-(metilsulfonil)anilina para dar una mezcla de 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indol y 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-(metilsulfonil)-1H-indol. Estos fueron purificados mediante cromatografía flash de columna con 50% EtOAc/Hexano como eluyente. Este produjo el compuesto del título:

¹H NMR DMSO: δ 7.77 (2H, ddd), 7.33 (2H, t), 7.24 (2H, dt), 6.87 (2H, dt), 3.32 (3H, s), 2.40 (3H, s).

Adicionalmente, se aisló también el 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indol. Este isómero se usó en el ejemplo 2, paso i.

¹H NMR DMSO: δ 12.30 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.50-7.59 (2H, m), 7.27 (2H, dd), 6.95-7. (2H, m), 3.19 (3H, s), 2.52 (3H, s).

ii) ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metilsulfonil)fenil]tio]-1H-indol-1-acético

Al producto del Ejemplo 21, paso i) (0.28 g) disuelto en THF (5 ml) se le agregó NaH (63 mg, dispersión al 60% en aceite), y la reacción se dejó agitar por 10 minutos. Se agregó bromoacetato de etilo (0.13 ml) y la reacción se dejó agitar por 10 minutos. Se adicionaron EtOH (2 ml) y NaOH (2 ml, 10% acuoso) y la reacción se dejó agitar por 30 minutos. El filtrado del EtOH seguido de la adición de HCl (1M) produjo un precipitado blanco. Este fue filtrado y lavado con dietil éter para dar el producto del título como un sólido (0.351 g).

¹H NMR DMSO: δ 13.33 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.81 (1H, dd), 7.40 (1H, t), 7.24 (2H, dt), 6.89 (2H, dt), 5.29 (2H, s), 3.32 (3H, s), 2.39 (3H, s).

MS: APCI+ [M+DMSO] 488.

Ejemplo 21

ácido 2-metil-3-[(4-metilfenil)tio]-6-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético

i) etil éster de ácido 2-metil-3-[(4-metilfenil)tio]-6-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético

A una solución agitada de hidruro de sodio (45 mg de dispersión al 60% en aceite mineral) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se le agregó 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indol (160 mg) (el producto del Ejemplo 20, paso i). Después de 30 minutos, la reacción se trató con bromoacetato de etilo (78 µl) y se continuó la agitación por 1 hora. La reacción fue neutralizada con etanol, el solvente fue removido *in vacuo*, el residuo fue redissuelto en acetato de etilo, lavado con agua, secado (MgSO₄), y evaporado *in vacuo*, y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash de columna eluyendo con mezcla de 30% acetato de etilo e iso-hexano. El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido blanco (180 mg).

MS: ES+[M+H] 438.

ii) ácido 2-metil-3-[(4-metilfenil)tio]-6-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético

El producto del paso ii) (180 mg) se disolvió en etanol (5 ml) y se agregó NaOH (1 ml de una solución al 10%). Después de 1 hora la mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo se disolvió en agua. La solución se acidificó con HCl acuoso (1M) y se extrajo con etilacetato, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó *in vacuo*. El producto fue purificado usando resina de NH₂ (0.5 g), se cargó con MeCN y se liberó con 5% ácido acético/MeCN, para dar 30 mg del producto como un sólido blanco.

¹H NMR DMSO: δ 8.11 (1H, s), 7.50-7.62 (2H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 6.98 (2H, dd), 4.96 (2H, s), 3.21 (3H, s), 2.48 (3H, s).

MS: ACPI+ [M+DMSO] 488.

Ejemplo 22**ácido 4-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético****i) 4-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (i), usando clorhidrato de (3-bromofenil)-hidrazina. El producto fue purificado usando cromatografía flash de columna (10% EtOAc/hexano como eluyente).

¹H NMR CDCl₃: δ 7.31 (1H, s), 7.30 (2H, d), 7.13 (2H, dt), 7.02 (1H, t), 6.94 (2H, dt), 2.52 (3H, s).

ii) 1,1-dimetiletil éster de ácido 4-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11, parte (ii), usando el producto de la parte (i) y *t*-butilbromoacetato. El producto fue purificado usando cromatografía flash de columna (10% EtOAc/hexano como eluyente).

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.31 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.94-6.91 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

iii) ácido 4-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

A una solución de producto de la parte (ii) (0.09 g) en diclorometano (2 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (0.1 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido que se había precipitado fue aislado mediante filtración, lavado con hexano y secado durante la noche al vacío a 40°C para dar el compuesto del título (0.025 g).

^1H NMR (DMSO) δ 7.59 (dd, 1H), 7.29-7.25 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 6.94 (dt, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

MS: ACPI+ $[\text{M}+\text{H}]$ 411.

Pf descompone >213 °C.

Ejemplo 23

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[4-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1-piperazini]-2-metil-1H-indol-1-acético

A un frasco seco se le cargó el producto del ejemplo 22, parte ii) (1g), N-terc-butoxicarbonilpiperazina (0.48 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil binap (10 mg) y tolueno (5 ml). La reacción se calentó a 110°C por 1 hora y luego se dejó enfriar. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo*. El residuo fue purificado usando cromatografía flash de columna (eluyente 25% EtOAc/hexano, luego 50% EtOAc/hexano/1% ácido acético). La purificación adicional usando HPLC preparativa de fase reversa (eluyente $\text{MeCN}/\text{NH}_3(\text{ac.})$) produjo el compuesto del título (0.021 g).

^1H NMR (DMSO) δ 7.22 (dt, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.93 (dt, 2H), 6.66 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.33 (s, 4H), 2.79 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

MS: ACPI+ $[\text{M}+\text{H}]$ 516

Pf 173 °C.

Ejemplo 24**ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-(1-piperazinil)-1H-indol-1-acético****i) 1,1-dimetiletil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[4[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1-piperazinil]-2-metil-1H-indol-1-acético**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 23. El producto fue purificado mediante cromatografía flash de columna (eluyente 25% EtOAc/hexano).

¹H NMR (DMSO) 90°C δ 7.21-7.15 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.26 (s, 4H), 2.81 (t, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.40 (s, 18H).

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

A una solución del producto de la parte (i) (0.34 g) en diclorometano (5 ml) se le agregó HCl 4M en dioxano (1.3 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido que se había precipitado fue aislado mediante filtración, suspendido en diclorometano (20ml) y se agregó ácido trifluoroacético (6 ml), y la reacción se agitó por 18 horas adicionales. La mezcla fue concentrada *in vacuo* y el residuo fue triturado con éter para dar un sólido. El sólido fue secado durante la noche a 40°C al vacío, para dar el compuesto del título (0.2 g).

¹H NMR (DMSO) 90°C δ 7.28-7.20 (m, 3H), 7.12 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.08 (d, 4H), 3.00 (d, 4H), 2.42 (s, 3H).

MS: APCI-[M+H] 414

Pf descompone >249°C.

Ejemplo 25**ácido 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético****i) 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 15, parte (i), usando clorhidrato de (4-bromofenil)-hidrazina. El producto fue

purificado mediante cromatografía flash de columna (eluyente 10% EtOAc/hexano).

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.31 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.93 (dt, 2H), 2.51 (s, 3H).

MS: APCI-[M+H] 352

ii) 1,1-dimetiletil éster de ácido 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11, parte (ii), usando el producto de la parte (i) y t-butilbromoacetato. El producto fue purificado mediante cromatografía flash de columna (10% EtOAc/hexano como eluyente).

^1H NMR (DMSO): δ 7.54 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

La adición de etanol al residuo después de la evaporación produjo el sub-producto etil éster de ácido 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético, también obtenido después de la cromatografía.

^1H NMR (DMSO): δ 7.56 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 6.97 (dd, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

iii) sal sódica de ácido 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético

A una solución del sub-producto de la parte (ii) (0.2 g) en etanol (10 ml) se le agregó una solución 1M de NaOH (ac.) (0.5 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo*, y el residuo fue recristalizado de agua en ebullición. El sólido fue aislado mediante filtración, se secó durante la noche a 40°C al vacío para dar el compuesto del título (0.13 g).

^1H NMR (DMSO): δ 7.39 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 6.97 (dt, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 26**ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-fenil-1H-indol-1-acético****i) etil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-fenil-1H-indol-1-acético**

A una solución del producto del ejemplo 25, parte (ii) (0.5 g) en etanol (0.8 ml) y tolueno (3 ml) se le agregó solución de carbonato de sodio 2M en agua (1.4 ml), ácido fenilborónico (0.131 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.2 g). La reacción se calentó a reflujo por 2 horas, se enfrió y se concentró *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash de columna para dar el compuesto del subtítulo (0.4 g). Este se usó en el paso (ii) sin caracterización adicional.

ii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-fenil-1H-indol-1-acético

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 26, parte (iii). La purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa produjo el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO): δ 7.61-7.53 (4H, m), 7.46-38 (3H, m), 7.31-7.22 (3H, m), 7.01 (2H, dd), 4.91 (2H, s), 2.42 (3H, s).

MS: APCI-[M-H] 406

Ejemplo 27**ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-ciano-2-metil-1H-indol-1-acético****i) 3-[(4-clorofenil)tio]-5-ciano-2-metil-1H-indol**

A una solución agitada de 4-aminobenzonitrilo (5 g) en diclorometano (150 ml) enfriada a -70°C se le agregó t-butil hipoclorito (4.6 g) por gotas durante 5 minutos. La reacción se agitó por 10 minutos antes de agregar 1-[4-clorofenil]tio]-2-propanona (8.49 g) como una solución en diclorometano (20 ml). Después de 1 hora, se agregó trietilamina (5.9 ml) y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con HCl (ac.), salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se

concentró al vacío para dar un sólido café. La purificación mediante recristalización de metanol produjo el compuesto del subtítulo (7.5 g).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.61 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.93 (dd, 2H), 2.56 (s, 3H).

ii) etil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-ciano-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11, parte (ii) usando el producto de la parte (i). Se usó sin caracterización adicional en la parte (iii)

iii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-ciano-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16, parte (iii) usando el producto de la parte (ii).

^1H NMR (DMSO): δ 13.34 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.29 (dt, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

MS: APCI-[M-H] 355

Ejemplo 28

Sal de amonio de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético

i) ácido (2,5-dimetil-1H-indol-1-il)acético

Se agregó hidruro de sodio/aceite 60% (0.64 g) a una solución de 2,5-dimetil-1H-indol (2.0 g) en DMF (15 ml). Después de 15 min se agregó bromoacetato de etilo (2.7 ml) rápidamente, y la reacción se agitó por 20 min. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético acuoso al 1% (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (20 ml). Los extractos fueron secados (MgSO_4), filtrados y evaporados *in vacuo* para producir un sólido café. El sólido fue disuelto en EtOH (20 ml) y se agregó hidróxido de sodio acuoso (1M, 10 ml). Después de 1 hr la solución se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso (1M, ~10

ml), y luego se evaporó *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash de columna (gradiente 1-10% metanol en diclorometano). El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido rojo/café (1.3 g).

MS (APCI+) 204 [M+H]⁺

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.22-7.17 (2H, m), 6.85 (1H, d), 6.11 (1H, s), 4.87 (2H, s), 2.34 (3H, s), 2.30 (3H, s).

ii) sal de amonio de ácido {3-[(4-cianofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-il}acético

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 4-cianobencenotiol (0.27 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.25 g).

MS: APCI- [M-NH₄]⁻ 334

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.62 (2H, d), 7.35 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.08 (2H, d), 6.97 (1H, d), 4.80 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.32 (3H, s).

Ejemplo 29

ácido 3-[(3-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 3-metoxibencenotiol (0.25 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.22 g).

MS: APCI- [M-H]⁻ 340

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.40 (1H, d), 7.16 (1H, s), 7.11 (1H, t), 6.98 (1H, d), 6.63 (1H, d), 6.55 (1H, d), 6.45 (1H, s), 5.08 (2H, s), 3.61 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.34 (3H, s).

Ejemplo 30

Sal de amonio de ácido 3-[(4-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 4-metoxibencenotiol (0.25 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.27 g).

MS: APCI- [M-H]⁺ 340

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, s), 6.95 (2H, d), 6.90 (1H, d), 6.78 (2H, d), 4.60 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.38 (3H, s) y 2.33 (3H, s).

Ejemplo 31

Sal de amonio de ácido 3-[(3-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.44 g) a una solución de 2-etilbencenotiol (0.32 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.18 g).

MS: APCI) [M-NH₄]-H]⁺ 338

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.26 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.01-6.85 (3H, m), 6.48 (1H, d), 4.57 (2H, s), 2.83 (2H, q), 2.34 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.31 (3H, t).

Ejemplo 32**ácido 2,5-dimetil-3-[(2-metilfenil)tio]-1H-indol-1-acético**

Se agregó yodo (0.29 g) a una solución de 2-metilbencenotiol (0.16 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.16 g).

MS: APCI- $[M-H]^+$ 324

1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.07 (1H, s), 6.97-6.86 (3H, m), 6.47 (1H, d), 4.49 (2H, s), 2.42 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.31 (3H, s).

Ejemplo 33**Sal sódica de ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético**

Se agregó yodo (0.29 g) a una solución de 3-clorobencenotiol (0.175 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en EtOH (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* para producir el producto como un aceite incoloro. Luego el aceite fue disuelto en metanol (10 ml), se trató con hidróxido de sodio acuoso (1M, 0.52 ml) y se evaporó *in vacuo* para producir la sal sódica como un sólido blanco (0.19 g).

MS: APCI- $[(M-Na)-H]^+$ 344

1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.28-7.15 (2H, m), 7.13-7.06 (2H, m), 6.97-6.88 (3H, m), 4.42 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.33 (3H, s).

Ejemplo 34**Sal sódica de ácido 3-[(2-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético**

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 2-fluorobencenotiol (0.26 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* para producir el producto como un aceite incoloro.

Luego el aceite fue disuelto en MeOH (10 ml), se trató con hidróxido de sodio acuoso (1M, 0.52 ml) y se evaporó *in vacuo* para producir la sal sódica como un sólido blanco (0.08 g).

MS: APCI- [(M-Na)-H]⁺ 328

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.24 (1H, d), 7.18 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.09 (1H, m), 6.91 (1H, d), 6.56 (1H, m), 4.42 (2H, s), 2.33 (3H, s).

Ejemplo 35

ácido 3-[(2,6-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 2,6-diclorobencenotiol (0.36 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.22 g).

MS: APCI- [M-H]⁺ 378

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.49 (2H, d), 7.29 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.13 (1H, s), 6.88 (1H, d), 4.81 (2H, s), 2.44 (3H, s), 2.29 (3H, s).

Ejemplo 36

Sal de amonio de ácido 3-(1H-imidazol-2-iltio)-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 1H-imidazol-2-tiol (0.20 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.23 g).

MS: APCI- [M-H]⁺ 300

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.15 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.21 (2H, s), 6.90 (1H, d), 4.51 (2H, s), 2.40 (3H, s), 2.35 (3H, s).

Ejemplo 37**ácido 2,5-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-1*H*-indol-1-acético**

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (0.20 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.24 g).

MS: APCI- [M-H]⁺ 301

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.15 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.20 (1H, s), 6.90 (1H, d), 4.49 (2H, s), 2.40 (3H, s), 2.35 (3H, s).

Ejemplo 38**ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-Il)tio]-1*H*-indol-1-acético**

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (0.20 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.21 g).

MS: APCI- [M-H]⁺ 315

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.44 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.19 (1H, d), 6.90 (1H, d), 4.46 (2H, s), 3.52 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.35 (3H, s).

Ejemplo 39**ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-2-oxazolIl)tio]-1*H*-indol-1-acético**

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 4-metil-2-oxazoltiol (0.23 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un

sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.23 g).

MS: APCI- $[M-H]^+$ 315

1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.69 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.22 (1H, s), 6.95 (1H, d), 4.78 (2H, s), 2.42 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.99 (3H, s).

Ejemplo 40

ácido 2,5-dimetil-3-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución de 1-metil-1H-imidazol-2-tiol (0.23 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido. El filtrado y secado produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.21 g).

MS: APCI- $[M-H]^+$ 314

1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.37 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.15 (1H, s), 6.93 (1H, d), 6.84 (1H, s), 4.97 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.36 (3H, s).

Ejemplo 41

Sal de amonio de ácido 2,5-dimetil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]tio]-1H-indol-1-acético

i) 4-(metilsulfonil)-bencenotiol

Se disolvieron 1-fluoro-4-(metilsulfonil)-benceno (1.74 g) y hidrato hidrosulfito de sodio (0.67 g) en DMF (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente por 24 horas. La reacción se enfrió rápidamente con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 2M (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados fueron luego lavados con agua (2 x 25 ml) y salmuera (20 ML). La solución orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada y evaporada *in vacuo* para producir el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (1.8 g).

MS: ESI+: [M+H] 188

¹H NMR CDCl₃: δ 7.99 (2H, d), 7.27 (2H, d), 3.05 (3H, s).

ii) sal de amonio de ácido 2,5-dimetil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]tio-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.51 g) a una solución del producto del ejemplo 41, paso i) (0.565 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido que fue filtrado y secado para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.25 g).

MS: APCI- [M-H] 388

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.69 (2H, d), 7.31 (1H, d), 7.15 (2H, d), 7.11 (1H, s), 6.95 (1H, d), 4.62 (2H, s), 3.13 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.33 (3H, s).

Ejemplo 42

Sal hemi-amonio de ácido 2,5-dimetil-3-(8-quinoliniltio)-1H-indol-1-acético

Se agregó yodo (0.25 g) a una solución de 8-quinolintiol (0.16 g) y el producto del ejemplo 28, paso i) (0.1 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución fue purificada mediante HPLC de fase reversa. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo oleoso se trató con éter para producir un sólido que fue filtrado y secado para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.08 g).

MS: APCI- [M-H] 361

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.97 (1H, s), 8.37 (1H, d), 7.62 (2H, m), 7.32 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.08 (1H, s), 6.94 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.69 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.30 (3H, s).

Ejemplo 43**ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético****i) 7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-3-metiltio-1H-indol**

Una solución agitada de 2-cloro-4-fluoro-5-metilanilina (1.65 g) en cloruro de metileno (100 ml) bajo nitrógeno se trató a -65°C con una solución de *t*-butil hipoclorito (1.13 g) en cloruro de metileno (5 ml), se agitó a -65°C por 10 min, se trató a -65°C con una solución de metiltioacetona (1.080 g) en cloruro de metileno (5 ml), se agitó a -65°C por 1 hora, se trató a -65°C con trietilamina (1.05 g) y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La solución fue lavada, secada (MgSO₄) y evaporada. El residuo fue purificado mediante cromatografía de silica usando 25% acetona en isohexano como eluyente, para producir el compuesto del título (1.7 g).

MS: APCI- [M-H] 242

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.67 (1H, s), 7.07 (1H, d), 2.71 (3H, d), 2.48 (3H, s), 2.19 (3H, s).

ii) 7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol

Una solución del producto de la parte i) (1.13 g) y ácido tiosalicílico (1.43 g) en ácido trifluoroacético (50 ml) se agitó a 60°C por 2 horas y se evaporó. El residuo fue extraído en cloruro de metileno, lavado con solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, seguido por agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna usando 10% de acetato de etilo en isohexano como eluyente, para dar el compuesto del título (0.82 g).

MS: ESI 197 [M+H]

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.25 (1H, s), 6.97 (1H, d), 6.28 (1H, q), 2.40 (3H, d), 2.30 (3H, d).

iii) 5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol

Una suspensión agitada de paladio sobre carbón al 10% (200 mg) en etanol (50 ml) se trató con una solución de formato de amonio (2.3 g) en agua (2 ml), se agitó por 1 min, se trató con una solución del producto de la parte ii) (721 mg) en etanol (10 ml), se agitó por 2 días, se trató con más paladio sobre carbón al 10% (500 mg), se agitó a 40°C por 2 horas y se filtró. Los sólidos fueron lavados con etanol y los filtrados combinados fueron evaporados. El residuo fue extraído en éter, lavad (MgSO₄) y evaporado para dar el compuesto del título.

MS: ESI+ [M+H] 163

¹H NMR CDCl₃: δ 7.82 (1H, s), 7.04-7.01 (1H, m), 6.82 (1H, dd), 6.21-6.21 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.40-2.40 (3H, m).

iv) metil 5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il]acetate

Una suspensión agitada del producto del paso iii) (2 g) y carbonato de cesio (4.8 g) en acetona (100 ml) se trató con bromoacetato de metilo (4.22 g), se calentó a reflujo durante la noche, se trató con más carbonato de cesio (2.4 g) y bromoacetato de metilo (1.3 ml), se calentó a reflujo por 2 horas y se evaporó. El residuo fue extraído en acetato de etilo, se lavó con salmuera (x 3), se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo fue purificado mediante cromatografía de silica usando acetona 20% en isohexano como eluyente, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2.57 g).

MS: APCI- [M-H] 253

P.E. 176°C.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 6.92-6.83 (2H, m), 6.30 (1H, s), 4.76 (2H, s), 3.75 (3H, s), 2.40-2.39 (6H, m).

v) ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il-acético

Una solución agitada del producto del paso iv) (2.51 g) en THF (50 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio (894 mg) en agua (10 ml), se agitó durante la noche y se concentró para remover la mayoría del THF. El

residuo fue acidificado con ácido clorhídrico 1N y fue extraído con cloruro de metileno. El extracto lavado y secado (MgSO_4) fue evaporado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2.33 g).

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 12.98 (1H, s), 7.16 (1H, dd), 6.83 (1H, dd), 6.27 (1H, s), 4.92 (2H, s), 2.32-2.32 (6H, m)

MS: APCI- $[\text{M}-\text{H}]$ 220

vi) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético

Una solución agitada del producto del paso v) (221 mg) y yodo (508 mg) en DMF (2 ml) se trató con una solución de 4-clorotiofenol (288 mg) y se agitó durante la noche. La solución fue purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa para dar el compuesto del título (50 mg).

MS: APCI- $[\text{M}-\text{H}]$ 362

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.30-7.25 (3H, m), 6.97-6.89 (3H, m), 4.74 (2H, s), 2.44 (3H, d), 2.36 (3H, s).

Ejemplo 44

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético

El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 49, paso v) (221 mg), yodo (508 mg) y 4-tiobenzonitrilo (270 mg) mediante el método del ejemplo 49), paso vi).

MS: APCI- $[\text{M}-\text{H}]$ 353

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.68-7.63 (2H, m), 7.33-7.29 (1H, m), 7.12-7.08 (2H, m), 6.98-6.92 (1H, m), 4.78 (2H, s), 2.40 (3H, d), 2.35 (3H, s).

Ejemplo 45

ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético

El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 49, paso v) (221 mg), yodo (508 mg) y 2-clorotiofenol (289 mg) mediante el método del ejemplo 49), paso vi).

45

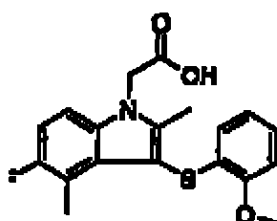
207

MS: APCI-[M-H] 362

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.45-7.42 (1H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 7.13-7.06 (2H, m), 6.94-6.87 (1H, m), 6.53-6.50 (1H, m), 4.53 (2H, s), 2.39 (3H, d), 2.33 (3H, s).

Ejemplo 46

ácido 5-fluoro-3-[(2-metoxifenil)tio]-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético



El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 49), paso v) (221 mg), yodo (508 mg) y 2-metoxitiofenol (280 mg) mediante el método del ejemplo 49), paso vi).

MS: APCI-[M-H] 358

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.39-7.34 (1H, m), 7.08-6.93 (3H, m), 6.74-6.69 (1H, m), 6.33 (1H, dd), 5.09 (2H, s), 3.89 (3H, s), 2.40 (3H, d), 2.34 (3H, s).

Ejemplo 47

ácido 5-fluoro-3-[(2-etilfenil)tio]-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético

El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 49, paso v) (221 mg), yodo (508 mg) y 2-etiltiofenol (276 mg) mediante el método del ejemplo 49), paso vi).

MS: APCI-[M-H] 356

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.28-7.23 (1H, m), 7.18 (1H, dd), 7.03-6.87 (3H, m), 6.47 (1H, dd), 4.71 (2H, s), 2.80 (2H, q), 2.40 (3H, d), 2.35 (3H, s), 1.29 (3H, t).

208

Ejemplo 48**ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[[2-(1-metiletil)fenil]tio]-1H-indol-1-acético**

El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 49, paso v) (221 mg), yodo (508 mg) y 2-isopropiltiofenol (304 mg) mediante el método del ejemplo 49), paso vi).

MS: APCI-[M-H] 370

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.29-7.25 (2H, m), 7.03 (1H, td), 6.95-6.88 (2H, m), 6.47 (1H, dd), 4.78 (2H, s), 3.44 (1H, quinteto), 2.40 (3H, d), 2.35 (3H, s), 1.30 (6H, d).

Ejemplo 49**ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[[2-(trifluorometil)fenil]tio]-1H-indol-1-acético**

El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 49, paso v) (221 mg), yodo (508 mg) y 2-trifluorometiltiofenol (356 mg) mediante el método del ejemplo 49), paso vi).

MS: APCI-[M-H] 396

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.70 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.27-7.23 (2H, m), 6.91 (1H, t), 6.76 (1H, d), 4.57 (2H, s), 2.38 (3H, d) y 2.35 (3H, s).

Ejemplo 50**ácido 2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-3-[(4-fenil-2-tiazolil)tio]-1H-indol-1-acético****i) 2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-3-(metililo)-1H-indol**

El compuesto del título se hizo mediante el método del ejemplo 43, paso i), usando 4-metil-3-(metilsulfonil)-bencenammina.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.94 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.01 (1H, d), 3.51 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.19 (3H, d).

b) 2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1H-indol

Una solución del producto de la parte a) (1.00 g) y ácido tiosalicílico (1.15 g) en ácido trifluoroacético (20 ml) se agitó a 60°C por 2 horas, y luego se concentró *in vacuo*. El residuo fue extraído en cloruro de metileno, se lavó con solución de hidróxido de sodio acuoso 1N seguido de agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del título (0.47 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.36 (1H, s), 7.46 (1H, d), 6.99 (1H, d), 6.64 (1H, d), 3.33 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.66 (3H, s).

c) ácido 2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-3-[(4-fenil-2-tiazolil)tio]-1H-indol-1-acético

Una solución agitada del producto del paso b) (200 mg) y yodo (210 mg) en DMF (2 ml) se trató con 2-tiazotiol, 4-fenil- (300 mg) y se agitó por 1 hora. La solución se trató con hidruro de sodio al 60% (4.0 equivalentes molares) y se agitó durante la noche. Se agregó bromoacetato de metilo (0.30 g) seguido, después de 30 minutos de agitación, por agua (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml) y hidróxido de litio (0.20 g). Después de agitación por 30 minutos adicionales, la mezcla de reacción se acidificó (HCl 2M, 5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 10 ml). Los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera saturada (3 x 10 ml), secados (MgSO₄) y evaporados. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa para dar el compuesto del título (172 mg).

MS: APCI-[M-H] 471

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.94-.69 (4H, m), 7.49-7.24 (3H, m), 7.19 (1H, d), 5.05 (2H, s), 3.57 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.80 (3H, s).

Ejemplo 51**ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético**

El compuesto del título se hizo mediante el procedimiento del ejemplo 50, paso iii) usando el producto del paso ii) (200 mg) y 3-clorobencenotiol (0.3 g).

El compuesto fue purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa para dar el compuesto del título (40 mg).

MS: APCI-[M-H] 422

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.83-7.69 (1H, m), 7.26-6.97 (3H, m), 6.88-6.73 (2H, m), 5.01 (2H, d), 3.57 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.69 (3H, s).

Ejemplo 52

ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético

El compuesto del título (55 mg) se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 57, paso iii) usando el producto del paso ii) (200 mg) y 2-clorobencenotiol (0.3 g).

MS: APCI-[M-H] 422

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.76 (1H, d), 7.39 (1H, m), 7.21-6.95 (3H, m), 6.34 (1H, m), 4.93 (2H, s), 3.64 (3H, s), 3.29 (3H, s), 2.69 (3H, s).

Ejemplo 53

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-(metoxycarbonil)-2-metil-1H-indol-1-acético

(i) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

A una solución del producto de la parte 27 (i) (2 g) en metanol (20 ml) se le agregó solución de hidróxido de sodio 12.5 M (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo por 4 días. Después de enfriamiento, la mezcla fue vertida en agua y el pH se ajustó a 2 usando HCl(ac.) concentrado. El sólido que se precipitó fue aislado mediante filtración, y luego fue recristalizado de metanol en ebullición, para dar el compuesto del subtítulo (2 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.51 (1H, s), 12.05 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.46 (1H, dd), 7.27 (2H, dd), 6.97 (2H, dd), 2.47 (3H, s).

(ii) metil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

A una solución/suspensión del producto de la parte (i) (1 g) en metanol (50 ml) se le agregó trimetilsililcloruro (12.6 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla fue concentrada *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo en rendimiento cuantitativo.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.12 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.27 (2H, dt), 6.97 (2H, dt), 3.80 (3H, s), 2.47 (3H, s).

(iii) 1,1-dimetiletil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-(metoxycarbonil)-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11, parte (ii), usando el producto de la parte (ii) y *t*-butilbromoacetato. El producto fue purificado usando cromatografía flash de columna (14% EtOAc/hexano como eluyente).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.01 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.28 (2H, m), 6.97 (2H, dt), 5.20 (2H, s), 3.81 (3H, s), 2.44 (3H, s), 1.42 (9H, s).

(iv) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-(metoxycarbonil)-2-metil-1H-indol-1-acético

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo (22) parte (iii), usando el producto de la parte (iii).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.28 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.81 (1H, dd), 7.68 (1H, d), 7.28 (2H, d), 6.98 (2H, d), 5.20 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.45 (3H, s).

MS: APCI-[M-H] 388

Pf 221-223°C.

Ejemplo 54

ácido 5-carboxi-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

(i) ácido 5-carboxi-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

Una suspensión del producto del ejemplo 53 (0.5 g) en hidróxido de sodio(ac) 1M (3 ml) se calentó en un tubo sellado a 100 °C usando un microondas por 10 minutos. La mezcla fue vertida en agua y el pH fue ajustado a 2 usando HCl(ac.) 2M. El sólido que se precipitó fue aislado mediante filtración, se secó durante la noche al vacío a 50°C para dar el compuesto del título (0.1 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.99 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 7.28 (2H, dd), 6.99 (2H, dt), 5.19 (2H, s), 2.45 (3H, s).

MS: APCI-[M-H] 374

Pf desc. > 302°C.

Ejemplo 55

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1H-indol-1-acético

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

A una solución agitada de 3-nitroanilina (8 g) en THF (700 ml) enfriada a -78°C se le agregó t-butil hipoclorito (6.3 g) por gotas durante 5 minutos. La reacción se dejó calentar a -65°C durante 20 minutos antes de que se agregara 1-[4-clorofenil]tio]-2-propanona (11.6 g) como una solución en tetrahidrofurano (20 ml). Después de 2 horas se adicionó trietilamina (8.1 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó HCl(ac.) 2M a la mezcla de reacción antes de concentrarla *in vacuo*. El residuo se suspendió en metanol y el sólido que se precipitó fue aislado mediante filtración para producir el compuesto del subtítulo (5.8 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 12.55 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 6.91 (dd, 2H), 2.47 (s, 3H).

ii) etil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1H-indol-1-acético

A una suspensión agitada de hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (0.85 g) en THF (100 ml) se le agregó el producto de la parte (i) (5.6 g) como una solución en THF (50 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de 2 horas, la reacción fue

concentrada *in vacuo*, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. La recristalización de etanol en ebullición produjo el compuesto del subtítulo (5 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.97 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.26 (dt, 2H), 6.92 (dt, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.22 (t, 3H).

iii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1H-indol-1-acético

A una solución del producto de la parte (ii) (0.1 g) en THF (5 ml) se le agregó una solución 1M de NaOH (ac.) (0.25 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo fue disuelto/suspendido en agua. El pH se ajustó a 2 usando HCl (ac.) diluido, y el sólido que se precipitó fue aislado mediante filtración, se secó al vacío a 50°C para producir el compuesto del título (0.07 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.37 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.25 (dt, 2H), 6.92 (dt, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

MS: APCI-[M-H] 375

Pf desc. > 198°C.

Ejemplo 56

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

i) etil éster de ácido 4-amino-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético

Una suspensión del producto del ejemplo 55, parte (ii) (2.25 g) en etanol (170 ml) se agitó en presencia de Pt/C al 5% (0.5 g) a 2 bar (2 x 10⁵ Pa) de presión de H₂. Después de agitación durante la noche, el catalizador fue removido mediante filtración y los filtrados fueron concentrados *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía flash de columna (14% EtOAc/hexano como eluyente) produjo el compuesto del subtítulo (1.4 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.30 (dd, 2H), 7.00 (dt, 2H), 6.85 (t, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

También se aisló el etil ester de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilamino)-2-metil-1*H*-indol-1-acético como un subproducto de la reacción (0.33 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.32 (dd, 2H), 7.01 (dd, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.70 (t, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.05 (dt, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.21 (t, 3H), 1.02 (t, 3H).

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

El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 1, parte (iii) (0.03 g).

¹H NMR (DMSO): δ 7.29 (dt, 2H), 7.01 (dt, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

MS: APCI-[M-H] 345

Pf desc. > 235°C

Ejemplo 57

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilamino)-2-metil-1*H*-indol-1-acético

El compuesto se preparó usando el método del ejemplo 55, parte (ii) usando el subproducto del ejemplo 2, parte (i). Purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa.

¹H NMR (DMSO): δ 7.29 (dt, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.66 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.04 (dt, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.01 (t, 3H).

MS: APCI+[M+H] 375

Ejemplo 58**ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-yodo-2-metil-1H-indol-1-acético****(i) 3-[(4-clorofenil)tio]-4-yodo-2-metil-1H-indol**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 27, parte (i) usando 3-yodoanilina. El producto fue purificado usando cromatografía flash de columna (14% EtOAc/hexano como eluyente)

¹H NMR DMSO-d₆: δ 11.99 (1H, s), 7.50 (1H, dd), 7.44 (1H, dd), 7.26 (2H, m), 6.92-6.84 (3H, m), 2.43 (3H, s).

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

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 11, partes (ii) y parte (iii) usando el producto de la parte (i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.52 (2H, d), 7.25 (2H, dt), 6.93-6.86 (3H, m), 4.86 (2H, s), 2.40 (3H, s).

MS: APCI-[M-H] 456

Ejemplo 59**ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-fenil-1H-indol-1-acético****i) 1,1-dimetiletil éster de ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-fenil-1H-indol-1-acético**

A una solución del producto del ejemplo 22, parte (ii) (0.5 g) en etanol (0.8 ml) y tolueno (3 ml) se le agregó solución de carbonato de sodio 2M en agua (1.4 ml), ácido fenilborónico (0.131 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.2 g). La reacción se calentó a reflujo por 2 horas, se enfrió y se cocentró *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash de columna para dar el compuesto del subtítulo (0.4 g). Este se usó en el paso (ii) sin caracterización adicional.

ii) ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-fenil-1*H*-indol-1-acético

A una solución del producto de la parte (i) (0.4 g) en diclorometano (10 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (2 ml), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió/suspendió en agua. El pH se ajustó a 2 usando HCl(ac.) 2M, y el sólido que se precipitó fue aislado mediante filtración. Este se purificó usando HPLC preparativa de fase reversa (MeCN/NH₃(ac.) como eluyente) para dar un sólido. El sólido se suspendió en agua, el pH se ajustó a 2 usando HCl(ac.) 2M, el sólido fue aislado por filtración, fue triturado con hexano y secado durante la noche a 40°C al vacío para producir el compuesto del título (0.15 g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.55 (d, 1H), 7.26-7.07 (m, 8H), 6.87 (d, 1H), 6.56 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

MS: APCI+[M+H] 408

Datos Farmacológicos

Ensayo de Ligamiento de ligando

La [^3H]PGD₂ se compró en Perkin Elmer Life Sciences con una actividad específica de 100-210 Ci/mmol. Todos los otros químicos fueron de grado analítico.

Células HEK que expresaban rhCRTh2/Gα16 se mantuvieron rutinariamente en DMEM que contenían Suero Bovino Fetal al 10% (HyClone), genecitina 1 mg/ml, L-glutamina 2mM y aminoácidos no esenciales al 1%. Para la preparación de las membranas, se cultivaron células HEK transfectadas adherentes para confluir en dos fábricas de cultivo de tejido de capas (Fisher, número de catálogo TKT-170-070E). Los máximos niveles de expresión de receptor fueron inducidos mediante adición de butirato de sodio 500 mM por las últimas 18 horas de cultivo. Las células adherentes fueron lavadas una vez con solución salina amortiguada de fosfato (PBS, 50 ml por fábrica de célula) y se separaron mediante la adición de 50 ml por fábrica de célula de amortiguador de homogenización de hielo-membrana fría [HEPES 20 mM (pH 7.4), ditioneitol 0.1 mM, EDTA 1 mM, fenil metil sulfonyl fluoruro 0.1 mM y bacitracina 100 µg/ml]. Las células fueron paletizadas mediante centrifugación a 220xg por 10 minutos a 4°C, fueron re-suspendidos en la mitad del volumen original de amortiguador de homogenización de membrana fresca y fueron fragmentadas usando un homogenizador Polytron por 2 x 20 explosiones por segundo manteniendo el tubo en hielo todo el tiempo. Las células sin romper fueron removidas mediante centrifugación a 220xg por 10 minutos a 4°C, y la fracción de membrana fue paletizada por centrifugación a 90000xg por 30 minutos a 4°C. El pellet final fue re-suspendido en 4 ml de amortiguador de homogenización de membrana por fábrica de célula usado, y se determinó el contenido de proteína.

Todos los ensayos se realizaron en placas NBS blancas de 96 agujeros, de fondo claro (Fisher). Antes del ensayo, las membranas de células HEK que contenían CRTh2 fueron recubiertas en glóbulos SPA PVT WGA (Amersham). Para el recubrimiento las membranas se incubaron con

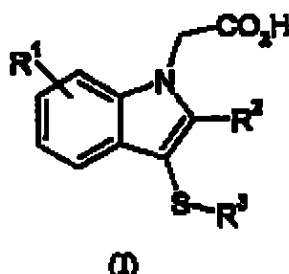
glóbulos en típicamente 25 μg de proteína de membrana por mg de glóbulos a 4°C con agitación constante durante la noche. (Se determinaron las concentraciones óptimas de recubrimiento para cada lote de membranas) Los glóbulos fueron paletizados mediante centrifugación (800xg por 7 minutos a 4°C), se lavaron una vez con amortiguador de prueba (HEPES 50 mM, pH 7.4 que contienen cloruro de magnesio 5 mM) y finalmente se re-suspendieron en amortiguador de prueba a una concentración de lecho de 10 mg/ml.

Cada ensayo contenía 20 μl de [^3H]PGD₂ 6.25 nM, 20 μl de glóbulos SPA de membrana saturada, ambos en amortiguador de prueba, y 10 μl de solución de compuesto, o 13,14-dihidro-15-cetoprostaglandina D₂ (DK-PGD₂, para la determinación de ligamiento no específico, Cayman chemical Company). Los compuestos y la DK-PGD₂ fueron disueltos en DMSO y se diluyeron en el mismo solvente hasta 100x de la concentración final requerida. Se agregó amortiguador de prueba para dar una concentración final de DMSO al 10% (ahora los compuestos estaban a 10x de la concentración final requerida) y esta fue la solución que se adicionó a la placa de ensayo. La placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente por 2 horas, y se contó en un contador de escintilación líquido Wallac Microbeta (1 minuto por agujero).

Los compuestos de fórmula (I) tienen un valor IC₅₀ de menos de (<) 10 μM . Específicamente, el ejemplo 23 tiene un pIC₅₀ = 6.05, el ejemplo 50 tiene un pIC₅₀ = 7.2 y el ejemplo 29 tiene un pIC₅₀ = 8.35.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



En donde

R^1 es hidrógeno, halógeno, CN, nitro, SO_2R^4 , OH, OR^4 , $S(O)xR^4$, $SO_2NR^5R^6$, $CO_2NR^5R^6$, NR^5R^6 , arilo (opcionalmente sustituido por cloro o flúor), alquénilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o alquilo C_1-C_6 , estando los últimos tres grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR^6 y NR^5R^6 , $S(O)xR^7$, en donde x es 0, 1 o 2;

R^2 es hidrógeno, halógeno, CN, SO_2R^4 o $CONR^5R^6$, CH_2OH , CH_2OR^4 o alquilo C_1-7 , estando el último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OR^6 y NR^5R^6 , $S(O)xR^7$, en donde x es 0, 1 o 2;

R^3 es arilo o heteroarilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, nitro, OH, SO_2R^4 , OR^4 , SR^4 , SOR^4 , $SO_2NR^5R^6$, $CONR^5R^6$, NR^5R^6 , $NHCOR^4$, $NHSO_2R^4$, $NHCO_2R^4$, $NR^7SO_2R^4$, $NR^7CO_2R^4$, alquénilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquilo C_1-C_6 , estando los últimos tres grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OR^6 y NR^5R^6 , $S(O)xR^7$, en donde x es 0, 1 o 2;

R^4 representa arilo, heteroarilo o alquilo C_1-C_6 , todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, arilo, heteroarilo, OR^{10} , OH , $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_xR^{13}$ (en donde $x = 0, 1$ o 2), $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$, CN , nitro;

R^5 y R^6 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , o un arilo o un heteroarilo, los últimos tres pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, arilo, OR^8 y $NR^{14}R^{15}$, $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$, CN , nitro;

o

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros, que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O , $S(O)_x$, en donde $x = 0, 1$ o 2 , NR^{16} , y a su vez opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-3} ;

R^7 y R^{13} representan independientemente un alquilo C_1-C_6 , un grupo arilo o heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno;

R^8 representa un átomo de hidrógeno, $C(O)R^9$, alquilo C_1-C_6 (opcionalmente sustituido por átomos de halógeno o arilo), un grupo arilo o heteroarilo (opcionalmente sustituido por halógeno);

cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , representan independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , un grupo arilo o un heteroarilo; y

R^{16} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-COalquiloC_1-C_4$, $COYalquilo C_1-C_4$, en donde Y es O o NR^7 .

cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , representan independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , un grupo arilo o un heteroarilo (que pueden estar opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno); y

R^{16} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-COalquiloC_1-C_4$, $COYalquilo C_1-C_4$, en donde Y es O o NR^7 .

En el contexto de la presente descripción, a menos que se indique de otra forma. Un grupo alquilo o alquenilo, o una mital alquilo o alquenilo en un grupo sustituyente puede ser lineal, ramificado o cíclico.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R^1 es arilo, hidrógeno, metilo, cloro, flúor, nitrilo, nitró, bromo, yodo, SO_2Me , SO_2Et , NR^4R^5 , SO_2N -alquilo₂.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R^2 es alquilo C_{1-6} .

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde R^3 es quinolilo, fenilo o tiazol, sustituidos por uno o más grupos flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, SO_2Me , trifluorometilo o arilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 3-[(2-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 3-[(2-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 3-[(3-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 3-[(4-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 3-[(2,5-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 3-[(4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 3-[(4-cloro-2-metilfenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-ciano-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-6-ciano-2-metil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilsulfonil)-7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[(dietilamino)sulfonil]-7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-1-acético;

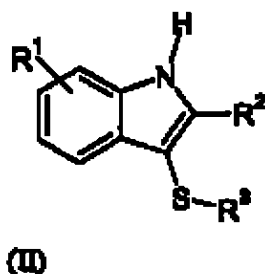
ácido 4-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 6-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 7-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2-metil-3-[(4-metilfenil)tio]-6-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 4-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[4-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1-piperazinil]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-(1-piperazinil)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-fenil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-ciano-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-cianofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(2-metilfenil)tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2,6-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-(1*H*-imidazol-2-iltio)-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-2-oxazolil)tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-3-(8-quinoliniltio)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-cianofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-3-[(2-metoxifenil)tio]-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-3-[(2-etilfenil)tio]-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[2-(1-metiletil)fenil]tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[2-(trifluorometil)fenil]tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-3-[(4-fenil-2-tiazolil)tio]-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-(metoxicarbonil)-2-metil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 5-carboxi-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 4-amino-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilamino)-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-yodo-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-fenil-1*H*-indol-1-acético;
 y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

6. Un compuesto de formula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en terapia.
7. Un método para tratar una enfermedad mediada por prostaglandina D₂, que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable como se definió en las reivindicaciones 1 a 6.
8. Un método de tratamiento según la reivindicación 7, en donde la enfermedad es asma o rinitis.
9. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I), que comprende la reacción de un compuesto de formula (II):



En la cual R¹, R² y R³ son como se definieron en la formula (I), o son derivados protegidos de este, con un compuesto de formula (A):



En donde R¹⁷ es un grupo formador de éster, y L es un grupo saliente en presencia de una base, y posteriormente opcionalmente en cualquier orden:

- remover cualquier grupo protector
- hidrolizar el grupo éster R^{17} al ácido correspondiente
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

225

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicaion : 04120052 00000000 Folios: 225
Fecha (AMD): 2004-11-29 17:20:47
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTIN
Registral 2004 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

REQUISITOS NECESARIO PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓		
MODELO DE UTILIDAD	()	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(✓)
- Descripción de la invención.	()	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes. X	()	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(✓)
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Claudia M Nova

Fecha:

226

2020

Bogotá D C

Doctor(a) A
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
ASTRAZENECA

11332

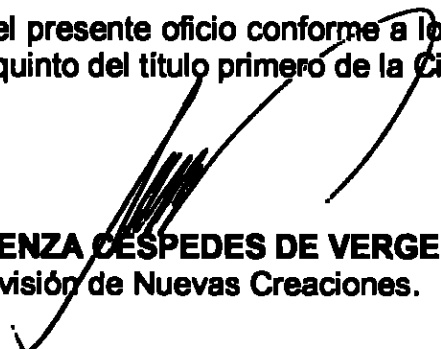
REFERENCIA:	Radicación N°	04-120052
	Solicitud internacional	PCT/SE03/00856
	Fecha inicio fase nacional	2004-12-30
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202063 ~~10 Dic. 2004~~