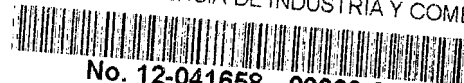




Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-041658- -00000-0000

Fecha: 2012-03-09 14:20:59

Tra. 11 PATENTEIYI

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 263

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO UTILIZACION DE DERIVADOS DEL INDOL
COMO ACTIVADORES DE NURR-1 PARA LA APLICACIÓN EN
TRATAMIENTOS DE ENFERMEDADES COMO EL PARKINSON

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE LABORATOIRES FOURNIER SA

DOMICILIO Dijon, Francia

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO

22. BOGOTÁ, D.C., 9 DE MARZO DE 2012



No. 12-041658- -00000-0000

Fecha: 2012-03-09 14:20:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 263

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

Capítulo II

SOLICITANTE Nombre y **LABORATOIRES FOURNIER SA**
(71) Dirección: **28 boulevard Clémenceau**
21000 Dijon, Francia
Lugar de
Constitución: **Dijon, Francia**

REPRESENTANTE Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**
(74) Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) Nombre y **VER ANEXO**
(72) Dirección:

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/FR2010/051884** Fecha **10 DE SEPTIEMBRE DE 2010**
Publicación Internacional No. **WO 2011/030068** Fecha **17 DE MARZO DE 2011**

TITULO (54) **“UTILIZACION DE DERIVADOS DEL INDOL COMO ACTIVADORES DE NURR-1 PARA LA APLICACIÓN EN TRATAMIENTOS DE ENFERMEDADES COMO EL PARKINSON”**

Clasificación Internacional (51) _____

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	FRANCIA	11 DE SEPTIEMBRE DE 2009	0956259
	FRANCIA	8 DE ENERO DE 2010	1050107

Comprobante de pago No. **12-0021682** Fecha: **1 DE MARZO DE 2012**
12-0021686 **1 DE MARZO DE 2012**

Bap

ANEXO INVENTORES

- 1) Jérôme AMAUDRUT**
30 boulevard Rembradt,
F-21000 Dijon, Francia
- 2) Benaïssa BOUBIA**
5 rue aux Grands Joursaux,
F-21850 Saint Apollinaire, Francia
- 3) Maria Johanna Petronella VAN DONGEN**
Pieter de Hooghlaan 54,
NL-1213 BW Hilversum, Países Bajos
- 4) Fabrice GUILLIER**
8 rue du Mont,
F-21310 Belleneuve, Francia
- 5) Olivia POUPARDIN-OLIVIER**
11 promenade du Fort,
F-21490 Varois Et Chaignot, Francia

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: **LABORATOIRES FOURNIER SA**
(30) PRIORIDAD: **FRANCESA**
(31) No. DE SOLICITUD: **0956259
1050107**
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **11 DE SEPTIEMBRE DE 2009
8 DE ENERO DE 2010**
(72) INVENTORES: **Jérôme AMAUDRUT
Benaissa BOUBIA
Maria Johanna Petronella VAN
DONGEN
Fabrice GUILLIER
Olivia POUPARDIN-OLIVIER**
(33) PAÍS: **FRANCIA** (74)APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**

Solicitud Internacional No. **PCT/FR2010/051884** Fecha **10 DE SEPTIEMBRE DE 2010**
Publicación Internacional No. **WO 2011/030068** Fecha **17 DE MARZO DE 2011**

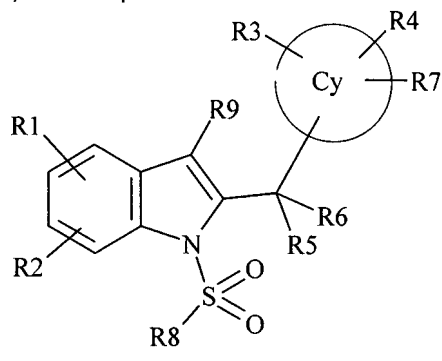
FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "UTILIZACION DE DERIVADOS DEL INDOL COMO ACTIVADORES DE NURR-1 PARA LA APLICACIÓN EN TRATAMIENTOS DE ENFERMEDADES COMO EL PARKINSON"

RESUMEN:

La presente invención se refiere a un compuesto derivado de indol, en especial, útil en terapéutica, caracterizado porque el mismo se selecciona entre

i) los compuestos de la fórmula:



ii) las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de la fórmula (I);

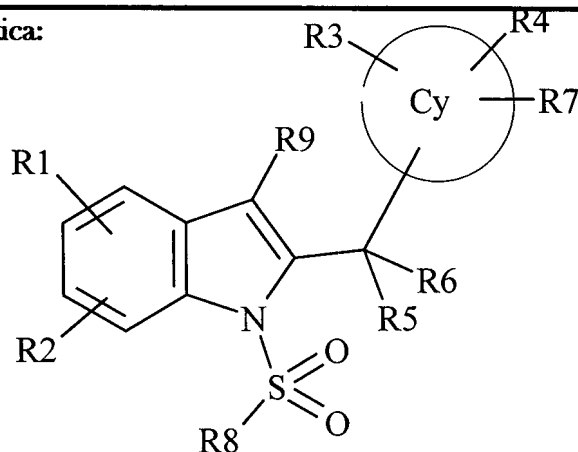
en las que R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 y Cy son tales como se definen en la reivindicación 1.

Aplicación: la invención se aplica en el campo farmacéutico, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y, en particular, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

ANEXOS

- X Comprobante de pago de la tasa por excedente Reivindicaciones.
- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
Poderes, si fuere el caso.
Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
Declaraciones
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional. y Opinión escrita
Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
Copia del informe del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional (IPEA). (Incluye anexos)
Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
De ser el caso, copia del contrato de acceso.
De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- X Arte final 12 x 12
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
Otros

(11) Figura característica:



(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA

C.C.

17'192.062 de Bogotá

T.P.

50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0021682
		Bogotá D.C., Marzo 01 de 2012 - 13:01:59

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	456035996	01/03/2012	3.520.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
			\$590.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-041658- -00000-0000

Fecha: 2012-03-09 14:20:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 263

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0021686

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Marzo 01 de 2012 - 13:01:59

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	456035996	01/03/2012	3.520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-041658- -00000-0000

Fecha: 2012-03-09 14:20:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 263

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 1 de 2012 - 13:02:02

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale

WO 2011/030068 A1

(43) Date de la publication internationale
17 mars 2011 (17.03.2011)

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 209/10 (2006.01) C07D 407/06 (2006.01)
C07D 209/30 (2006.01) C07D 407/12 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) C07D 409/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) C07D 413/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2010/051884

(22) Date de dépôt international :

10 septembre 2010 (10.09.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0956259 11 septembre 2009 (11.09.2009) FR
1050107 8 janvier 2010 (08.01.2010) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
LABORATOIRES FOURNIER SA [FR/FR]; 28
boulevard Clémenceau, F-21000 Dijon (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
AMAUDRUT, Jérôme [FR/FR]; 30 boulevard
Rembrandt, F-21000 Dijon (FR). BOUBIA, Benaïssa

[FR/FR]; 5 rue aux Grands Joursaux, F-21850 Saint Apollinaire (FR). VAN DONGEN, Maria Johanna Petronella [NL/NL]; Pieter de Hooglaan 54, NL-1213 BW Hilversum (NL). GUILLIER, Fabrice [FR/FR]; 8 rue du Mont, F-21310 Bellencuve (FR). POUPARDIN-OLIVIER, Olivia [FR/FR]; 11 promenade du Fort, F-21490 Varois Et Chaignot (FR).

(74) Mandataires : HUBERT, Philippe et al.; Cabinet BEAU DE LOMENIE, 158 rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).

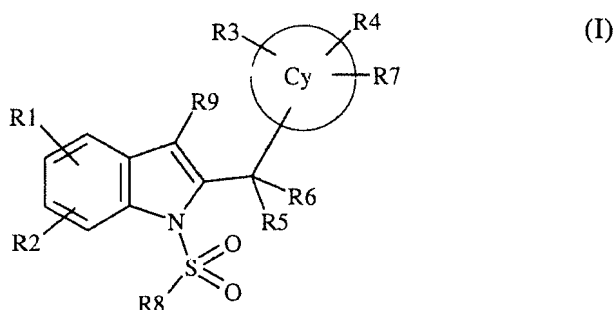
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : USE OF INDOLE DERIVATIVES AS NURR-1 ACTIVATORS FOR THE APPLICATION THEREOF AS A MEDICAMENT FOR THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

(54) Titre : UTILISATION DE DERIVES D'INDOLE COMME ACTIVATEURS DE NURR-1, POUR LEUR APPLICATION EN TANT QUE MEDICAMENT POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON



(57) Abstract : The invention relates to a compound derived from indole, especially useful in therapy, characterised in that it is selected from i) the compounds of formula (I), and ii) the pharmaceutically acceptable salts of said compounds of formula (I); R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ and Cy being as defined in claim 1. The invention is applicable in the pharmaceutical field for treating neurodegenerative diseases, especially Parkinson's disease.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un composé dérivé de l'indole, notamment utile en thérapeutique, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi i) les composés de formule (I); ii) les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés de formule (I); R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ et Cy étant tels que définis à la revendication 1. Application : L'invention trouve application dans le domaine pharmaceutique pour le traitement des maladies neurodégénératives et en particulier de la maladie de Parkinson.

WO 2011/030068 A1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n° PCT/FR2010/051884				
A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE				
INV.	C07D209/10	C07D209/30	C07D401/06	C07D401/12
	C07D403/06	C07D403/10	C07D403/12	C07D407/06
	C07D409/06	C07D409/12	C07D409/14	C07D413/10
				C07D401/14
				C07D407/12
				C07D413/12
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB				
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE				
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D A61K A61P				
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche				
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents			no. des revendications visées
A	GRIBBLE G W ET AL: "METALATED HETEROCYCLES IN THE SYNTHESIS OF ELLIPTICINE ANALOGUES A NEW ROUTE TO THE 10H PYRIDO-2 3-B-CARBAZOLE RING SYSTEM", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON.; US, vol. 54, no. 14, 1 janvier 1989 (1989-01-01), pages 3264-3269, XP002576857, ISSN: 0022-3263 cité dans la demande composés 9a, 9b, 9c ----- -/-			1-18
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents				
☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe				
* Catégories spéciales de documents cités:				
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent				
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date				
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)				
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens				
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée				
"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention				
"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément				
"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier				
"&" document qui fait partie de la même famille de brevets				
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
11 février 2011			23/02/2011	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Fonctionnaire autorisé Moriggi, J	

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	GRIBBLE G W ET AL: "A VERSATILE AND EFFICIENT CONSTRUCTION OF THE 6H-PYRIDOL not 4,3-B 3/4 CARBAZOLE RING SYSTEM. SYNTHESSES OF THE ANTITUMOR ALKALOIDS ALLIPTICINE, 9-METHOXYELLIPTICINE, AND OLIVACINE AND THEIR ANALOGUES", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON.; US, vol. 57, 23 octobre 1992 (1992-10-23), pages 5891-5899, XP001028945, ISSN: 0022-3263, DOI: DOI:10.1021/J000048A022 cité dans la demande composés 15, 16, 30, 45 -----	1-18
A	RUCKDESCHEL JOHN C ET AL: "N-methylcarbamate derivatives of ellipticine and olivacine with cytotoxic activity against four human lung cancer cell lines", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 35, no. 26, 1 janvier 1992 (1992-01-01), pages 4854-4857, XP002576858, ISSN: 0022-2623 cité dans la demande composés 17, 18, 20 -----	1-18
A	PRALY-DEPREZ I ET AL: "SYNTHESIS OF 11-AMINO-SUBSTITUTED-9 METHOXY-5-METHYL-6H-PYRIDO-4 3-B-CARBAZOLES", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB, no. 12, 1 janvier 1991 (1991-01-01), pages 3165-3172, XP009131879, ISSN: 0300-922X cité dans la demande composé 25 ----- -/--	1-18

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/051884

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	KETCHA ET AL: "A Convenient Synthesis of 3-Acylindoles via Friedel-Crafts Acylation of 1-(phenylsulfonyl)indole. A New Route to Pyridocarbazole-5,11-quinones and Elliceptine", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON.; US, vol. 50, no. 26, 27 décembre 1985 (1985-12-27), pages 5451-5457, XP002253975, ISSN: 0022-3263, DOI: DOI:10.1021/J000350A001 cité dans la demande composés 9, 11	1-18
A	----- EP 1 086 950 A1 (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 28 mars 2001 (2001-03-28) cité dans la demande composés 30(2), 30(3)	1-18
A	----- DAVIS DEBORAH A ET AL: "Dimerization of indolo[1,2-b][2,7]naphthyridine-5,12-quinone", HETEROCYCLES, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 34, no. 8, 27 avril 1992 (1992-04-27), pages 1613-1621, XP009132039, ISSN: 0385-5414 cité dans la demande composé 13	1-18
A	----- CELINE DUBOIS ET AL: "Identification of a Potent Agonist of the Orphan Nuclear Receptor Nurrl", CHEMMEDCHEM, WILEY - VCH VERLAG., WEINHEIM, DE, vol. 1, 1 janvier 2006 (2006-01-01), pages 955-958, XP007907069, ISSN: 1860-7179, DOI: DOI:10.1002/CMDC.200600078 page 955; figure 3; tableau 1; composés 11-13	1-18
X	----- WO 01/82909 A2 (ASTA MEDICA AG [DE]; BECKERS THOMAS [DE]; BAASNER SILKE [DE]; KLENNER) 8 novembre 2001 (2001-11-08) cité dans la demande	18
A	exemple 30 exemple 7 -----	1-17

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/051884

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1086950	A1	28-03-2001	AT 482945 T	15-10-2010
			AU 3851199 A	13-12-1999
			WO 9961436 A1	02-12-1999
			JP 4549534 B2	22-09-2010
			US 6673797 B1	06-01-2004

WO 0182909	A2	08-11-2001	AR 029915 A1	23-07-2003
			AT 348805 T	15-01-2007
			AU 783459 B2	27-10-2005
			AU 6898401 A	12-11-2001
			BG 107309 A	30-09-2003
			BR 0110414 A	11-02-2003
			CA 2407677 A1	28-10-2002
			CN 1431997 A	23-07-2003
			CZ 20023544 A3	14-07-2004
			EE 200200607 A	15-04-2004
			EP 1276720 A2	22-01-2003
			HK 1054549 A1	23-02-2007
			HR 20020940 A2	28-02-2005
			HU 0300480 A2	28-06-2003
			IS 6594 A	25-10-2002
			JP 2004501092 T	15-01-2004
			MX PA02010627 A	17-05-2004
			NO 20025150 A	16-12-2002
			NZ 522246 A	27-01-2006
			PL 358877 A1	23-08-2004
			SK 15432002 A3	08-01-2004
			US 2002091124 A1	11-07-2002

11

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Destinataire : voir le formulaire PCT/ISA/220		PCT OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE (règle 43bis.1 du PCT)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire voir le formulaire PCT/ISA/220		Date d'expédition (jour/mois/année) PCT/ISA/210 (deuxième feuille) voir le formulaire	
Demande internationale No. PCT/FR2010/051884		Date du dépôt international (jour/mois/année) 10.09.2010	Date de priorité (jour/mois/année) 11.09.2009
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB INV. C07D209/10 C07D209/30 C07D401/06 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/06 C07D403/10 C07D403/12 C07D407/06 C07D407/12 C07D409/06 C07D409/12 C07D409/14 C07D413/10 C07D413/12 C07D413/14			
Déposant LABORATOIRES FOURNIER SA			
1. La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants : ☒ Cadre n° I Base de l'opinion ☐ Cadre n° II Priorité ☒ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43bis.1.a)i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration ☐ Cadre n° VI Certains documents cités ☐ Cadre n° VII Certaines irrégularités relevées dans la demande internationale ☐ Cadre n° VIII Certaines observations relatives à la demande internationale			
2. SUITE À DONNER Si une demande d'examen préliminaire internationale est présentée, la présente opinion sera considérée comme une opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, sauf dans le cas où le déposant a choisi une administration différente de la présente administration aux fins de l'examen préliminaire international et que l'administration considérée a notifié au Bureau international, selon la règle 66.1bis.b), qu'elle n'entend pas considérer comme les siennes les opinions écrites de la présente administration chargée de la recherche internationale. Si, comme cela est indiqué ci-dessus, la présente opinion écrite est considérée comme l'opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, le déposant est invité à soumettre à l'administration chargée de l'examen préliminaire international une réponse écrite, avec le cas échéant des modifications, avant l'expiration d'un délai de 3 mois à compter de la date d'envoi du formulaire PCT/ISA/220 ou avant l'expiration d'un délai de 22 mois à compter de la date de priorité, le délai expirant le dernier devant être appliqué. Pour plus de détails sur les possibilités offertes au déposant, se référer au formulaire PCT/ISA/220.			
3. Pour de plus amples détails, se référer aux notes relatives au formulaire PCT/ISA/220.			
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Date à laquelle la présente opinion a été établie voir le formulaire PCT/ISA/210	Fonctionnaire autorisé Moriggi, J N° de téléphone +49 89 2399-2692

Cadre n° I Base de l'opinion

1. En ce qui concerne la **langue**, la présente opinion a été établie sur la base
 - ☒ de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée
 - ☐ d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante , qui est la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (règles 12.3.a) et 23.1.b)).
2. ☐ La présente opinion a été établie en prenant en considération la **rectification d'une erreur évidente** autorisée par ou notifiée à la présente administration en vertu de la règle 91 (règle 43bis.1.a)).
3. En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale, la présente opinion a été effectuée sur la base d'un listage des séquences déposé ou remis :
 - a. (support)
 - ☐ sur papier
 - ☐ sous forme électronique
 - b. (moment)
 - ☐ dans la demande internationale telle que déposée
 - ☐ avec la demande internationale sous forme électronique
 - ☐ ultérieurement à la présente administration aux fins de la recherche
4. ☐ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences a été déposée ou remise, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
5. Commentaires complémentaires :

Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

- ☐ l'ensemble de la demande internationale
- ☒ les revendications nos 1-18(partially)

parce que :

- ☐ la demande internationale ou les revendications nos en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue d'effectuer une recherche internationale (*préciser*) :
- ☒ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*) ou les revendications nos. 1-18(partially) en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

voir feuille séparée

- ☐ les revendications, ou les revendications nos en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :
- ☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour toute la demande ou pour les revendications nos en question.
- ☐ une opinion valable n'a pas pu être formulée en l'absence d'un listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés, le déposant n'ayant pas, dans le délai prescrit,
 - ☐ fourni le listage des séquences sur papier conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, un tel listage n'étant pas accessible à l'administration chargée de la recherche internationale sous une forme et d'une manière qu'elle accepte.
 - ☐ fourni le listage des séquences sous forme électronique conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, un tel listage n'étant pas accessible à l'administration chargée de la recherche internationale sous une forme et d'une manière qu'elle accepte.
- ☐ payé la taxe pour remise tardive exigée pour la fourniture d'un listage des séquences en réponse à l'invitation selon les alinéas a) et b) de la règle 13ter.1.
- ☒ Voir le cadre supplémentaire pour de plus amples détails.

Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43bis.1(a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui :	Revendications	<u>1-17(partially)</u>
	Non :	Revendications	<u>18(partially)</u>
Activité inventive	Oui :	Revendications	<u>1-17(partially)</u>
	Non :	Revendications	<u>18(partially)</u>
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	<u>1-18(partially)</u>
	Non :	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

III.

La présente revendication 1 couvre des composés portant un groupe R7, ledit groupe R7 pouvant être "un groupe bioisostère d'acide carboxylique". Dans la description de la présente demande il est fait référence à deux ouvrages qui devraient définir l'expression "un groupe bioisostère d'acide carboxylique". Toutefois, ces deux ouvrages indiquent clairement qu'un groupe isostère n'a pas forcément le même nombre d'atomes, que ces atomes ne sont pas nécessairement les mêmes et qu'ils ne se trouvent pas non plus dans la même position. L'isostérie fait aussi intervenir des facteurs électroniques. De plus, on sait qu'un groupe isostère valable dans une série donnée de composés ne fonctionnera pas obligatoirement pour une autre série de molécules.

En résumé, l'expression "un groupe bioisostère d'acide carboxylique" manque de clarté car elle ne définit pas clairement les groupes qu'elle couvre (article 6 PCT). Le fait que chaque composé puisse être testé ne lève pas cette objection car, mis à part les composés divulgués dans la description (cf. les exemples 198 et 221-229), l'homme du métier ne saurait pas de prime abord si un composé entrerait dans le cadre de la portée revendiquée. Un nombre excessif d'essais serait nécessaire afin de tester aléatoirement les composés.

La demande n'est pas conforme aux dispositions de fond et il en a été tenu compte pour effectuer la recherche portant sur la revendication 1 et pour en déterminer l'étendue (Directives du PCT, chapitre 9.19 et 9.20). Etant donné que dans la définition du groupement R7, seuls les substituants -COOR et -CN ont une définition claire, et vu que tous les deux cent trente et un exemples de la présente demande sauf dix portent justement un groupe cyano, un acide carboxylique ou un ester d'acide carboxylique, la recherche structurelle du groupe R7 de la formule (I) de la revendication 1 a été limitée aux groupes -COOR et -CN.

V.

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1 : J. Org. Chem., vol. 54, 1989, 3264-3269
- D2 : J. Org. Chem., vol. 57, 1992, 5891-5899
- D3 : J. Med. Chem., vol. 35, 1992, 4854-4857
- D4 : J. Chem. Soc. Perkin I, 1991, 3165-3171
- D5 : J. Org. Chem., vol. 50, 1985, 5451-5457
- D6 : EP 1 086 950

D7 : Heterocycles, vol. 34, 1992, 1613-1621

D8 : CHEMMEDCHEM, vol. 1, 2006, 955-958

D9 : WO 2001/1082909

1. Nouveauté

Les documents D1 à D7 et D9 divulguent au moins un composé répondant à la formule (I) de la revendication 1 de la présente demande dans laquelle R7 représente un groupe -COOR (cf. rapport de recherche). Toutefois, dans chacun de ces documents, lesdits composés jouent le rôle d'intermédiaires de synthèse. Autrement dit, aucun des documents D1 à D7 et D9 ne décrit une utilisation médicale pour ces composés. De plus, ces composés sont exclus de l'étendue de la revendication 18.

Pour ce qui est des composés de formule (I) selon la revendication 1 de la présente demande dans laquelle R7 représente un groupe -CN, le document D9 divulgue les composés des exemples 7 et 30 qui tombent dans la formule (I) de la revendication 1 de la présente demande mais pour lesquels aucune activité biologique n'est rapportée. Le composé de l'exemple 30 est exclu de la présente revendication 18. Cependant, le composé de l'exemple 7 ne l'est pas. On notera qu'un groupement hydroxy manque au produit final.

Le document D8 divulgue plusieurs benzimidazoles qui diffèrent des composés de formule (I) de la revendication 1 de la présente demande notamment par la nature de noyau aromatique condensé.

Les revendications 1-17 de la présente demande semblent donc être nouvelles au sens de l'article 33(2) PCT.

2. Activité inventive

Le document D8, qui peut être considéré comme représentant l'état de la technique le plus proche, divulgue des benzimidazoles actifs dans le traitement des maladies neurodégénératives. Les composés de la présente demande, qui ont la même activité biologique, diffèrent des composés de D8 entre autres choses par la nature du noyau aromatique central: un indole au lieu du benzimidazole de D8.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre pourrait donc être envisagé comme étant la mise à disposition d'autres composés à noyau aromatique condensé, actifs dans le traitement des maladies neurodégénératives.

Les résultats biologiques présentés dans les tableaux des pages 163-168 et 170

semblent indiquer qu'une partie au moins des composés répondant à la formule (I) de la revendication 1 de la présente demande possèdent effectivement l'activité biologique revendiquée.

De plus, rien dans l'art antérieur n'aurait incité l'homme du métier à modifier le squelette carboné des composés de D8 de façon telle à obtenir les composés de la présente demande.

La présente demande semble donc inventive au sens de l'article 33(3) PCT.

3. Clarté

En plus de l'objection de clarté mentionnée ci-dessus au point III. et concernant l'expression "un groupe bioisostère d'acide carboxylique", la présente demande ne remplit pas les conditions de l'article 6 PCT pour les raisons suivantes. Le substituant Cy de la revendication 1 est défini comme étant un groupe hétéroaromatique ayant 5 ou 6 chaînons. Le nombre d'hétéroatomes présents dans ledit groupe hétéroaromatique n'est pas précisé. On peut ainsi imaginer que Cy représente un 1,3,4-thiadiazol-2-yl. Le groupe Cy est nécessairement substitué par les trois groupes R3, R4 et R7 (aucun de ces groupe n'admet la définition "absent"), ce qui, dans le cas du 1,3,4-thiadiazol-2-yl par exemple pose un problème vu que le 1,3,4-thiadiazol-2-yl n'a qu'une seule position disponible à la substitution.

On souhaite attirer l'attention du demandeur sur les exemples 81, 84, 86, 88 et 89 qui portent un thiazole, ayant par conséquent seulement deux positions pouvant être substituées. Cependant, en page 145 et 146, une définition est donnée pour chacun des trois groupes R3, R4 et R7 desdits exemples 81, 84, 86, 88 et 89.

On notera de plus les composés 12 et 14 du document D4 pour lesquels on ne saurait dire s'ils portent un groupe "bioisostère d'acide carboxylique".

Etapes possibles après réception du rapport de recherche internationale (ISR) et de l'opinion écrite de l'administration chargée de la recherche internationale (WO-ISA)

Informations générales	Pour toutes les demandes internationales déposées depuis le 1 ^{er} janvier 2004, l'ISA compétente établit un ISR. Cet ISR est accompagné de la WO-ISA. Contrairement à l'ancienne opinion écrite de l'IPEA (règle 66.2 PCT), la WO-ISA n'est pas censée recevoir une réponse, mais doit être prise en considération pour les étapes suivantes de la procédure. Le présent document expose les diverses possibilités.
Modification des revendications au titre de l'article 19 PCT	Dans un délai de deux mois à compter de la date de transmission de l'ISR et de la WO-ISA, le déposant peut produire des revendications modifiées au titre de l'article 19 PCT directement auprès du Bureau international de l'OMPI. La réforme du PCT de 2004 n'a pas changé cette procédure. Pour plus d'informations, cf. règle 46 PCT et formulaire PCT/ISA/220 ainsi que les notes correspondantes relatives à ce formulaire.
Dépôt d'une demande d'examen préliminaire international	En principe, la WO-ISA est considérée comme l'opinion écrite de l'IPEA. Dans de nombreux cas, cela devrait rendre superflu le dépôt d'une demande d'examen préliminaire international. Si le déposant souhaite néanmoins déposer une telle demande, il doit le faire avant l'expiration de trois mois à compter de la date de transmission de l'ISR/ WO-ISA, ou de 22 mois à compter de la date de priorité, selon celui de ces deux délais qui expire le plus tard (règle 54bis PCT). Comme auparavant, le déposant peut présenter auprès de l'IPEA des modifications en vertu de l'article 34 PCT, normalement en même temps qu'il présente sa demande d'examen préliminaire international (règle 66.1 b) PCT). Si une demande d'examen préliminaire international est présentée et qu'aucune observation/modification n'a été reçue, l'IPEA transforme la WO-ISA en un IPRP (rapport préliminaire international sur la brevetabilité), qui reprendra simplement le contenu de la WO-ISA. La demande pourra toujours être retirée en vertu de l'article 37 PCT.
Dépôt d'observations informelles	Après avoir reçu l'ISR/WO-ISA, le déposant peut présenter des observations informelles relatives à la WO-ISA directement auprès du Bureau international de l'OMPI. Ces observations sont communiquées aux offices désignés en même temps que l'IPRP (rapport préliminaire international sur la brevetabilité) au plus tôt 30 mois à compter de la date de priorité. Cf. également la case suivante.
Fin de la phase internationale	A la fin de la phase internationale, le Bureau international de l'OMPI transforme la WO-ISA ou, si une demande a été présentée, l'opinion écrite de l'IPEA, en un IPRP qui sera transmis en même temps que les éventuelles observations informelles communiquées aux offices désignés. L'IPRP remplace l'ancien IPER (rapport d'examen préliminaire international).
Règles PCT pertinentes & complément d'informations	Règle 43 PCT, règle 43bis PCT, règle 44 PCT, règle 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, JO 11/2003, JO 12/2003.

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

UTILIZACION DE DERIVADOS DEL INDOL COMO ACTIVADORES DE
NURR-1, PARA LA APLICACIÓN EN TRATAMIENTOS DE ENFERMEDADES
COMO EL PARKINSON

5

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de indol, con preferencia, a derivados del tipo indol-benzoico, así como también, al método de preparación de los mismos y al uso de los mismos como el principio activo de productos medicinales, especialmente destinados al tratamiento y/o a la prevención de enfermedades que impliquen el uso de receptores nucleares NURR-1. Más específicamente, esta invención se refiere al uso de estos compuestos para la fabricación de un producto medicinal para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurodegenerativas y, en particular, de la enfermedad de Parkinson.

20

Arte anterior

Las enfermedades neurodegenerativas se definen como enfermedades caracterizadas por una disfunción progresiva del sistema nervioso. A menudo se las asocia con atrofia de las estructuras del sistema nervioso central o periférico afectado. Las mismas incluyen, entre otras, enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedades lisosomales, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica. Entre estas enfermedades

neurodegenerativas, la enfermedad de Parkinson es un trastorno que afecta a cuatro millones de personas aproximadamente en todo el mundo. Aunque afecta a personas de cualquier edad, es más común en los ancianos
5 (hallándose un 2% de la población constituida por personas de más de 65 años afectadas por esta enfermedad). Se caracteriza por una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Estos tipos de neuronas sintetizan la dopamina y la utilizan como
10 neurotransmisores.

Se ha establecido que existe una relación entre la deficiencia de la dopamina y los trastornos nerviosos. La dopamina desempeña un papel clave en el control de los movimientos voluntarios, las funciones cognitivas y el
15 desarrollo de conductas asociadas con las emociones.

La estrategia terapéutica existente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se basa en la atenuación de los síntomas, compensando la deficiencia de dopamina mediante la administración de un precursor
20 metabólico, tal como la L-DOPA.

El actual incremento en la frecuencia de esta patología ha hecho necesario ahora desarrollar nuevos agentes terapéuticos, que desempeñan un papel beneficioso en la diferenciación neuronal y en la supervivencia.

25 Estos desarrollos condujeron a la identificación de compuestos que puedan activar los receptores nucleares involucrados en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson.

Expresándose marcadamente en el cerebro, el factor de
30 transcripción NURR-1, un miembro de la superfamilia de

receptores nucleares huérfanos, se ha identificado como un factor que desempeña un rol esencial en el desarrollo y mantenimiento de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo (Zetterstrom, Solomin y colaboradores 1997, 5 *Science*. 11 de abril de 1997 11; 276(5310):248-50).

El receptor nuclear NURR-1 participa en el mantenimiento del fenotipo dopaminérgico, mediante la regulación de los genes específicos de las neuronas dopaminérgicas (DA). También promueve la supervivencia de 10 las neuronas DA, protegiéndolas de la agresión tóxica. Por lo tanto, el receptor nuclear NURR-1 sirve como un factor de transcripción específico de las neuronas dopaminérgicas, para las cuales podrían regularse las actividades mediante la modulación de la neurotransmisión dopaminérgica en la 15 enfermedad de Parkinson.

Este receptor se une al ADN en forma de monómeros, homodímeros o heterodímeros con el RXR (*Retinoid X Receptor*), un receptor nuclear que es un heterocomplemento (*heteropartner*) de muchos otros miembros de la familia de 20 los receptores nucleares. El RXR participa en numerosos procesos fisiológicos, tales como el metabolismo de los lípidos y la glucosa, el desarrollo y la diferenciación. De este modo, el NURR-1 interactúa con las isoformas α y γ del RXR. El RXR α se expresa de un modo omnipresente, 25 mientras que la expresión de RXR γ se concentra básicamente en el cerebro y, en especial, en el cuerpo estriado, el hipotálamo y la hipófisis.

Los complejos NURR-1/RXR α y NURR-1/RXR γ que se forman son capaces de regular la transcripción en respuesta a un 30 ligando de RXR. Por lo tanto, el RXR modula el potencial

de activación de transcripción de NURR-1 de un modo positivo.

La identificación de compuestos capaces de inducir la actividad de los complejos de NURR-1/RXR α y NURR-1/RXR γ debería ofrecer, en consecuencia, nuevas vías para tratar la enfermedad de Parkinson.

Los compuestos heterocíclicos activos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se conocen del documento de patente con el número WO2003/015780,

10 Además, los documentos de patente con los números WO2004/072050, FR 2.903.105, FR 2.903.106 y FR 2.903.107 describen compuestos que son activadores del receptor de NURR-1, mientras que el uso de los compuestos heterocíclicos que modulan la actividad de los receptores
15 de la familia de NGFI-B (de la cual el NURR-1 es miembro) se describe en el documento de patente con el número WO2005/047268.

Además, se han descrito diversos compuestos de indol en la técnica anterior. De esta manera:

20 - Los documentos de patente con los números WO 00/46196 y WO 99/07678 describen compuestos que son derivados del ácido indol-2-carboxílico por su actividad antiinflamatoria.

- El documento de patente con el número WO 98/41092
25 describe derivados de indol-2-carboxamida que son activos contra el dolor.

- El documento de patente con el número WO2005/056522 describe derivados de indol que se aplican como principios activos de productos medicinales para
30 tratar ciertas enfermedades del sistema cardiovascular.

24

Finalmente, de los documentos: *Journal of Organic Chemistry*, vol. 54, No. 14, 1989, páginas 3264-3269; *Journal of Organic Chemistry*, American Chemical Society, Easton.; vol. 57, 23 de octubre de 1992, páginas 5891-5899;
5 *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 35, N.º 26, 1992, páginas 4854-4857; *Journal of Chemical Society*, Perkin Transactions 1, Chemical Society, N.º 12, 1 de enero de 1991, páginas 3165-3172; *Journal of Organic Chemistry*, American Chemical Society, Easton.; vol. 50, N.º 26, 27 de
10 diciembre de 1985, páginas 5451-5457; del documento de patente con el número EP 1,086,950; *Heterocycles*, Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, NL, vol. 34, N.º 8, 27 de abril de 1996, páginas 1613-1621 y del documento de patente con el número WO2001082909, se conocen los
15 siguientes compuestos:

- Ácido 2-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridincarboxílico.
- Ácido 2-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridin-carboxílico.
- 20 - Ácido 2-[[6-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridin-carboxílico.
- Ácido 4-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridincarboxílico.
- Ácido 3-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-4-piridincarboxílico.
- 25 - Ácido 4-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridin-carboxílico.
- Ácido 2-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-benzoico.
- 30 - Ácido 3-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-

25

il]carbonil]-4-piridin-carboxílico.

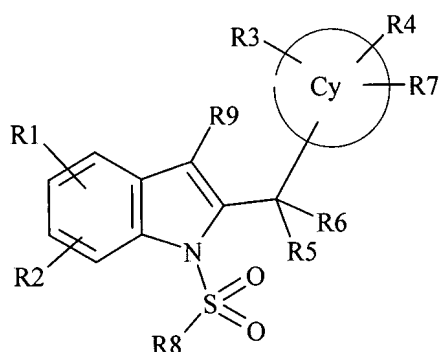
- Ácido 4-[1-hidroxi-1-[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]etil]-3-piridincarboxílico.
- Ácido 4-[1-[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]etil]-3-piridin-carboxílico.
- Metiléster de ácido 4-[[3-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridin-carboxílico.
- Etiléster de ácido 5-[hidroxi[5-(metiltio)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il] metil]-2-furancarboxílico.
- Etiléster de ácido 5-[[5-(metiltio)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]metil]-2-furan-carboxílico.
- Ácido 4-[[3-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridin-carboxílico.
- 4-[1-(Fenilsulfonil)-1H-inden-2-il]carbonil]-benzonitrilo.

En todos estos documentos, dichos compuestos se presentan como intermediarios de la síntesis.

20 Objeto de la Invencion

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos derivados del indol, que son agonistas de NURR-1/RXR α y NURR-1/RXR γ , capaces de inhibir la degeneración de las neuronas observadas en la enfermedad de Parkinson, para el uso de los mismos como un producto medicinal y se seleccionan entre:

- i) los compuestos de la fórmula:



(I)

en la cual:

5 Cy representa un grupo fenilo o un grupo heteroaromático, que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo;

R1 y R2, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente, halogenados en forma total o parcial, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos, un grupo -SCH₃, -OCF₃, -NH₂, -NHR, o -NR₂;

15 R3 y R4, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

20 R5 y R6, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo;

o R5 y R6 forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 25 6 átomos de carbono, un grupo etileno (C=CH₂) o un grupo

27

carbonilo (C=O);

R7 representa un grupo -COOR, un grupo bioisostérico de ácido carboxílico o un grupo -CN;

R8 representa:

- 5 - un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- un grupo arilo, heteroarilo, cíclico o heterocíclico, grupo éste que puede estar insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que pueden
- 10 ser idénticos o diferentes, seleccionados entre átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente, halogenados en forma total o parcial u, opcionalmente, grupos alcoxi hidroxilados, que
- tienen de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente,
- 15 halogenados en forma total o parcial, donde el grupo fenoxi, los grupos cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, los grupos arilo y heteroarilo, en particular fenilo y pirazolilo, insustituidos o sustituidos con uno o
- dos sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes,
- 20 se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, los grupos SCHF₂ y acil-morfolino;

 R9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de

25 carbono;

 R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

 ii) las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de la fórmula (I).

30 De acuerdo con un segundo aspecto, la invención se

refiere a los compuestos antes mencionados para utilizar como sustancias terapéuticamente activas, en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurodegenerativas, en particular, la enfermedad de Parkinson, así como también, composiciones farmacéuticas que las contengan.

De acuerdo con un tercer aspecto, la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un principio activo para la preparación de un producto medicinal, destinado al tratamiento de enfermedades en las cuales participa el receptor NURR-1, en especial enfermedades neurodegenerativas, tales como, en particular, la enfermedad de Parkinson.

De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a compuestos novedosos derivados de indol, los cuales son agonistas de NURR-1/RXR α y NURR-1/RXR γ , capaces de inhibir la degeneración de las neuronas observadas en la enfermedad de Parkinson, que se seleccionan de los compuestos de la fórmula (I), según se ha definido previamente, con exclusión de los siguientes compuestos:

- Ácido 2-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridincarboxílico;
- 25 - Ácido 2-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridincarboxílico;
- Ácido 2-[[6-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridin-carboxílico;
- Ácido 4-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridin-carboxílico;
- 30

- Ácido 3-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-4-piridin-carboxílico;
- Ácido 4-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridin-carboxílico;
- 5 - Ácido 2-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-benzoico;
- Ácido 3-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-4-piridin-carboxílico;
- Ácido 4-[1-hidroxi-1-[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]etil]-3-piridin-carboxílico;
- 10 - Ácido 4-[1-[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]etil]-3-piridin-carboxílico;
- Metiléster de ácido 4-[[3-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridin-
- 15 carboxílico;
- Etiléster de ácido 5-[hidroxi[5-(metiltio)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il] metil]-2-furancarboxílico;
- Etiléster de ácido 5-[[5-(Metiltio)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]metil]-2-furan-carboxílico;
- 20 - Ácido 4-[[3-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridin-carboxílico;
- 4-[[1-(Fenilsulfonil)-1H-inden-2-il]carbonil]-benzonitrilo.

De acuerdo con un último aspecto de la invención, la

25 presente solicitud apunta a cubrir un método de prevención y/o tratamiento de enfermedades en las cuales participa el receptor NURR-1, en especial enfermedades neurodegenerativas y, más en particular, la enfermedad de Parkinson, el cual consiste en administrar, a un paciente

30 que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de

un compuesto de la fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto.

Descripción Detallada

5

"Grupo alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarbonos saturada, que puede ser lineal y que tiene al menos 1 átomo de carbono, o ramificada o cíclica, y que tiene al menos 3 átomos de carbono (la última designándose también como "cicloalquilo"). Por ejemplo y sin limitación, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono puede ser un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1-
10 metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopentilmetilo.

15

"Halógeno" significa un átomo de bromo, flúor o cloro.

"Grupo alquilo parcial o totalmente halogenado" se refiere a un grupo alquilo, según se ha definido
20 anteriormente, donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un átomo de halógeno o con varios átomos de halógeno. A modo de ejemplo de dicho grupo, podemos mencionar los grupos difluorometilo o trifluorometilo.

25

"Grupo alquilo hidroxilado" se refiere a un grupo alquilo, según se ha definido con anterioridad, en el cual un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo hidroxilo.

30

"Grupo alcoxi" significa un grupo OR, en el cual R es un grupo alquilo, tal como se definió previamente. A modo de ejemplo de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de
30 carbono, podemos mencionar los grupos metoxi, etoxi,

propoxi, butoxi, 1-metiletoxi, 1,1-dimetiletoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o ciclopropilmetoxi.

"Grupo arilo" se refiere a un grupo de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, que tiene de 6 a 12
5 átomos de carbono. A modo de ejemplo de un grupo arilo, podemos mencionar los grupos fenilo y naftilo.

"Grupo heteroarilo" se refiere a un grupo de hidrocarburos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o
10 tricíclicos, que comprende al menos un heteroátomo en uno de los ciclos, donde dicho heteroátomo se selecciona entre nitrógeno, oxígeno y azufre (así como también, sus formas oxidadas, por ejemplo N-óxido, sulfóxido o sulfona).

Un grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un grupo monocíclico que tenga de 5 ó 6 miembros en el anillo, un
15 grupo bicíclico que tenga de 7 a 11 miembros en el anillo o un grupo tricíclico, que tenga de 10 a 16 miembros en el anillo, dicho grupo contiene de 1 a 3 heteroátomos, con preferencia, de 1 a 2 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

20 A modo de ejemplo de un grupo heteroarilo monocíclico que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo (también identificado mediante la expresión "grupo heteroaromático"), podemos mencionar los grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo,
25 triazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

A modo de ejemplo de un grupo heteroarilo bicíclico, podemos mencionar los grupos benzotiazolilo, benzoxazolilo,
30 benzoxazinona, benzoxadiazolilo, 1,3-benzodioxolilo,

benzofurilo, benzopirazinilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzopiraniilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, isoquinolinilo, quinolinilo y imidazotiazolilo.

- 5 "Grupo cíclico" se refiere a un grupo de hidrocarburos saturados o parcialmente insaturados, que contiene de 1 a 3 anillos, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono por anillo.

A modo de ejemplo de un grupo monocíclico, podemos
10 mencionar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

A modo de ejemplo de un grupo bicíclico, podemos mencionar el grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

- 15 "Grupo heterocíclico" significa un grupo cíclico tal como se definió previamente, del cual uno (o más) átomos de carbono (opcionalmente asociados con uno o más átomos de hidrógeno) se reemplaza/n por uno o más heteroátomos, en especial seleccionados entre oxígeno y nitrógeno.

20 A modo de ejemplo de un grupo heterocíclico, podemos mencionar los grupos monocíclicos, tales como los grupos tetrahidrofurilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, tiamorfolinilo o los grupos bicíclicos, tales como los grupos
25 dihidroquinasolinilo, dihidrobenzofurilo, en especial 2,3-dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzoxazinilo, en especial 3,4-dihidro-1,4-benzoxazinilo y 3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzoxazinilo, dihidrobenzodioxinilo, en especial 2,3-dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzo-
30 pirannilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-

dihidroindolilo, dihidrobenzodioxepinilo, en especial, los grupos 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo.

"Grupo bioisostérico de ácido carboxílico" se refiere a un grupo que denota similitudes químicas y físicas y que produce propiedades biológicas en sentido general, similares a un grupo carboxílico, según se describe en Lipinski, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 1986, 21, p. 283 "Bioisosterism In Drug Design"; Graham, *Theochem*, 1995, 343, pp. 105-109 "Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres".

A modo de ejemplo de un grupo bioisostérico de ácido carboxílico, podemos mencionar los grupos acilhidrazina opcionalmente sustituida, carboxilato de acilhidrazina opcionalmente sustituido, alquil- y aril-sulfonilcarbamoilo opcionalmente sustituido, sulfonamida opcionalmente sustituido, oxadiazolona, fosfonato opcionalmente sustituido, isotiazol opcionalmente sustituido, isoxazol opcionalmente sustituido, isoxazolona-tetrazol opcionalmente sustituido, tiazolidindiona opcionalmente sustituida, tioxotiazolidinona opcionalmente sustituida.

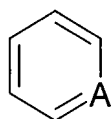
Los compuestos de la fórmula (I) en la cual los sustituyentes R5 y R6 son diferentes, poseen un centro de asimetría. Para estos compuestos, la invención cubre tanto el compuesto racémico como cada uno de los isómeros ópticos considerados por separado.

Los compuestos de la fórmula (I) en la que R7 representa un grupo COOH, son ácidos carboxílicos que se pueden usar en forma de ácidos libres o en forma de sales,

obteniéndose dichas sales mediante la combinación del ácido con un mineral no tóxico o base orgánica, con preferencia farmacéuticamente aceptable. Entre las bases minerales, es posible, por ejemplo, usar los hidróxidos de sodio, de potasio, de magnesio o de calcio. Entre las bases orgánicas, es posible, por ejemplo, usar aminas, aminoalcoholes, aminoácidos básicos, tales como lisina o arginina o compuestos que tengan una función de amonio cuaternario, tales como por ejemplo betaína o colina.

Una primera familia de compuestos de acuerdo con la invención corresponde a la fórmula I, en la cual:

Cy representa un grupo de la fórmula



en la cual:

A representa un átomo de carbono monosustituido con un átomo de hidrógeno o un átomo de nitrógeno;

o un grupo heteroaromático, que tiene 5 miembros en el anillo y que tiene uno o dos heteroátomos;

R1 y R2, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente, halogenados en forma total o parcial, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos o un grupo OCF_3 ;

R3 y R4, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de

carbono, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R5 y R6, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de
5 halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo;

o R5 y R6 forman, con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo etileno o carbonilo;

R7 representa un grupo -COOR, un grupo bioisostérico
10 de ácido carboxílico o un grupo -CN;

R8 representa:

- un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,
- un grupo arilo, heteroarilo, cíclico o
15 heterocíclico, grupo éste que puede estar insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente, halogenados en forma total o
20 parcial u, opcionalmente, grupos alcoxi hidroxilados, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente, halogenados en forma total o parcial, donde el grupo fenoxi, los grupos cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, los grupos arilo y heteroarilo, en particular
25 fenilo y pirazolilo, insustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, los grupos SCHF₂ y acil-morfolino;

30 R9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de

halógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (lineal o ramificado) que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

5 Una familia preferida de compuestos de acuerdo con la invención está constituida por los compuestos de la fórmula I antes citados, en la cual:

R8 representa:

10 - un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

- un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente total o
15 parcialmente halogenados, u opcionalmente hidroxilados, grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente total o parcial halogenados, donde el grupo fenoxi, los grupos cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, los grupos arilo y heteroarilo, en particular
20 fenilo y pirazolilo, insustituídos o sustituidos con uno o dos sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, los grupos SCHF₂ y acil-morfolino;

25 - un grupo naftilo; un grupo tienilo, insustituídos o sustituidos con un grupo fenilo; un grupo piridinilo insustituído o sustituido con un sustituyente seleccionado entre grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, el grupo fenoxi, grupos heterocíclicos que tienen 6
30 miembros en el anillo, en particular, el grupo morfolinilo;

un grupo benzofuranilo; un grupo dihidrobenzoxazinona, sustituido con un grupo metilo;

- un grupo tetrahidronaftilo, insustituido o sustituido con uno a cuatro grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dihidrobenzodioxinilo insustituido o sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dihidrobenzodioxazinilo insustituido o sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dihidrobenzodioxepinilo, un grupo piperidinilo, un grupo dihidrobenzofuranilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dihidrobenzopiraniilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Entre los compuestos de la invención, los compuestos de la fórmula I que se prefieren más particularmente son aquellos en los que se satisface al menos una de las siguientes condiciones:

20 Cy representa un núcleo fenilo, piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo o tiazolilo;

R1 representa un átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de bromo, un grupo $-CF_3$, OCH_3 , $-OCF_3$, $-C(CH_3)_3$ o pirrolidinilo;

25 R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa el átomo de hidrógeno, átomo de cloro, átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metilo o un grupo metoxi;

R4 representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;

30 R5 y R6, cada uno de ellos, independientemente uno

del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o hidroxilo, o forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo etileno o carbonilo;

R8 representa un grupo fenilo sustituido con un grupo
5 alquilo C₃-C₄ ramificado y

R9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo, con preferencia un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos de la invención, los compuestos
10 de la fórmula I que más se prefieren son aquellos en los que el R7 representa un grupo bioisostérico de ácido carboxílico y, más en particular, los grupos isoxazolona opcionalmente sustituida, oxadiazolona, alquil- y aril-sulfonilcarbamoilo opcionalmente sustituidos.

15 Como compuestos particularmente preferidos, podemos mencionar los siguientes:

Ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico,

20 Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico,

Ácido 6-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]hidroximetil]-3-piridin-carboxílico,

25 Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-3-fluoro-benzoico,

Ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-furan-2-carboxílico,

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,

30 Ácido 5-[[1-[[4-(1-metiletil)-fenil]sulfonil]-5-

- trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,
 Ácido 4-[[1-[[4-(1-metiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,
 Ácido 5-[[1-[[4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,
 5 Ácido 4-[[1-[[4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,
 10 Ácido 5-[[1-[[4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-furan-2-carboxílico,
 Ácido 5-[[1-[[4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-furan-3-carboxílico,
 15 Ester de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetilfenil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-hidroximetil]-1-metil-1H-pirrol-2-il-carboxílico (1,1-dimetiletil),
 20 Etiléster de ácido 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-trifluoro-metil-1H-indol-2-il]metil]-tiazol-4-carboxílico,
 Etiléster de ácido 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiazol-4-carboxílico,
 25 Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro)-6-fluoro-1H-indol-2-il]metil]benzoico,
 Ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico,
 30

Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-benzoico,

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-benzoico,

Metiléster de ácido 4-[[[1-[3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil]benzoico,

Ácido 4-[[[1-[3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil]benzoico,

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-benzoico,

Metiléster de ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metil]-tiofen-2-carboxílico,

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-4-fluoro-benzoico,

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-5-fluoro-benzoico,

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-5-fluoro-benzoico,

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-6-metoxi-benzoico,

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-4-cloro-6-fluoro-benzoico,

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-5-piridin-carboxílico,

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-2-cloro-benzoico,

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-6-fluoro-benzoico,

Ácido 3-[[1-[[4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-6-fluoro-benzoico,

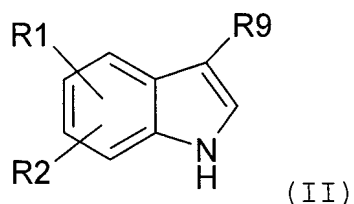
Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]fluoro-metil]benzoico,
4-[1-[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2H-tetrazol-5-il-bencilo,
10 N-[4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]bencil]-metansulfonamida

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

15 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención en la cual R5 y R6 representan un átomo de hidrógeno pueden prepararse de acuerdo con un primer método que consiste en lo siguiente:

a) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II

20



en la cual:

R1 y R2, cada uno de ellos, independientemente uno
25 del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente, halogenados en forma

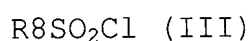
total o parcial, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo $-\text{SCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, o $-\text{NR}_2$;

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

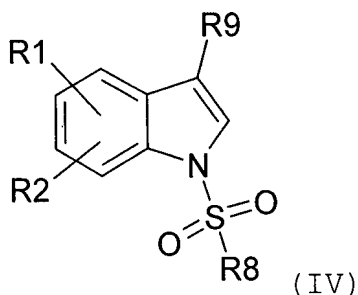
con un compuesto de la fórmula (III)

10



en el cual:

R8 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un arilo o grupo heteroarilo, sustituido o insustituido, un grupo cíclico o heterocíclico, sustituido o insustituido; en presencia de un solvente, por ejemplo tetrahidrofurano y de una base, por ejemplo hidruro de sodio, a temperatura ambiente, durante un lapso aproximado de 2 a 24 horas, para obtener el compuesto de la fórmula IV:



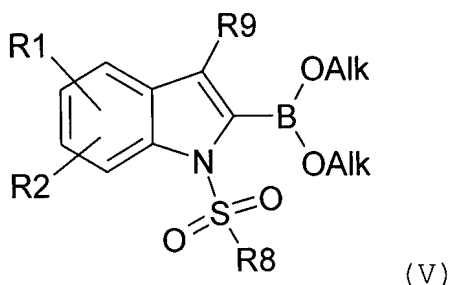
25

en el cual:

R1, R2, R8 y R9 retienen los mismos significados que

en los compuestos de partida;

b) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula IV con un borato de la fórmula $B(OAlk)_3$ en la que Alk representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como en particular $B(OiPr)_3$, en presencia de una base, tales como en particular butil-litio (BuLi) o diisopropilamida de litio (LDA), y de un solvente, tal como tetrahidrofurano o éter, a una temperatura variable entre aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura ambiente, con preferencia, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, por un período que varía entre alrededor de 1 y 24 horas, con preferencia 18 horas, para obtener el compuesto de la fórmula V:

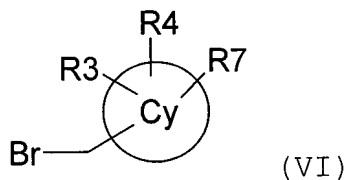


15

en la cual R1, R2, R8, R9 y Alk retienen los mismos significados que en los compuestos de partida;

c) se hace reaccionar el compuesto V que se obtuvo de ese modo con un compuesto de la fórmula VI

20



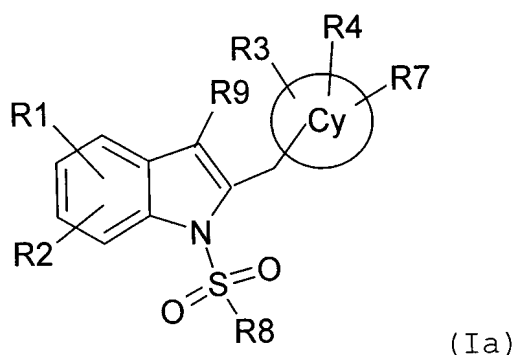
en la cual R3 y R4, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de

hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R7 representa un grupo -COOR, en el cual R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo bioisostérico de ácido carboxílico o un grupo -CN y

Cy representa un grupo fenilo o un grupo heteroaromático, que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo;

en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, de un solvente, como por ejemplo, en particular una mezcla de éter de dimetilo/agua o etanol/agua, y de una fuente de paladio tal como, en particular tetrakis (trifenilfosfin)paladio, para obtener el compuesto de la fórmula Ia

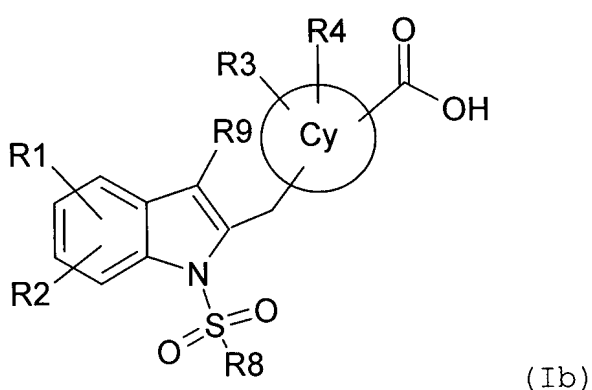


en la cual:

R1, R2, R3, R4, R7, R8, R9 y Cy retienen los mismos significados que en los compuestos de partida;

d) de ser necesario, se hidroliza la función éster del compuesto de la fórmula (Ia), por ejemplo, por la acción de una base mineral, tal como litina, de acuerdo con procedimientos que son ampliamente conocidos para el idóneo en la técnica, a fin de obtener, después del

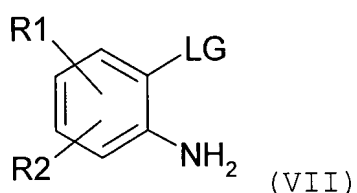
tratamiento con ácido, el compuesto de la fórmula Ib en su forma de ácido libre:



5

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, en la cual R9 es un átomo de hidrógeno, también pueden prepararse de acuerdo con un segundo método, que consiste en lo siguiente:

10 a) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula VII:



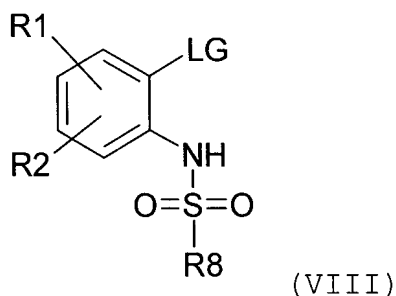
en la cual R1 y R2, cada uno de ellos,
 15 independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente, halogenados en forma total o parcial, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un
 20 grupo -SCH₃, -OCF₃, un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos, -NH₂, -NHR o -NR₂;

LG representa un átomo de yodo, un átomo de bromo, un

grupo tosilato o un grupo trifluorometan-sulfonato y R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

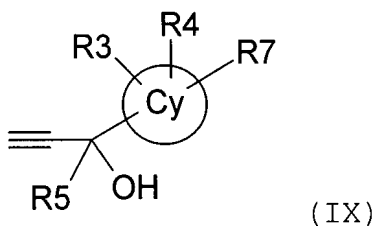
con el compuesto de la fórmula III, tal como se definió previamente,

en un solvente, tal como por ejemplo piridina, a temperatura ambiente, por un período de 3 a 48 horas, para obtener el compuesto de la fórmula VIII:



en la que R1, R2, R8 y LG retienen los mismos significados que en los compuestos de partida;

b) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula VIII con un derivado de acetileno de la fórmula IX:



en la cual R3 y R4, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

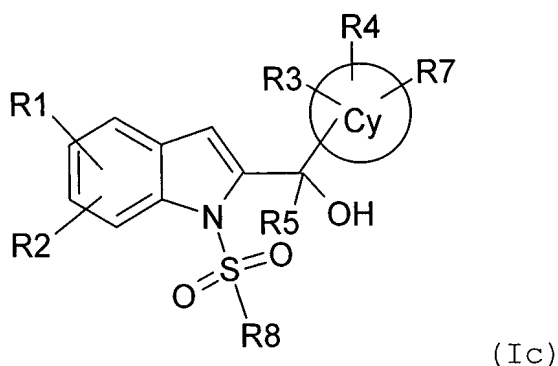
R5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R7 representa un grupo -COOR, un grupo bioisostérico de ácido carboxílico o un grupo -CN, en el cual R
5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y

Cy representa un grupo fenilo o un grupo heteroaromático, que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo;

en presencia de yoduro cuproso, de un catalizador
10 basado en paladio, tal como por ejemplo cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio, y de una base orgánica, tal como dietilamina o trietilamina, en un solvente, por ejemplo dimetilformamida, bajo reflujo, durante 30 minutos a 8 horas, para obtener el compuesto de la fórmula Ic:

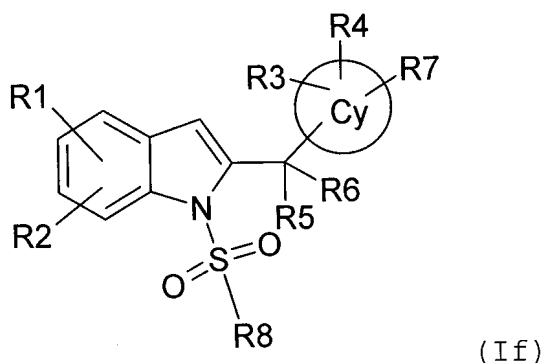
15



en la cual R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8 y Cy retienen los mismos significados que en los compuestos de partida;

20 c) de ser necesario, ya sea reducir el compuesto de la fórmula Ic que se obtuvo de ese modo, o eliminar el grupo hidroxilo de dicho compuesto mediante un tratamiento con una mezcla de trietilsilano, dietileterato de trifluoruro de boro y una cantidad catalítica opcional de
25 ácido trifluoroacético en un solvente, como por ejemplo

diclorometano, a temperatura ambiente, por un período que
 varía de unos pocos minutos a 24 horas, o de acuerdo con
 otros métodos de reducción de amplio conocimiento para un
 experto en la técnica, tal como el tratamiento con zinc en
 5 un medio ácido, después de la cloración; u oxidar el
 compuesto de la fórmula Ic, mediante un tratamiento con
 dicromato de piridinio en diclorometano a temperatura
 ambiente por un período de 1 hora a 24 horas; o sustituir
 el grupo hidroxilo con un átomo de flúor mediante un
 10 tratamiento con trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST)
 diethylaminosulphide trifluoride en diclorometano, para
 obtener el compuesto de la fórmula If



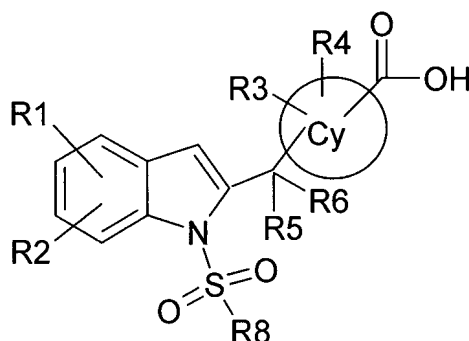
15 en la cual:

R1, R2, R3, R4, R7, R8 y Cy retienen el mismo
 significado que en el compuesto de partida;

R5 y R6, cada uno de ellos, independientemente uno
 del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de
 20 halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de
 carbono, un grupo hidroxilo;

o R5 y R6 forman, junto con el átomo de carbono al
 cual están unidos, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a
 6 átomos de carbono, un grupo etileno (C=CH₂) o un grupo
 25 carbonilo (C=O):

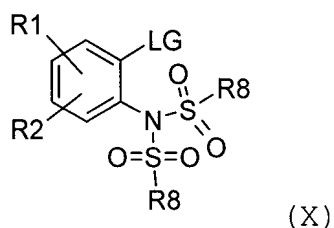
d) de ser necesario, se hidroliza la función éster del compuesto de la fórmula If, por ejemplo por la acción de una base mineral, tal como litina, de acuerdo con procedimientos que son ampliamente conocidos para el
5 idóneo en la técnica, a fin de obtener, después del tratamiento con ácido, el compuesto de la fórmula Id en su forma de ácido libre:



10

(id)

De acuerdo con una forma de realización de este segundo método, el compuesto antes mencionado de la fórmula VIII puede obtenerse a partir del compuesto antes mencionado de la fórmula VII, mediante un método de
15 sulfonilación que comprende el pasaje con un compuesto disulfonilado de la fórmula X:



(X)

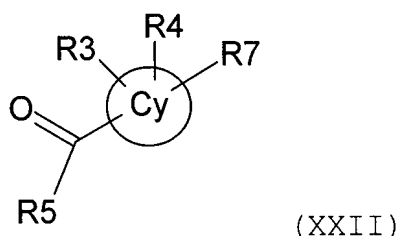
20 en la cual R1, R2, R8 y LG tienen el mismo significado que se especificó con anterioridad.

De acuerdo con esta forma de realización:

- en una primera etapa, se forma una mezcla en proporciones variables del producto monosulfonilado de la fórmula VIII y del producto disulfonilado de la fórmula X, mediante un tratamiento idéntico al que se describió en la etapa a) del segundo método, pero llevando a cabo la reacción por un período mucho más prolongado, que puede ser de hasta 3 semanas; entonces

- en una segunda etapa, el producto de reacción en bruto que se obtuvo de ese modo se trata directamente con hidróxido de potasio en solvente tal como, en particular, dioxanos, por un período que varía entre alrededor de 2 y 24 horas.

Los compuestos antes referidos de la fórmula IX pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XXII:



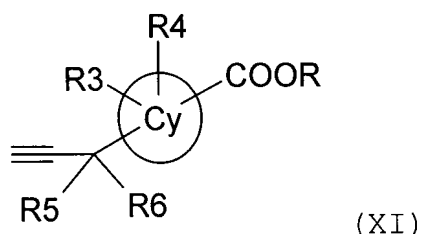
en la cual R3, R4, R5, R7 y Cy tienen el mismo significado que en el producto IX, con bromuro de etinilmagnesio a una temperatura de 0 °C, por un período de 10 minutos a 18 horas.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, en la que R9 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R7 es un group carboxilo -COOH también pueden prepararse de acuerdo con un tercer método, que consiste en lo siguiente:

a) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula VII, tal como se definió previamente, con un derivado de acetileno de la fórmula XI:

R4''

5



en la cual R3 y R4, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que
10 tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R5 y R6, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un grupo
15 alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo;

o R5 y R6 forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo etileno (C=CH₂) o un grupo
20 carbonilo (C=O);

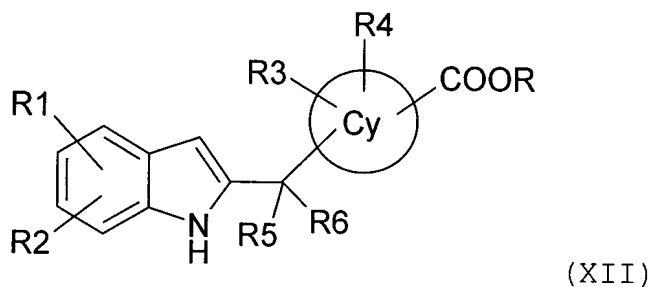
R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

Cy representa un grupo fenilo o un grupo heteroaromático, que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo;

25 en presencia de yoduro cuproso, de un catalizador basado en paladio, como por ejemplo cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio, y de una base orgánica, tales

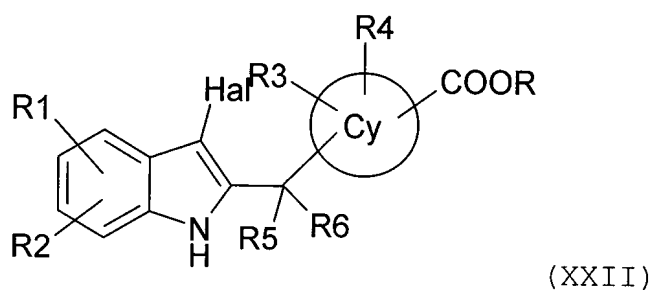
como dietilamina o trietilamina, en un solvente, por ejemplo, dimetilformamida, bajo reflujo, durante 30 minutos a 8 horas, para obtener el compuesto de la fórmula XII:

5



en la cual R1, R2, R3, R4, R5, R6, R y Cy retienen los mismos significados que en los compuestos de partida;

10 b) de ser necesario se hace reaccionar el compuesto de la fórmula XII con un agente halogenante por ejemplo 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabi-ciclo[2,2,2]octano-bis(tetrafluoroborato), a temperatura ambiente durante un lapso de alrededor de 30 minutos a 2 horas, para obtener
15 el compuesto de la fórmula XXII

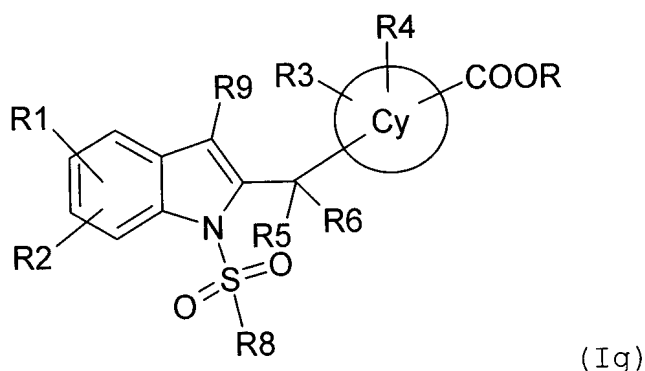


20 en la cual R1, R2, R3, R4, R5, R6, R y Cy retienen los mismos significados que en los compuestos de partida;

Hal representa un átomo de halógeno;

c) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula XII o el compuesto de la fórmula XXII, que se obtuvo de ese

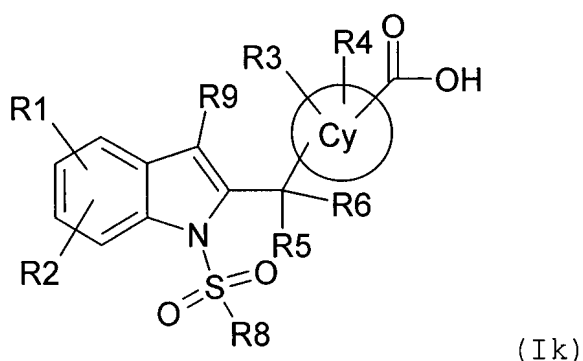
modo, con el compuesto de la fórmula III, tal como se definió previamente, en presencia de un solvente tal como N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF), y de una base, por ejemplo hidruro de sodio, a temperatura ambiente, durante alrededor de 2 a 24 horas, con preferencia, 18 horas, para obtener el compuesto de la fórmula Ig;



en el cual R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8 y Cy retienen los mismos significados que en los compuestos de partida; y

R9 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

d) se trata el producto de reacción que se obtuvo de ese modo con hidróxido de litio en un solvente tal como tetrahidrofurano, a temperatura ambiente, durante aproximadamente 2 a 24 horas, con preferencia 18 horas, para obtener el compuesto de la fórmula Ik:

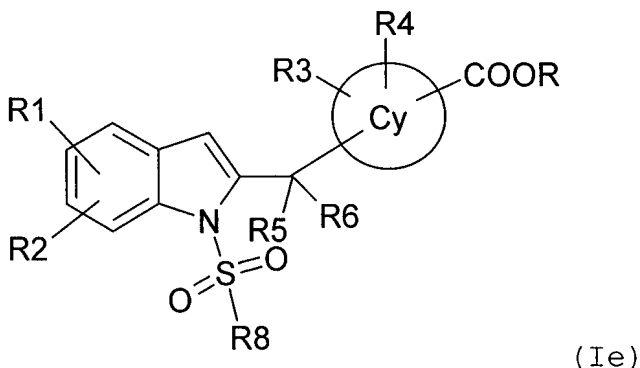


en la cual R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 y Cy retienen los mismos significados que en los compuestos de partida.

5 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, en la cual R9 representa un átomo de hidrógeno y R7 es un grupo carboxilo -COOH, también pueden prepararse de acuerdo con un cuarto método, que consiste en lo siguiente:

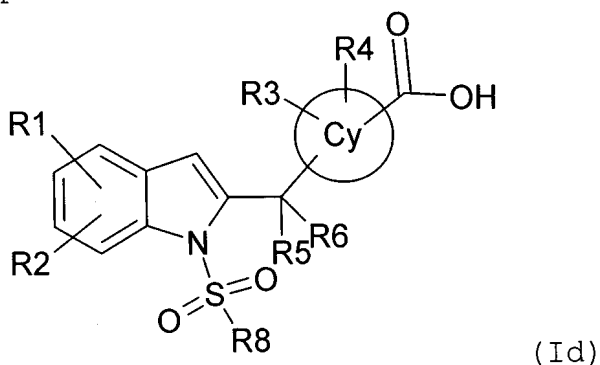
10 a) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula VIII con el derivado de acetileno de la fórmula XI, tal como se definió previamente, en presencia de yoduro cuproso, de un catalizador basado en paladio, tal como por ejemplo cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio, y de una base

15 orgánica, tales como dietilamina o trietilamina, en un solvente por ejemplo dimetilformamida, bajo reflujo, durante 30 minutos a 8 horas, para obtener el compuesto de la fórmula Ie:



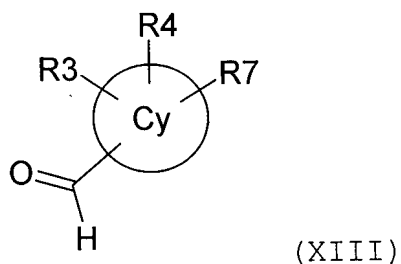
en la cual R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R y Cy retienen los mismos significados que en los compuestos de partida;

- 5 b) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (Ie), que se obtuvo de ese modo, con hidróxido de litio en un solvente tal como tetrahidrofurano, a temperatura ambiente, durante aproximadamente 2 a 24 horas, con preferencia 18 horas, para obtener el compuesto de la fórmula Id, tal
10 como se definió previamente:



- Ciertos compuestos de acuerdo con la invención también pueden prepararse de acuerdo con un quinto método,
15 que consiste en lo siguiente:

a) se hace reaccionar el compuesto antes mencionado de la fórmula IV con un derivado de aldehído de la fórmula XIII:



20

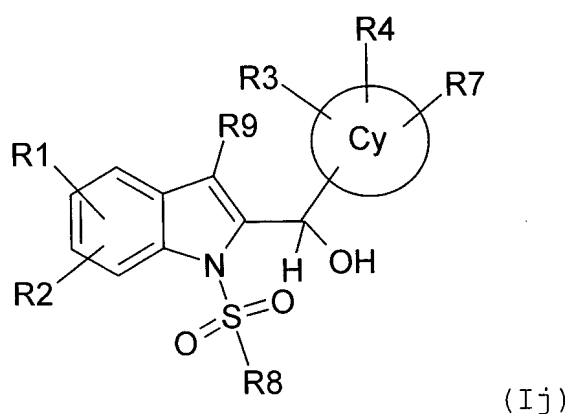
en la cual:

R3 y R4, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R7 representa un grupo -COOR, en el cual R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo bioisostérico de ácido carboxílico o un grupo -CN; y

10 Cy representa un grupo fenilo o un grupo heteroaromático, que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo;

en presencia de una base, tales como, en particular butil-litio (BuLi) o diisopropilamida de litio (LDA), y de un solvente, tales como tetrahidrofurano o éter, a una
15 temperatura variable entre aproximadamente -78 °C y 0 °C, con preferencia, a -8 °C, por un período que varía entre alrededor de 1 y 24 horas, con preferencia 2 horas, para obtener el compuesto de la fórmula Ij:



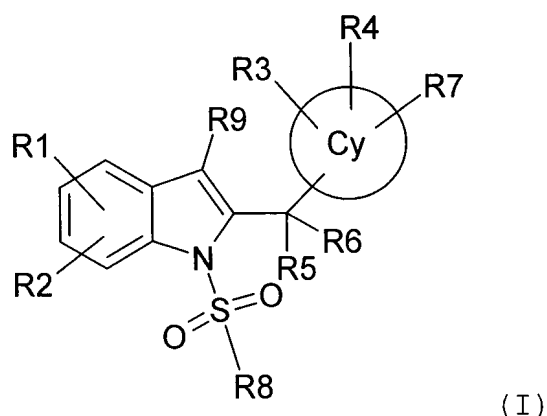
20

en la cual:

R1, R2, R3, R4, R7, R8, R9 y Cy retienen los mismos significados que en los compuestos de partida;

b) de ser necesario se reduce u oxida el compuesto de

la fórmula Ij, de acuerdo con un tratamiento idéntico al que se describió en la etapa c) del segundo método, para obtener el compuesto de la fórmula I:



5

en la cual:

R1, R2, R3, R4, R7, R8, R9 y Cy retienen el mismo significado que en el compuesto de partida y

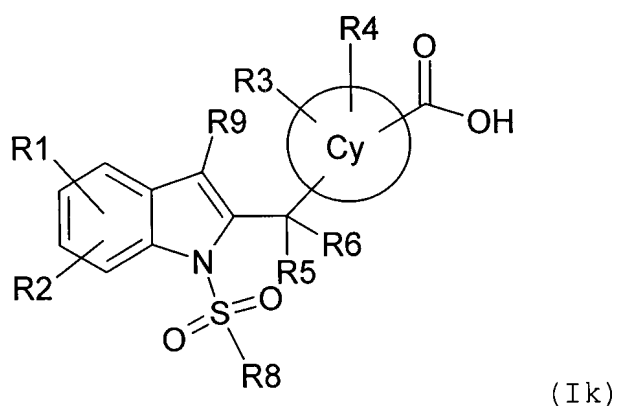
R5 y R6, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo;

o R5 y R6 forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo carbonilo (C=O);

c) de ser necesario, se hidroliza la función éster del compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, por la acción de una base mineral, tal como litina, de acuerdo con procedimientos que son ampliamente conocidos para el idóneo en la técnica, a fin de obtener, después del tratamiento con ácido, el compuesto de la fórmula Ik en su forma de ácido libre:

20

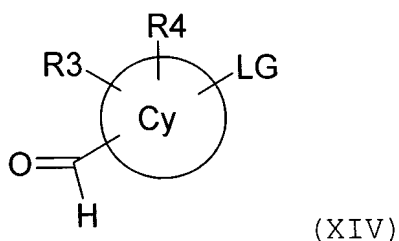
SB



en la cual R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 y Cy retienen el mismo significado que en el compuesto de partida.

5 Ciertos compuestos de acuerdo con la invención también pueden prepararse de acuerdo con un sexto método, que consiste en lo siguiente:

a) se hace reaccionar el compuesto antes mencionado de la fórmula IV con un derivado de aldehído de la fórmula
10 XIV:



en la cual:

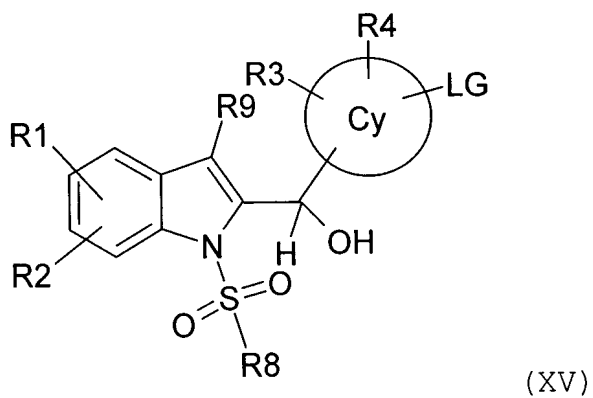
15 R3 y R4, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

20 Cy representa un grupo fenilo o un grupo heteroaromático, que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo y

LG representa un átomo de yodo, un átomo de bromo o un grupo tosilato o trifluorometan-sulfonato;

en presencia de una base, tales como en particular butil-litio (BuLi) o diisopropilamida de litio (LDA), y de un solvente, tales como tetrahidrofurano o éter, a una temperatura variable entre aproximadamente -78 °C y 0 °C, con preferencia, a -8 °C, por un período que varía entre alrededor de 1 a 24 horas, con preferencia 2 horas, para obtener el compuesto de la fórmula XV:

10



en la cual:

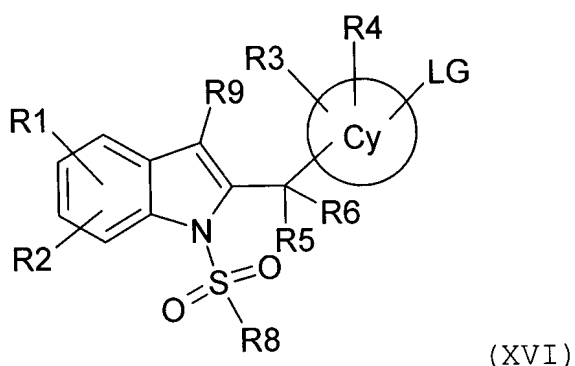
R1, R2, R3, R4, R8, R9, Cy y LG retienen los mismos significados que en los compuestos de partida;

15

b) de ser necesario, se reduce u oxida el compuesto de la fórmula XV, de acuerdo con un tratamiento idéntico al que se describió en la etapa c) del segundo método, para obtener el compuesto de la fórmula XVI:

20

41



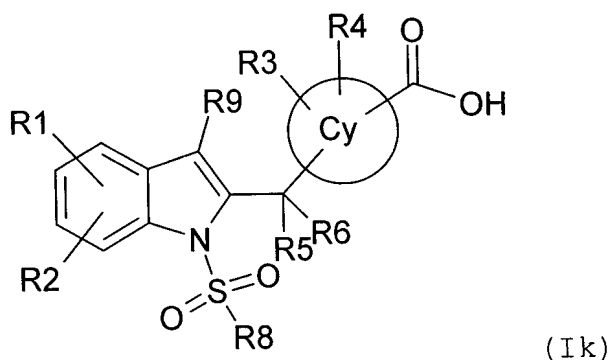
en la cual:

R1, R2, R3, R4, R8, R9, LG y Cy retienen el mismo significado que en el compuesto de partida y

5 R5 y R6, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo;

o R5 y R6 forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo carbonilo (C=O);

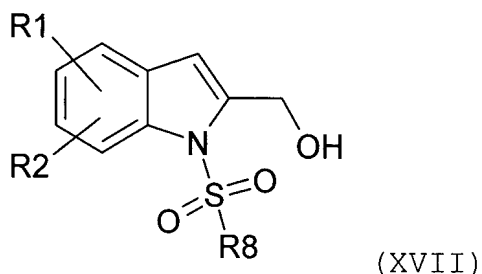
10 c) se trata el compuesto de la fórmula XVI con hexacarbonilo de molibdeno, en presencia de un catalizador basado en paladio, tales como por ejemplo acetato de paladio, de un ligando del tipo fosfina, tal como por ejemplo, triterc-butil-fosfina, de una base mineral, tal
 15 como carbonato de sodio, en un solvente, por ejemplo dimetoxietano, bajo reflujo, durante 30 minutos a 48 horas, para obtener el compuesto de la fórmula Ik:



en la cual R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 y Cy retienen el mismo significado que en el compuesto de partida.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, en la cual R5, R6, y R9 representan un átomo de hidrógeno, pueden prepararse de acuerdo con un séptimo método, que consiste en lo siguiente:

a) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula VIII, preparado de acuerdo con la etapa a) del segundo método antes citado, con prop-2-in-1-ol, en presencia de yoduro cuproso y de un catalizador basado en paladio, por ejemplo cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), y de una base orgánica, por ejemplo dimetilamina o trietilamina, en un solvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida, a una temperatura variable entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente, por un período de entre 30 minutos y 6 horas, para obtener el compuesto de la fórmula XVII:

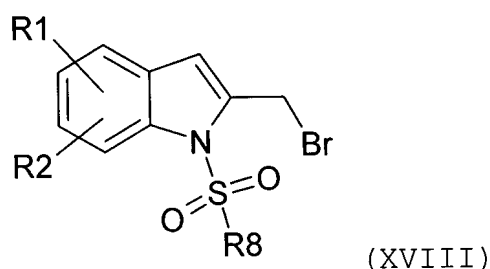


20

en la cual R1, R2 y R8 retienen los mismos significados que en los compuestos de partida;

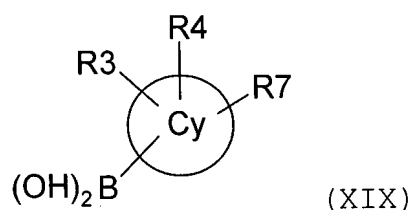
b) se hace reaccionar el compuesto antes mencionado de la fórmula XVII con una fuente de bromo, por ejemplo tribromuro de fósforo, en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano, a temperatura ambiente, por un período que

varía entre alrededor de 1 a 6 horas, para obtener el compuesto de la fórmula XVIII:



5 en la cual R1, R2 y R8 retienen los mismos significados que en los compuestos de partida;

c) se hace reaccionar el compuesto antes mencionado de la fórmula XVIII, con un compuesto de la fórmula XIX:



10

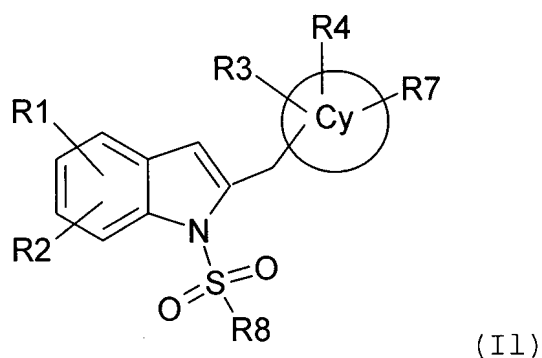
en la cual:

Cy representa un grupo fenilo o un grupo heteroaromático, que tiene cinco o seis miembros en el
15 anillo;

R3 y R4, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de
20 1 a 4 átomos de carbono y

R7 representa un grupo -COOR, un grupo ácido bioisostérico de carboxílico o un grupo -CN; en un solvente adecuado, por ejemplo una mezcla de etanol y dioxano, en presencia de un catalizador basado en paladio,

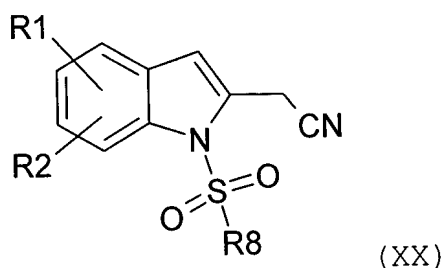
por ejemplo, el complejo $\text{Pd(dppf)Cl}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2$; y de una base adecuada, por ejemplo carbonato de potasio, a una temperatura variable entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente, por un período que
 5 varía entre alrededor de 1 y 6 horas, para obtener el compuesto de la fórmula II:



10 en la cual R1, R2, R3, R4, R7, R8 y Cy retienen los mismos significados que en los compuestos de partida.

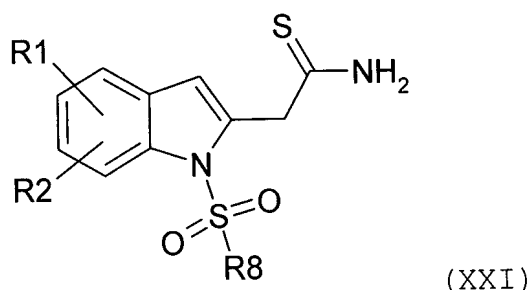
Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, en la cual R3, R4, R5, R6 y R9 representan un átomo de hidrógeno, Cy representa un grupo tiazolilo y R7
 15 representa un grupo COOH pueden prepararse de acuerdo con un octavo método, que consiste en lo siguiente:

a) se hace reaccionar el compuesto antes mencionado de la fórmula XVIII con cianuro de potasio en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano, en presencia de un
 20 catalizador de transferencia de fases, por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio, a temperatura ambiente por un período de 8 a 24 horas, para obtener el compuesto de la fórmula XX:



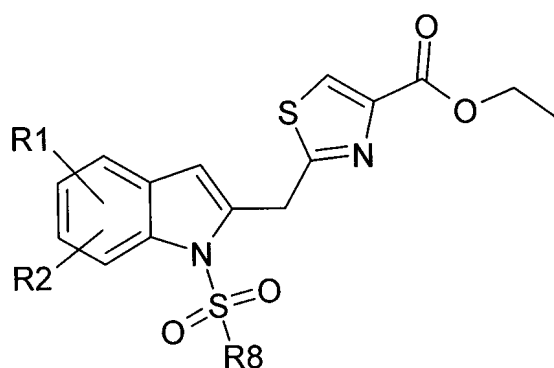
en la cual R1, R2 y R8 retienen los mismos significados que en los compuestos de partida;

- 5 b) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula XX en solución, en un solvente adecuado, por ejemplo una mezcla de tetrahidrofurano y agua, con ditiofosfato de dietilo a una temperatura de entre alrededor de 80 °C y 120 °C por un período que varía entre alrededor de 1 y 6
10 horas, para obtener el compuesto de la fórmula XXI:



en la cual R1, R2 y R8 retienen los mismos significados que en los compuestos de partida;

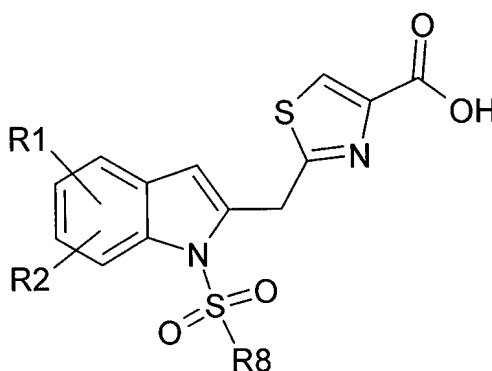
- 15 c) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula XXI con bromopiruvato de etilo, en un solvente adecuado, por ejemplo etanol, a temperatura ambiente por un período que varía entre alrededor de 12 y 36 horas, para obtener el
20 compuesto de la fórmula Ih:



(Ih)

en la cual R1, R2 y R8 retienen los mismos significados que en los compuestos de partida;

- d) de ser necesario, se hidroliza la función éster del compuesto de la fórmula Ih, por ejemplo por la acción de una base mineral, tal como litina, de acuerdo con procedimientos que son ampliamente conocidos para el idóneo en la técnica, a fin de obtener, después del tratamiento con ácido, el compuesto de la fórmula Ii en su forma de ácido libre:



(Ii)

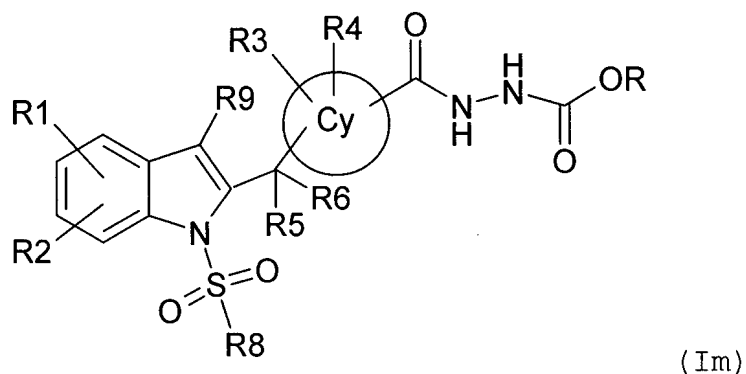
en la cual R1, R2 y R8 retienen los mismos significados que en los compuestos de partida.

- La función de ácido carboxílico de los compuestos de la fórmula Ib, Id y Ik puede reemplazarse, ventajosamente con un grupo bioisostérico de ácido carboxílico, de acuerdo con métodos de amplio conocimiento para un experto en la técnica, tales como los métodos descritos a

continuación.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, en la cual R7 representa una acilhidrazina, carboxilato de acilhidrazina o grupo bioisostérico de oxadiazolona pueden prepararse de acuerdo con un método, que consiste en lo siguiente:

a) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula Ib, Id, Ii o Ik en un carbazato, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como en especial, el par reactivo 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDCI) / 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), en un solvente orgánico, tal como en particular, tolueno a temperatura ambiente y durante 2 a 24 horas para conducir al carboxilato de acilhidrazina de la fórmula Im:



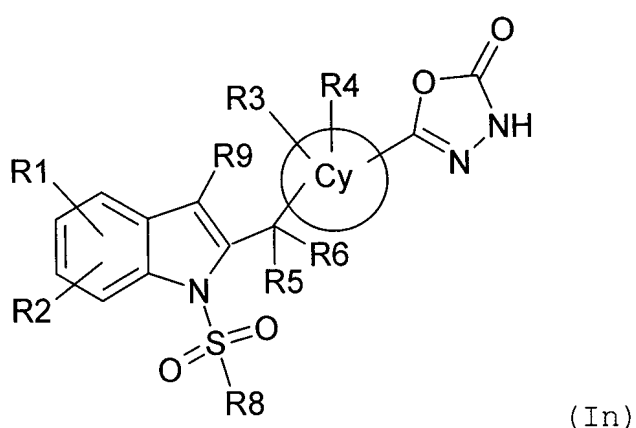
en la cual R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 y Cy retienen los mismos significados que en los compuestos de partida; y

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

b) de ser necesario, desproteger el compuesto antes mencionado de la fórmula Im, de acuerdo con un procedimiento de amplio conocimiento para un experto en la técnica, por ejemplo tratando el compuesto de la fórmula

Im con un ácido, tal como ácido trifluoroacético en un solvente, tales como en particular diclorometano, para obtener una acilhidrazina;

c) de ser necesario ciclizar la acilhidrazina en presencia de un agente de condensación, tal como carbonildiimidazol (CDI) en un solvente orgánico, tal como diclorometano, a temperatura ambiente y durante 2 a 15 horas, para obtener la oxadiazolona de la fórmula In:



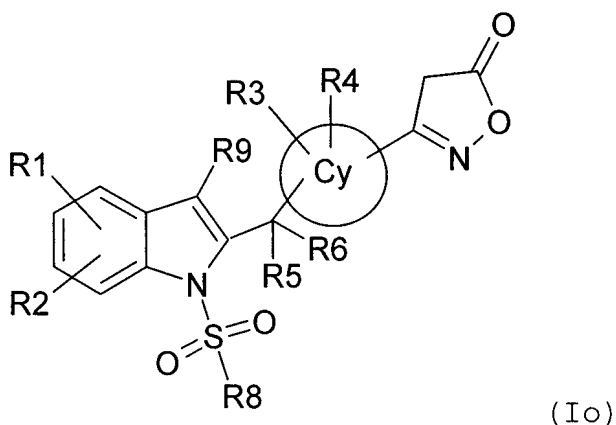
Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, en la cual R7 representa un grupo bioisostérico sulfonilcarbamoilo o un grupo derivado pueden prepararse de acuerdo con un método que consiste en acoplar el compuesto de la fórmula Ib, Id, Ii o Ik con una sulfonamida, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como en particular, el par reactivo clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida/4-dimetil-amino-piridina (EDCI/DMAP) en un solvente orgánico, tal como diclorometano, a temperatura ambiente durante 12 a 24 horas.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, en la cual R7 representa un grupo bioisostérico

isoxazol o un grupo derivado, tal como un grupo isoxazolona pueden prepararse de acuerdo con un método, que consiste en lo siguiente:

a) se activa la función de ácido del compuesto de la fórmula Ib, Id, Ii o Ik, con la ayuda de un carbonildimidaol (CDI) y hacerlo reaccionar con una sal de magnesio de monomalonato de etilo;

b) se cicliza en presencia de hidroxilamina y en un medio básico, a temperatura ambiente, durante 2 a 4 días, para obtener el compuesto de la fórmula Io:

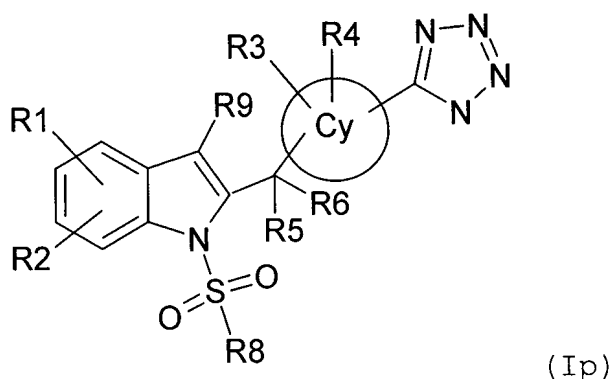


en la cual R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 y Cy retienen los mismos significados que en los compuestos de partida;

La función ciano representada por R7 en los compuestos de la fórmula I o II puede reemplazarse, ventajosamente con un grupo bioisostérico de ácido carboxílico, de acuerdo con métodos de amplio conocimiento para un experto en la técnica, tales como los métodos descriptos a continuación.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, en la cual R7 representa un grupo bioisostérico

tetrazol, pueden prepararse de acuerdo con un método que consiste en acoplar el compuesto de la fórmula I o II, en la cual R7 representa un grupo ciano, con azidotrimetiltina en un solvente, tales como orto-xileno, para formar, después de 10 a 24 horas bajo reflujo del solvente, el tetrazol de la fórmula Ip.

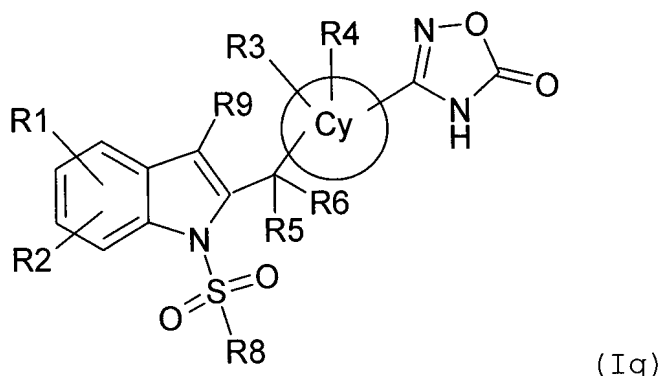


en la cual R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 y Cy retienen los mismos significados que en los compuestos de partida.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, en la cual R7 representa un grupo bioisostérico oxadiazol o un grupo derivado, tal como un grupo oxadiazolona, pueden prepararse de acuerdo con un método que consiste en lo siguiente:

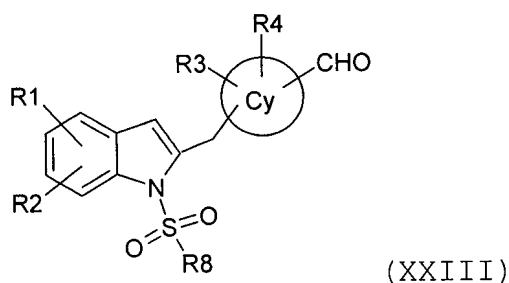
a) se agrega sulfato de hidroxilamina en el grupo ciano del compuesto de la fórmula I o II, en la cual R7 representa un grupo ciano, en presencia de trietilamina y de un solvente, tales como etanol;

b) se hace reaccionar el compuesto obtenido con cloroformato de etilo, durante 18 a 24 horas bajo reflujo del solvente, para obtener después del tratamiento con ácido, el compuesto de la fórmula Iq.



en la cual R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 y Cy
 5 retienen los mismos significados que en los compuestos de
 partida.

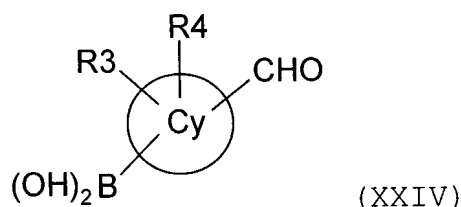
También podemos mencionar los compuestos de la
 fórmula I de acuerdo con la invención, en la cual R7
 representa un grupo bioisostérico tiazolidina o un grupo
 10 derivado, tales como el grupo tiazolidinediona o el grupo
 tioxotiazolidinona, que pueden prepararse de acuerdo con
 un método que consiste en llevar a cabo una condensación
 de Knoevenagel de una tiazolidina en el compuesto de la
 fórmula XXIII, en presencia de un solvente inerte, tal
 15 como tolueno, de un catalizador, tal como piperidina y en
 presencia de ácido acético.



en la cual R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 y Cy
 20 retienen los mismos significados que en los compuestos de
 partida.

El compuesto de la fórmula XXIII puede obtenerse de acuerdo con un proceso idéntico a la etapa c) del séptimo método, haciendo reaccionar el compuesto antes mencionado de la fórmula XVIII con el compuesto de la fórmula XXIV:

5



Los compuestos de la invención en forma de sales de los ácidos de la fórmula Ib, Id, Ik, Ii con una base
 10 orgánica o mineral, pueden obtenerse convencionalmente, usando los métodos que son de amplio conocimiento para un experto en la técnica, por ejemplo, mezclando cantidades estequiométricas del ácido de la fórmula Ib, Id, Ik, Ig, Ii y de la base en un solvente, tales como por ejemplo
 15 agua o una mezcla de agua y alcohol y luego liofilizando la solución obtenida.

En algunos de los pasos de reacción antes descritos, los métodos de calentamiento convencionales pueden reemplazarse, ventajosamente, con calentamiento por
 20 microondas, usando reactores adaptados a esta manera de reacción. En este caso, una persona experta en la técnica entenderá que los tiempos de "calentamiento" se reducirán en gran medida, en comparación con los tiempos requeridos con el calentamiento convencional.

25 Los siguientes ejemplos de preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula I harán más sencilla la comprensión de la invención.

En estos ejemplos, que no limitan el alcance de la invención, la "preparación" designa a los ejemplos que describen la síntesis de los intermediarios y los "ejemplos" designan a los que describen la síntesis de
5 compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención.

Se usan las siguientes abreviaturas:

- mM: milimol.
- CH₃CN: acetonitrilo.
- DCM: diclorometano.
- 10 - DMAP: 4-dimetilaminopiridina.
- DME: dimetoxietano.
- DMF: N,N-dimetilformamida.
- DMSO: sulfóxido de dimetilo,
- EDCI: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
15 etil-carbodiimida.
- HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol.
- H₂O: agua.
- LiOH: hidróxido de litio.
- MgSO₄: sulfato de magnesio.
- 20 - NH₄Cl: cloruro de amonio.
- NMP: N-metilpirrolidona.
- NaHCO₃: hidrogencarbonato de sodio.
- NaCl: cloruro de sodio,
- Pd₂(dba)₃: dipaladio(0) tris(dibencilidenacetona).
- 25 - TFA: ácido trifluoroacético.
- THF: tetrahidrofurano.

Los puntos de fusión (*F*, *melting points*) se midieron usando un equipo automático (Optimelt) y los valores espectrales de la resonancia magnética nuclear (RMN) se
30 caracterizaron por desplazamiento químico (δ) calculado

respecto de TMS (tetrametilsilano), por el número de protones asociados con la señal y por la forma de la señal (s para singlete, d para doblete, t para triplete, q para cuadruplete, m para multiplete, sept para septuplete, dd para doblete de dobletes). La frecuencia operativa (en MegaHertz) y el solvente usado se indican para cada compuesto.

La temperatura ambiente es de $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

10 PREPARACIÓN I

1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol

Se agregaron 1,3 g (32,41 mM) de hidruro de sodio (al 60% en aceite), porción por porción, a una solución de 15 3,0 g (16,2 mM) de 5-trifluorometil-1H-indol en 30 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se agregaron 4,25 g (19,44 mM) de cloruro de 4-(1-metiletil)-bencensulfonilo en solución, en 8 mL de tetrahidrofurano, 20 lentamente. Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla de reacción se hidrolizó con agua y se extrajo con acetato de etilo.

Luego la fase orgánica se lavó con solución acuosa de NaCl saturada, después se secó sobre sulfato de magnesio y 25 se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con ciclohexano y luego progresivamente, con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (90/10; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se 30 combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida,

para obtener 6,36 g de 1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol como un sólido anaranjado (rendimiento = 69%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz)

5 δ = 1,14 (d, 6H), 2,93 (sept, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, 1H).

PREPARACIÓN II

10 5-(cloro)-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1*H*-indol

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación I, comenzando por 5-cloro-1*H*-indol, se obtuvo el producto esperado como un líquido amarillo (rendimiento cuantitativo).

15 ¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz)

 δ = 1,14 (d, 6H), 2,93 (sept, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,96 (m, 1H).

20 PREPARACIÓN III

1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación I, comenzando por cloruro de 3-terc-butil-bencensulfonilo, se obtuvo el producto esperado como un sólido amarillo (rendimiento = 98%).

F = 85 °C.

PREPARACIÓN IV

30 Ácido 1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro-

metil)-1H-indol-2-borónico

14,03 mL (22,46 mM, c = 1,6M en hexano) de butil-
litio (BuLi) se agregaron por goteo a una solución de
5,5 g (14,97 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la
5 preparación I, en 50 mL de tetrahidrofurano, se enfriaron
a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura
ambiente y se agitó durante 20 minutos más. Después de
enfriar a -78 °C, se agregaron 5,87 mL (25,45 mM) de
borato de triisopropilo. La mezcla de reacción se agitó a
10 temperatura ambiente durante 18 horas, se hidrolizó con
150 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase
orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a
presión reducida, para obtener 6,5 g de un aceite verde.
El producto en bruto se usó sin más purificación en la
15 siguiente reacción.

PREPARACIÓN V**Ácido 5-(cloro)-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-borónico**

20 Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la
preparación IV, comenzando por el compuesto obtenido de
acuerdo con la preparación II, se obtuvo el producto
esperado y se usó sin más purificación en la siguiente
reacción.

25

PREPARACIÓN VI**Ácido 1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-borónico**

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la
30 preparación IV, comenzando por el compuesto obtenido de

acuerdo con la preparación III, se obtuvo el producto esperado y se usó sin más purificación en la siguiente reacción.

5 **EJEMPLO 1**

Metiléster de ácido 2-fluoro-4-[[1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Una mezcla de 900 mg (2,19 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación IV, 540 mg (2,19 mM) de metiléster de ácido 4-(bromometil)-2-fluorobenzoico, 126,46 mg (0,11 mM) de tetrakis(trifenilfosfin)paladio, 974,29 mg (9,19 mM) de carbonato de sodio, 10 mL de agua y 50 mL de dimetiléter de etilenglicol se calentó a temperatura de reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con ciclohexano y luego progresivamente, con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (95/5; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 290 mg de metiléster de ácido 2-fluoro-4-[[1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico, como un sólido blanco (rendimiento = 25%). F = 132 °C.

EJEMPLO 2

30 **Ácido 2-fluoro-4-[[1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-**

77

(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

A una solución de 180 mg (0,34 mM) de éster obtenido de acuerdo con el ejemplo 1, en 16 mL de tetrahidrofurano y 4 mL de agua se agregaron 17 mg (0,40 mM) de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente y luego se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1N. Después de extraer dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida, para obtener 175 mg de ácido 2-fluoro-4-[[1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico, como un sólido blanco (rendimiento = 99%). F = 197 °C.

EJEMPLO 3**Metiléster de ácido 2-metoxi-4-[[1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 1, comenzando por metiléster de ácido 4-(bromometil)-2-metoxibenzoico y el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación IV, se obtuvo el producto esperado, como un aceite amarillo (rendimiento = 30%).

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz)

δ = 1,13 (d, 6H), 2,91 (sept, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

EJEMPLO 4

Ácido 2-metoxi-4-[[1-[[4-(1-

metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 3, se obtuvo el producto esperado, como un aceite beige (rendimiento = 98%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz)

δ = 1,15 (d, 6H), 2,92 (sept, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 12,51 (s broad, 1H).

EJEMPLO 5

Metiléster de ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]-2-fluorobenzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 1, comenzando por metiléster de ácido 4-(bromometil)-2-fluorobenzoico y el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación V, se obtuvo el producto esperado, como cristales amarillos (rendimiento = 12%).

F = 127 °C.

EJEMPLO 6

Ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]-2-fluorobenzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 5, se obtuvo el producto esperado, como cristales blancos (rendimiento = 34%).

F = 196 °C.

EJEMPLO 7

Metiléster de ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]

5 **sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 1, comenzando por metiléster de ácido 3-(bromometil)-benzoico y el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación VI, se obtuvo el producto esperado, como un aceite anaranjado
10 (rendimiento = 15%).

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

δ = 1,17 (s, 9H), 3,83 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,68 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,28 (d, 1H).

15

EJEMPLO 8

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-

(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2,
20 comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 7, se obtuvo el producto esperado, como un polvo cristalino color beige (rendimiento = 95%).

F = 146 °C.

EJEMPLO 9

25 **Metiléster de ácido 2-fluoro-4-[[1-[[3-(1,1-**

dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 1, comenzando por metiléster de ácido 4-(bromometil)-2-fluorobenzoico y el compuesto obtenido de acuerdo con la
30

preparación VI, se obtuvo el producto esperado, como un aceite anaranjado (rendimiento = 22%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 1,16 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,83 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

EJEMPLO 10

Ácido 2-fluoro-4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 9, se obtuvo el producto esperado, como cristales color beige (rendimiento = 75%).

F = 144 °C.

EJEMPLO 11

Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-2-metoxibenzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 1, comenzando por metiléster de ácido 4-(bromometil)-2-metoxibenzoico y el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación VI, se obtuvo el producto esperado, como un aceite marrón (rendimiento = 19%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 1,17 (s, 9H), 3,76 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,94 (s, 1H), 8,28 (d, 1H).

PREPARACIÓN VII**Metiléster de ácido 4-[[5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

5 En tres reactores separados, equipados para calentamiento por microondas, se calentó una mezcla de 9,44 g (32,88 mM) de 2-yodo-4-trifluorometil-anilina (o 2-yodo-4-trifluorometil-bencenamina), 6,3 g (36,17 mM) de metiléster de ácido 4-(2-propinil)-benzoico, 1,15 g

10 (1,64 mM) de cloruro de bis-trifenilfosfin-paladio (II), 0,31 g (1,64 mM) de yoduro de cobre, 26,5 mL de trietilamina y 26,5 mL de dimetilformamida 1 vez durante 10 minutos a 120 °C, luego 2 veces durante 3 minutos, a 120 °C en equipo de microondas. Las mezclas de reacción

15 combinadas se evaporaron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (95/5; v/v) luego ciclohexano/acetato de etilo (90/10; v/v). Las fracciones que contenían el producto

20 esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 6,3 g metiléster de ácido 4-[[5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico como un sólido amarillo claro (rendimiento = 61%).

F = 127 °C.

25

EJEMPLO 12**Ácido 4-[[1-[[4-(1,1-dimetilpropil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Se preparó una solución madre mezclando 2,9 g del

30 éster obtenido de acuerdo con la preparación VII, en

solución, en 14,5 mL de NMP y 696 mg de hidruro de sodio (60% de suspensión en aceite) durante 20 minutos. 500 μ L de esta solución se agregaron a una solución de 148 mg de cloruro de 4-(1,1-dimetilpropil)-bencensulfonilo en 700 μ L de NMP y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Luego el solvente se evaporó a presión reducida y se agregaron 500 μ L de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio al residuo que se obtuvo de ese modo, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se agregaron 3 mL de acetato de etilo y 7 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la mezcla que se obtuvo de ese modo se agitó vigorosamente. La fase acuosa se extrajo dos veces más con 1 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y evaporaron bajo una corriente de nitrógeno.

El residuo formado de esta manera se diluyó con 5,4 mL de tetrahidrofurano y luego se trató con 1,2 mL de una solución madre de hidróxido de litio (que se preparó por disolución de 1,25 g de LiOH en 34,8 mL de agua), a temperatura ambiente, durante 18 horas. El solvente orgánico se evaporó bajo una corriente de nitrógeno, y el residuo se diluyó con 1 mL de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N y se extrajo con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5; v/v). La fase orgánica luego se evaporó bajo una corriente de nitrógeno y el producto se purificó por HPLC semipreparativa, obteniendo de este modo 41 mg de ácido 4-[[1-[[4-(1,1-dimetilpropil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico como una pasta beige (rendimiento = 25%).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz).

$\delta = 0,52$ (t, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,55 (q, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 12,92 (s amplio, 1H).

5 Trabajaando de un modo similar al ejemplo 12, comenzando por el correspondiente derivado de cloruro de sulfonilo, se obtuvieron los compuestos de los siguientes ejemplos 13 a 26.

10 **EJEMPLO 13**

Ácido 4-[[1-[(3-metoxifenil)sulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 32%

15 ^1H NMR (DMSO d_6 , 500 MHz)

$\delta = 3,74$ (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,98 (s amplio, 1H).

20

EJEMPLO 14

Ácido 4-[[1-[(5-fenil-2-tienil)sulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

25 Rendimiento: 17%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 500 MHz).

$\delta = 4,54$ (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,93 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,98 (s amplio, 1H).

30

EJEMPLO 15

Ácido 4-[[1-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

5 Rendimiento: 7%.

¹H NMR (DMSOd₆, 500 MHz).

δ = 4,53 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,87 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 12,89 (s amplio, 1H).

10

EJEMPLO 16

Ácido 4-[[1-(3-tienilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

15 Rendimiento: 19%.

¹H NMR (DMSOd₆, 500 MHz).

δ = 4,51 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 12,91 (s amplio, 1H).

20

EJEMPLO 17

Ácido 4-[[1-[(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)sulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

25 Rendimiento: 27%.

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

δ = 2,10 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,98 (s, 30 1H), 8,23 (d, 1H), 12,88 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 18

Ácido 4-[[1-[[3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metil]benzoico

5 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 27%.

¹H NMR (DMSOd₆, 500 MHz).

δ = 3,90 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 12,87 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 19

Ácido 4-[[1-[(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metil] benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 16%.

¹H NMR (DMSOd₆, 500 MHz).

20 δ = 1,10 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), 1,58 (s, 4H), 4,50 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 12,91 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 20

Ácido 4-[[1-[[3-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 9%.

30 ¹H NMR (DMSOd₆, 500 MHz).

$\delta = 3,68$ (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,86 (m, 5H), 7,98 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 12,88 (s amplio, 1H).

5 EJEMPLO 21

Ácido 4-[[1-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 27%.

10 ^1H NMR (DMSO d_6 , 500 MHz).

$\delta = 1,22$ (s, 9H), 4,52 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 12,88 (s amplio, 1H).

15 EJEMPLO 22

Ácido 4-[[1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 24%.

20 ^1H NMR (DMSO d_6 , 500 MHz).

$\delta = 4,23$ (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,90 (s amplio, 1H).

25

EJEMPLO 23

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-4-(metoxi)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

30 Rendimiento: 32%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz).

$\delta = 1,19$ (s, 9H), 3,84 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 12,90 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 24

Ácido 4-[[1-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

10 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 9%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz).

$\delta = 1,06$ (t, 3H), 3,52 (q, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 12,94 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 25

Ácido 4-[[1-(2-naftalenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

20 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 30%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 250 MHz).

$\delta = 4,60$ (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,84 (d, 2H), 7,98 (m, 3H), 8,15 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 12,84 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 26

Ácido 4-[[1-[[2-metil-5-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

30 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 15%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 250 MHz).

δ = 1,02 (d, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,82 (sept, 1H), 4,36 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,82 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 12,86 (s amplio, 1H).

PREPARACIÓN VIII

Metiléster de ácido 4-[(5-cloro-1H-indol-2-

10 **il)metil]benzoico**

Trabajando de acuerdo con el procedimiento de preparación VII, comenzando por 4-cloro-2-yodo-anilina, se obtuvo el producto esperado, como un sólido beige (rendimiento = 50%).

15 F = 118 °C.

Trabajando de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 12, comenzando por preparación VIII y el correspondiente derivado sulfonilado, se prepararon los siguientes ejemplos 27 a 29.

20

EJEMPLO 27

Ácido 4-[[5-cloro-1-[(4-cloro-3-metil-fenil)sulfonil]-1H-indol-2-il]-metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

25 Rendimiento: 8%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 250 MHz).

δ = 2,27 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,98 (s amplio, 1H).

30

EJEMPLO 28

Ácido 4-[[5-cloro-1-[[3-(trifluorometil) fenil] sulfonil]-1H-indol-2-il]-metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

5 Rendimiento: 14%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 4,50 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 12,84 (s amplio, 1H).

10

EJEMPLO 29

Ácido 4-[[5-cloro-1-(3-tienilsulfonil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

15 Rendimiento: 17%

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz)

δ = 4,46 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 12,89 (s amplio, 1H).

20

PREPARACIÓN IX

N-[2-yodo-4-(trifluorometil)-fenil]-3-(1-metiletil)bencensulfonamida

Se agregaron 67,78 g (309,92 mM) de cloruro de 3-(1-metiletil)-bencensulfonilo por goteo, durante un período de 10 minutos a una solución de 72 g (250,86 mM) de 2-yodo-4-trifluorometil-anilina en 216 mL de piridina y la mezcla de reacción se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente. Luego, se agregaron 42,22 g (752,57 mM) de hidróxido de potasio y después 250 mL de agua y 125 mL de

25

30

dioxano. Después de agitar durante 5 horas a temperatura de reflujo, luego 64 horas a temperatura ambiente y otras 8 horas a temperatura de reflujo, la mezcla de reacción se vertió en 2L de una mezcla de hielo y agua y 325 mL de ácido clorhídrico 10N y se extrajo tres veces con 500 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (90/10; v/v), luego (80/20; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 128 g de N-[2-yodo-4-(trifluorometil)-fenil]-3-(1-metiletil)-bencensulfonamida como un sólido beige (rendimiento cuantitativo).

^1H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 1,15 (d, 6H), 2,94 (sept, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,73 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 9,99 (s amplio, 1H).

20 **EJEMPLO 30**

Metiléster de ácido 4-[(RS)-hidroxi[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Una mezcla de 117,72 g (250,86 mM) de N-[2-yodo-4-(trifluorometil)-fenil]-3-(1-metiletil)-bencensulfonamida (preparación IX), 52,48 g (275,95 mM) de metiléster de ácido 4-(1-hidroxi-2-propinil)benzoico, 5,54 g (7,89 mM) de cloruro de bis-trifenilfosfina-paladio (II), 2,7 g (14,18 mM) de yoduro de cobre (cuproso), 150 mL de dietilamina y 500 mL de dimetilformamida se calentó

durante 30 minutos a temperatura de reflujo. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (95/5; v/v) y luego progresivamente, con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (70/30; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 102 g de metiléster de ácido 4-[(*RS*)-hidroxi[1-[[3-(1-metiletil)fenil]-sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metil]-benzoico como un aceite anaranjado (rendimiento = 82%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz).

δ = 1,08 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 2,85 (sept, 1H), 3,86 (s, 3H), 6,50 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,53 (m, 7H), 7,95 (d, 2H), 8,01 (m, 1H), 8,23 (s, 1H).

EJEMPLO 31

Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metil]benzoico

154,3 mL (966 mM) de trietilsilano, 10 mL de ácido trifluoroacético y 122,42 mL (966 mM) de dietileterato de trifluoruro de boro se agregaron sucesivamente, por goteo, a una solución de 102,7 g (193,21 mM) del éster obtenido de acuerdo con el ejemplo 30 en 1 L de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se vertió lentamente en 1 L de agua helada. Después de decantar, la fase orgánica se lavó sucesivamente con 0,5 L de agua, 0,5 L de una solución acuosa saturada de carbonato de potasio y 0,5 L de agua,

92

después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (95/5; v/v) luego, progresivamente, hasta alcanzar una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (80/20; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 78 g de metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico como un aceite amarillo claro (rendimiento = 78%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz)

δ = 1,08 (d, 6H), 2,86 (sept, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,91 (d, 2H), 7,95 (m, 1H), 8,25 (d, 1H).

EJEMPLO 32

Ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto de ejemplo 31, se obtuvo el producto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 88%).

F = 175 °C.

PREPARACIÓN X

N-(2-yodo-4-(trifluorometil)-fenil)-4-(1-metiletil)-bencensulfonamida

Se agregaron 370 μL (2,09 mM) de cloruro de 4-(1-

metiletil)bencensulfonilo a una solución de 0,5 g (1,74 mM) de 2-yodo-4-(trifluorometil)anilina en 5 mL de piridina. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, luego se vertió en 5 mL de una
 5 solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo 3 veces con 10 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice,
 10 eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (90/10; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 430 mg de N-(2-yodo-4-trifluorometil-fenil)-4-(1-metiletil)-bencensulfonamida
 15 como un sólido amarillo (rendimiento = 55%).

F = 101 °C.

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación X, comenzando por el correspondiente derivado de cloruro de sulfonilo, se obtuvieron los compuestos de
 20 las preparaciones XI y XII.

PREPARACIÓN XI

N-(2-yodo-4-(trifluorometil)-fenil)-3-(1,1-dimetiletil)-bencen-sulfonamida

25 Aspecto: sólido blanco.

Rendimiento: 42%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 1,22 (s, 9H), 7,32 (d, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,72 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 9,99 (s amplio, 1H).

30

PREPARACIÓN XII

N-[2-yodo-4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamida

Aspecto: sólido anaranjado.

5 Rendimiento: 81%.

F = 127 °C.

PREPARACIÓN XIII

N-(2-yodo-4-(trifluorometoxi)-fenil)-4-(1-metiletil)-

10 **bencensulfonamida**

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación X, comenzando por cloruro de 2-yodo-4-(trifluorometoxi)-anilina y 4-(1-metiletil)-bencensulfonamida, se obtuvo el compuesto esperado como un

15 sólido marrón (rendimiento = 91%).

F = 72 °C.

PREPARACIÓN XIV

N-(4-cloro-2-yodo-fenil)-4-(1-metiletil)-bencensulfonamida

20 Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación X, comenzando por cloruro de 2-yodo-4-cloro-aniline y 4-(1-metiletil)-bencensulfonamida, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 75%).

25 F = 149 °C.

EJEMPLO 33

Metiléster de ácido 4-[(RS)-hidroxi[1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro-metoxi)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

30

Trabajando de un modo similar al ejemplo 30, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XIII, se obtuvo el compuesto esperado en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 69%).

5 ^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz)

δ = 1,13 (d, 6H), 2,91 (sept, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,45 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,12 (d, 1H).

10

EJEMPLO 34

Metiléster de ácido 1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el éster del ejemplo 33, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 81%).

F = 103 °C.

20 **EJEMPLO 35**

Ácido 1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el éster del ejemplo 34, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 76%).

F = 66 °C.

EJEMPLO 36

30 **Metiléster de ácido 4-[hidroxi[1-[[4-(1-**

metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 30, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación X, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido amarillo (rendimiento = 83%).

F = 68 °C.

10 **EJEMPLO 37**

Metiléster de ácido 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]hidroximetil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 30, comenzando por el compuesto de la preparación XII, se obtuvo el compuesto esperado en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 53%).

F = 80 °C.

20

EJEMPLO 38

Metiléster de ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il]hidroximetil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 30, comenzando por metiléster de ácido 3-(1-hidroxiprop-2-enil)-benzoico y el compuesto obtenido en la preparación XIV, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido amarillo (rendimiento = 76%).

30

F = 71 °C.

PREPARACIÓN XV**Metiléster de ácido 4-[(1*RS*)-1-hidroxi-1-metil-2-propinil]benzoico**

5 Bajo argón, se agregaron 44,9 mL (22,45 mM) de bromuro de etinilmagnesio a una solución de 2 g (11,22 mol) de metiléster de ácido 4-acetil-benzoico, en solución, en 40 mL de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de
 10 reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una
 15 mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (80/20; v/v) y las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 2,3 g de metiléster de ácido 4-(1-hidroxi-1-metil-2-propinil)benzoico como un sólido blanco
 20 (rendimiento = 33%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz).

δ = 1,62 (s, 3H), 3,57 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,28 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,95 (d, 2H).

25 EJEMPLO 39**Metiléster de ácido 4-[1-[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]-1-hidroxietil]benzoico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 30,
 30 comenzando por el éster obtenido en la preparación XV y el

compuesto obtenido en la preparación XI, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido beige (rendimiento = 70%).

F = 70 °C.

5

EJEMPLO 40

Metiléster de ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il] metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el éster del ejemplo 38, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 74%).

F = 99 °C.

15 **EJEMPLO 41**

Ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il] metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el éster del ejemplo 40, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 79%).

F = 192 °C.

EJEMPLO 42

25 **Metiléster de ácido 4-[[1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el éster del ejemplo 36, se obtuvo el compuesto esperado as un sólido rosado (rendimiento = 72%).

30

99

F = 123 °C.

EJEMPLO 43

Ácido 4-[[1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el éster del ejemplo 42, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 42%).

10 F = 227 °C.

EJEMPLO 44

Metiléster de ácido 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el éster del ejemplo 37, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 74%).

20 F = 63 °C.

EJEMPLO 45

Ácido 4-[[1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

25 Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el éster del ejemplo 44, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 31%).

F = 206 °C.

30

EJEMPLO 46

Metiléster de ácido 4-[(RS)-1-[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]etil]benzoico

5 Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el éster del ejemplo 39, se obtuvo el compuesto esperado como una pasta beige (rendimiento = 62%).

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

10 δ = 1,13 (s, 9H), 1,62 (d, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,03 (q, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,25 (d, 1H).

15 **EJEMPLO 47**

Ácido 4-[(RS)-1-[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]etil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el éster del ejemplo 46, se obtuvo el
20 compuesto esperado como cristales blancos (rendimiento = 65%).

F = 212 °C.

EJEMPLO 48

25 **Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Una mezcla de 250 mg (0,52 mM) de N-[2-yodo-4-(trifluorometil)-fenil]-3-(1,1-dimetiletil)-bencen-
30 sulfonamida obtenida en la preparación XI, 90 mg (0,52 mM)

de metiléster de ácido 4-(2-propinil)-benzoico, 9,08 mg (0,01 mM) de cloruro de bis-trifenilfosfina-paladio (II), 4,93 mg (0,03 mM) de yoduro de cobre, 2 mL de trietilamina y 2 mL de dimetilformamida se calentó 2 veces durante 20 minutos a 120 °C en un equipo de microondas. La mezcla de reacción se diluyó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo y luego progresivamente, con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (80/20; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 83 mg de metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico como un sólido blanco (rendimiento = 38%).

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 1,17 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,25 (d, 1H).

EJEMPLO 49

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el éster del ejemplo 48, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 83%).

F = 128 °C.

EJEMPLO 49a

Ácido de 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico; sal sódica

5 Se agregaron 15,5 mg (0,39 mM) de hidróxido de sodio a una solución de 200 mg (0,39 mM) de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico en 10 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a
10 temperatura ambiente, luego se evaporó al vacío, para obtener 195 mg de la sal sódica de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico, como un sólido blanco (rendimiento = 94%).

15 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz).

δ = 1,18 (s, 9H), 4,37 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

20 **EJEMPLO 49b**

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico; sal de tris(hidroximetil)aminometano

Se agregaron 47 mg (0,39 mM) de
25 tris(hidroximetil)aminometano y 2 mL de agua a una solución de 200 mg (0,39 mM) de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico en 10 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura
30 ambiente, luego se evaporó al vacío para obtener 110 mg de

the sal de tris(hidroximetil)aminometano de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metil]benzoico como un sólido blanco (rendimiento = 45%).

5 ^1H NMR (DMSO, 400MHz).

$\delta = 1,17$ (s, 9H), 4,45 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,25 (d, 1H).

EJEMPLO 49c

10 **Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metil]benzoico; sal de piperazina**

Se agregaron 15 mg (0,17 mM) de piperazina a una solución de 90 mg (0,17 mM) de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metil]benzoico en 10 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente, luego se evaporó al vacío. El residuo luego se lavó sucesivamente con éter de petróleo, luego con éter dietílico, para obtener 8 mg de la sal de piperazina de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metil]benzoico, como un aceite blanco (rendimiento = 4%).

^1H NMR (DMSO, 400 MHz).

25 $\delta = 1,17$ (s, 9H), 2,70 (s, 4); 4,45 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

PREPARACIÓN XVI

30 **N-(4-cloro-2-yodo-fenil)-3-(1-metiletil)-**

bencensulfonamida

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación X, comenzando por 4-cloro-2-yodo-anilina y cloruro de 3-(1-metiletil)bencensulfonilo, se obtuvo el
5 compuesto esperado como un sólido beige (rendimiento = 51%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 1,17 (d, 6H), 2,95 (sept, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,88 (d, 1H), 9,76 (s amplio, 1H).

10

EJEMPLO 50

Metiléster de ácido 4-[[5-cloro-1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 48, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XVI, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido beige (rendimiento = 19%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 1,10 (d, 6H), 2,87 (sept, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,47 (m, 8H), 7,91 (d, 2H), 8,03 (d, 1H).

20

EJEMPLO 51

Ácido 4-[[5-cloro-1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il]-metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto de ejemplo 50, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido beige (rendimiento = 29%).

25

F = 181 °C.

30

PREPARACIÓN XVII**N-(2-yodo-5-(trifluorometil)-fenil)-3-(1,1-dimetiletil) -
bencen-sulfonamida**

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la
5 preparación X, comenzando por 2-yodo-5-(trifluorometil)
anilina y cloruro de 3-(1,1-dimetiletil)bencensulfonilo,
se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco
(rendimiento = 74%).

F = 134 °C.

10

EJEMPLO 52**Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-
dimetiletil)fenil]sulfonil]-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-
il]metil]benzoico**

15 Trabajando de un modo similar al ejemplo 48,
comenzando por el compuesto obtenido en la preparación
XVII, se obtuvo el compuesto esperado como un aceite
amarillo (rendimiento = 42%).

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

20 δ = 1,19 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,60 (s,
1H), 7,39 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,73 (m,
3H), 7,92 (d, 2H), 8,29 (s, 1H).

EJEMPLO 53**25 Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-6-
(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2,
comenzando por el compuesto de ejemplo 52, se obtuvo el
compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento =
30 17%).

F = 199 °C.

PREPARACIÓN XVIII

N-(3-cloro-2-yodofenil)-3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-

5 **benzoxazin-6-sulfonamida**

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación X, comenzando por 2-yodo-3-cloroanilina y cloruro de 3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazine-6-sulfonilo, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido
10 blanco (rendimiento = 76%).

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 2,79 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,95 (m, 3H), 7,30 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 9,56 (s, 1H).

15

EJEMPLO 54

Metiléster de ácido 4-[[4-cloro-1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]benzoico

20 Trabajando de un modo similar al ejemplo 48, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XVIII, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 18%).

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

25 δ = 2,73 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,22 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,05 (m, 1H).

30 EJEMPLO 55

Ácido 4-[[4-cloro-1-[(3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-6-il)sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto de ejemplo 54, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 21%).

F = 236 °C.

EJEMPLO 56

10 Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-ilmetil]-2-hidroxibenzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto de ejemplo 11, ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-ilmetil]-2-metoxibenzoico.

Se agregaron 0,73 mL (0,73 mM) de una solución 1M de tribromuro de boro (BBr₃) en diclorometano, por goteo, a una solución de 200 mg (0,37 mM) de este compuesto, en 10 mL de diclorometano y se enfriaron a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a -78 °C, luego se hidrolizó con 20 mL de agua. Después de decantar y extraer con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. Como la reacción estaba incompleta, el residuo se volvió a poner en solución en 10 mL de diclorometano a -78 °C, y 0,73 mL (0,73 mM) de una solución 1M de BBr₃ en diclorometano se agregaron por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a -78 °C, luego se hidrolizó con agua. Después de extraer dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se

secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa, eluyendo con una mezcla de H₂O/CH₃CN/TFU al 0,1%. Las fracciones que contenían el
 5 producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 85 mg de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-ilmetil]-2-hidroxibenzoico como un sólido blanco (rendimiento = 44%).
 10 F = 129 °C.

EJEMPLO 57

Metiléster de ácido 4-[1-(3-bromo-bencensulfonil)-5-trifluorometil-1H-indol-2-ilmetil]-benzoico

15 A una solución de 83 mg (0,25 mM) de Acido 4-(5-trifluorometil-1H-indol-2-ilmetil)-benzoico, obtenido en la preparación VII en 2 mL de DMF y se enfriaron 0 °C se agregaron 17 mg (0,71 mM) de hidruro de sodio (60% de dispersion en aceite). Después de agitar durante 5 minutos
 20 a 0 °C, se agregaron 140 mg (0,55 mM) de cloruro de 3-bromobencen-sulfonilo, por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C, luego se hidrolizó con 100 mL de una solución acuosa al 10% de NH₄Cl, luego se extrajo 3 veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases
 25 orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (90/10; v/v). Las fracciones que contenían el producto
 30 esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a

presión reducida, para obtener 110 mg de metiléster de ácido 4-[1-(3-bromo-bencensulfonil)-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-ilmetil]-benzoico como un sólido anaranjado (rendimiento = 80%).

5 ^1H NMR (DMSO_d₆, 300 MHz).

δ = 3,85 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

10

EJEMPLO 58

Metiléster de ácido 4-[1-(3-ciclopropil-bencensulfonil)-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-ilmetil]-benzoico

A una solución de 110 mg (0,20 mM) de metiléster de ácido
 15 4-[1-(3-bromo-bencensulfonil)-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-ilmetil]-benzoico, obtenido en el ejemplo 57, y 24 mg (0,28 mM) de ácido ciclopropil-borónico en 1,38 mL de toluene se agregaron 161 mg (0,76 mM) de fosfato de potasio tribásico, 5,58 mg (0,02 mM) de triciclohexil-
 20 fosfina, 2,24 mg (0,01 mM) de acetato de paladio y 0,06 mL de agua. La mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 100 °C en un equipo de microondas, luego se diluyó en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio
 25 y se evaporaron a presión reducida. Luego la reacción se reinició en las mismas condiciones que antes (la misma cantidad de reactivo). La mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 100 °C en un equipo de microondas, luego se diluyó en agua y se extrajo dos veces con acetato de
 30 etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre

sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (90/10; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 54 mg de metiléster de ácido 4-[1-(3-ciclopropil-benenesulfonil)-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-ilmetil]-benzoico como un sólido amarillo (rendimiento = 53%).

10 ^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 0,60 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,23 (d, 1H).

15

EJEMPLO 59

20 **Ácido 4-[1-(3-ciclopropil-bencensulfonil)-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-ilmetil]-benzoico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el éster del ejemplo 58, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento =79%).

25 F = 147 °C.

PREPARACIÓN XIX

Trifluorometansulfonato de 1,2-dimetil-3-(piperidin-1-sulfonil)-3*H*-imidazol-1-io

30 Se agregaron 133 μL (1,13 mM) de

///

trifluorometansulfonato de metilo a una solución de 0,25 g (1,07 mM) de 1-(2-metil-imidazol-1-sulfonil)-piperidina en 6 mL de diclorometano y se enfriaron a -5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C, luego se
5 concentró al vacío. Se obtuvieron 400 mg de 1,2-dimetil-3-(piperidin-1-sulfonil)-3*H*-imidazol-1-ilo como un polvo blanco (rendimiento = 96%).

F = 169 °C.

10 **PREPARACIÓN XX**

***N*-(4-cloro-2-yodofenil)-1-piperidinsulfonamida**

0,23 g (0,90 mM) de 4-cloro-2-yodoanilina y 0,380 g (0,97 mM) de trifluorometansulfonato de 1,2-dimetil-3-(piperidin-1-sulfonil)-3*H*-imidazol-1-ilo obtenido en la
15 preparación XIX, en solución en 3,5 mL de acetonitrilo, se calentaron durante 30 minutos a 150 °C en un equipo de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se
20 combinaron y lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo
25 (95/5; v/v). El residuo se purificó nuevamente mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con tolueno. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 130 mg de *N*-(4-cloro-2-yodofenil)-1-
30 piperidinsulfonamida como un aceite rosa (rendimiento =

35%).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz).

$\delta = 1,47$ (m, 6H), 3,13 (m, 4H), 7,45 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 9,13 (s, 1H).

5

EJEMPLO 60

Metiléster de ácido 4-[hidroxi[5-cloro-1-(1-piperidinilsulfonil)-1H-indol-2-il]metil]-benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 30, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XX, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido amarillo (rendimiento = 88%).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz).
 $\delta = 1,34$ (m, 6H), 3,11 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,28 (s amplio, 1H), 6,32 (s amplio, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,93 (d, 2H).

EJEMPLO 61

Metiléster de ácido 4-[[5-cloro-1-(1-piperidinilsulfonil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el compuesto de ejemplo 60, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 17%).

F = 133 °C.

PREPARACIÓN XXI

Ácido 3-(1-hidroxi-2-propinil)-benzoico

Bajo una atmósfera de argón, se agregaron 23 mL

(0,0115 mol) de bromuro de etinil-magnesio a una solución de 0,7 g (0,0043 mol) de metiléster de ácido 3-formil-benzoico en 25 mL de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se lavó 3 veces con acetato de etilo. La fase acuosa luego se acidificó con ácido clorhídrico 1N (HCl), luego se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas cloradas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. Se obtuvieron así 563 mg de ácido 3-(1-hidroxi-2-propinil)-benzoico como un sólido blanco (rendimiento = 69%).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 250 MHz).

δ = 3,53 (d, 1H), 5,45 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,69 (dt, 1H), 7,86 (dt, 1H), 8,07 (t, 1H), 12,98 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 62

Ácido 3-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il]-hidroximetil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 30, usando el ácido 3-(1-hidroxi-2-propinil)-benzoico obtenido en la preparación XXI y el compuesto obtenido en la preparación XIV, se obtuvo el producto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 65%).

F = 97 °C.

EJEMPLO 63

Ácido 3-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il] metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el compuesto de ejemplo 62, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido amarillo (rendimiento = 14%).

5 F = 170 °C.

EJEMPLO 64

Metiléster de ácido 6-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]hidroximetil]-3-piridincarboxílico

- 10 Bajo una atmósfera de argón, se agregaron 2,46 mL (3,93 mM) de una solución de n-butil-litio (c = 1,6 M en hexano) lentamente a una solución de 1g (2,62 mM) de 1-(3-terc-butil-bencensulfonil)-5-trifluorometil-1H-indol (preparación III), en 10 mL de tetrahidrofurano; se
- 15 enfriaron a -8 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 0 °C, luego se agregó por goteo a -70 °C a una solución de 433 mg (2,62 mM) de metil-6-formilnicotinato, en 20 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -70 °C, luego se diluyó con agua y
- 20 se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (90/10; v/v), después con una
- 25 mezcla de diclorometano/acetato de etilo (80/20; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 522 mg de metiléster de ácido 6-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-
- 30 indol-2-il]hidroximetil]nicotínico, como una pasta marrón

(rendimiento = 36%).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz).

δ = 1,22 (s, 9H), 3,90 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,98 (dd, 1H).

EJEMPLO 65

Metiléster de ácido 6-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il] metil]-3-piridincarboxílico

Se agregaron 27,87 μL (0,38 mM) de SOCl_2 a una solución de 140 mg (0,26 mM) del ácido obtenido en el ejemplo 64, en 1 mL de diclorometano y se enfriaron a 5 °C; luego la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La solución luego se enfrió a 5 °C, se diluyó con agua y el pH de esta solución se ajustó a 8, mediante el agregado de una solución acuosa saturada de hidrogen-carbonato de sodio (NaHCO_3). Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se captó en 1 mL de ácido acético y se agregaron 83,75 mg (1,28 mM) de zinc. La mezcla de reacción se agitó durante 7,5 h a temperatura ambiente, y durante 1,5 h a temperatura de reflujo. Después de la filtración para eliminar el zinc y evaporar los solventes, el residuo se captó en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una

mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (95/5; v/v) y las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 46 mg como una pasta anaranjada (rendimiento = 34%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 400 MHz).

δ = 1,18 (s, 9H), 3,88 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,63 (dm, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,72 (dm, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,95 (dd, 1H).

EJEMPLO 66

Ácido 6-[[1-[[3-(1,1-dimetilaled)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]hidroximetil]-3-

piridincarboxílico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el éster del ejemplo 65, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido anaranjado (rendimiento = 44%).

F = 200 °C.

PREPARACIÓN XXII

α -(4-bromo-2-fluorofenil)-1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-

metanol

Trabajando de un modo similar al ejemplo 64, comenzando por el compuesto elaborado en la preparación III y 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido beige (rendimiento = 39%).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz).

$\delta = 1,20$ (s, 9H), 6,52 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,74 (dm, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,26 (d, 1H).

PREPARACIÓN XXIII

2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol

10 Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el compuesto elaborado en la preparación XXII, se obtuvo el compuesto esperado como un aceite incoloro (rendimiento = 71%).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz).

15 $\delta = 1,19$ (s, 9H), 4,41 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,72 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 8,30 (d, 1H).

EJEMPLO 67

20 Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-3-fluorobenzoico

Una mezcla de 136 mg (0,24 mM) de 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol (preparación XXIII), 5,37 mg (0,02 mM) de acetato de paladio, 6,94 mg (0,02 mM) de tetrafluoroborato de triterbutilfosfonio, 94,75 mg (0,36 mM) de hexacarbonilo de molibdeno, 38,04 mg (0,36 mM) de carbonato de sodio en 1,63 mL de DME y 0,54 mL de agua se calentó durante 1 hora a 120 °C en un equipo de microondas. La mezcla de reacción se filtró sobre papel y

el filtrado se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa, eluyendo con una mezcla de H₂O/CH₃CN/TFU al 0,1%. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y
 5 concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 101 mg de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-il]metil]-3-fluorobenzoico como un sólido blanco (rendimiento = 79%).

10 F = 177 °C.

EJEMPLO 68

**Ácido 2-hidroxi-4-[[1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-
 15 (trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metil]-benzoico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 56, comenzando por el compuesto de ejemplo 3, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 22%).

20 F = 150 °C.

A continuación se presentan otros ejemplos de la preparación de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

PREPARACIÓN XXIV:

(2-Yodo-4-clorometil-fenil)-amida de ácido [4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-il]-sulfónico

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación X, comenzando por 2-yodo-4-cloro-fenilamina y
 30 cloruro de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-sulfonilo, se

obtuvo el producto esperado como un sólido blanco (rendimiento 74%).

F = 109-110 °C.

5 PREPARACIÓN XXV:

[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanol

Una mezcla de 18 g (37,25 mM) de 3-(1,1-dimetiletil)-N-[2-yodo-4-(trifluorometil)-fenil]-bencensulfonamida,
 10 2,64 mL (44,7 mM) de prop-2-in-1-ol, 0,52 g (0,74 mM) de cloruro de bis-trifenilfosfina-paladio (II), 0,35 g (1,86 mM) de yoduro de cobre, 100 mL de dietilamina y 100 mL de dimetilformamida se calentó durante una hora bajo reflujo. La mezcla de reacción se diluyó con acetato
 15 de etilo y se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa de NaCl saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, para obtener 14,7 g de [1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanol
 20 como un aceite marrón (rendimiento = 96%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆).

δ = 8,26 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,54 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,68 (t, 1H), 4,88 (d, 2H), 1,20 (s, 9H).

25

PREPARACIÓN XXVI:

[1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]-metanol

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la
 30 preparación XXV, comenzando por el compuesto obtenido de

acuerdo con la preparación X, se obtuvo el producto esperado, como un sólido beige (rendimiento 55%).

F = 112 °C.

5 **PREPARACIÓN XXVII:**

[1-[[4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-sulfonil]-5-trifluoro-metil-1H-indol-2-il]-metanol

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación XXV, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XII, se obtuvo el producto esperado como un sólido anaranjado (rendimiento 91%).

¹H NMR (300 MHz, DMSOd₆).

δ = 8,23 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,88 (d, 15 2H), 4,23 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,79 (s, 3H).

PREPARACIÓN XXVIII:

[5-cloro-1-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-sulfonil]-1H-indol-2-il]-metanol

20 Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación XXV, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XXIV, se obtuvo el producto esperado como un sólido anaranjado (rendimiento 86%).

¹H NMR (300 MHz, DMSOd₆).

25 δ = 7,99 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,60 (t, 1H), 4,83 (d, 2H), 4,27 (m, 4H).

PREPARACIÓN XXIX:

30 **2-bromometil-1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-**

trifluorometil-1H-indol

Se agregaron 3,65 mL (38,9 mM) de tribromuro de fósforo por goteo a una solución de 4 g (9,72 mM) de [1-
 5 [[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-
 indol-2-il]-metanol (preparación XXV), en 15 mL de
 diclorometano y se enfriaron a 0 °C. La mezcla de reacción
 se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se
 agregaron 20 mL de etanol lentamente y después la mezcla
 de reacción se vertió sobre hielo. Después de extraer dos
 10 veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se
 secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta secar, a
 presión reducida. El residuo se purificó mediante
 cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla
 de ciclohexano/acetato de etilo (95/5; v/v) y luego
 15 progresivamente, con una mezcla de ciclohexano/acetato de
 etilo (90/10; v/v). Las fracciones que contenían el
 producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar,
 a presión reducida, para obtener 4 g de 2-bromometil-1-
 [[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-
 20 indol, como un sólido blanco (rendimiento = 87%).

F = 80 °C.

PREPARACIÓN XXX:

2-(bromometil)-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-
 25 **(trifluorometil)-1H-indol**

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la
 preparación XXIX, comenzando por el compuesto obtenido de
 acuerdo con la preparación XXVI, se obtuvo el producto
 esperado como un sólido blanco (rendimiento 78%).

30 F = 100 °C.

122

PREPARACIÓN XXXI:

6[-[2-bromometil-5-trifluorometil-indol-1-il]-sulfonil]-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

- 5 Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación XXIX, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XXVII, se obtuvo el producto esperado, como un aceite anaranjado (rendimiento 58%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6)

- 10 δ = 8,21 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,80 (s, 3H).

PREPARACIÓN XXXII:

- 15 **2-bromometil-5-cloro-1-[[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-sulfonil]-1H-indol**

- Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación XXIX, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XXVIII, se obtuvo el producto
20 esperado como un sólido blanco (rendimiento 81%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6).

δ = 7,99 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,26 (m, 4H).

EJEMPLO 69

Ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-furan-2-carboxílico

- 78,9 mg (0,51 mM) de ácido 5-(dihidroxiboril)-2-furoico, 34,4 mg (0,04 mM) del complejo Pd(dppf)Cl $_2$,CH $_2$ Cl $_2$
30 y 165,8 mg (1,2 mM) de carbonato de potasio se agregaron

sucesivamente a una solución de 200 mg (0,42 mM) de 2-bromometil-1-(3-(1,1-dimetiletil)-bencensulfonil)-5-trifluorometil-1H-indol (preparación XXIX), en 4 mL de etanol y 1 mL de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se calentó durante 20 minutos por microondas a 120 °C, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y después con una solución acuosa de NaCl saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por LC-UV preparativa (Sunfire C18), eluyendo con una mezcla de H₂O/CH₃CN/TFU al 0,1%. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 15 mg de ácido 5-[1-(3-(1,1-dimetiletil)-bencensulfonil)-5-trifluorometil-1H-indol-2-ilmetil]-furan-2-carboxílico como un aceite anaranjado (rendimiento = 7%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆).

δ = 12,9 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,50 (t, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 1,18 (s, 9H).

EJEMPLO 70

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XXIX y ácido 4-(dihidroxiboril)-2-tiofen-carboxílico, se obtuvo el producto esperado, como un aceite anaranjado (rendimiento 30%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ = 13,10 (sl, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 1,17 (s, 9H).

5 **EJEMPLO 71**

Ácido 5-[[1-[[4-(1-metiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con la
10 preparación XXX y ácido 5-(dihidroxiboril)-2-tiofen-carboxílico, se obtuvo el producto esperado, como un sólido beige (rendimiento 6%).

F = 199-216 °C.

15 **EJEMPLO 72**

Ácido 4-[[1-[[4-(1-metiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con la
20 preparación XXX, y ácido 4-(dihidroxiboril)-2-tiofen-carboxílico, se obtuvo el producto esperado, como un sólido marrón (rendimiento 39%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6).

δ = 13,03 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75
25 (d, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,93 (m, 1H), 1,14 (d, 6H).

EJEMPLO 73

Ácido 5-[[1-[[4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-
30

tiofen-2-carboxílico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XXXI, y ácido 5-(dihidroxiboril)-2-tiofen-
5 carboxílico, se obtuvo el producto esperado, como un sólido beige (rendimiento 4%).

F = 120-144 °C.

EJEMPLO 74

10 **Ácido 4-[[1-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con la
15 preparación XXXI y ácido 4-(dihidroxiboril)-2-tiofen-carboxílico, se obtuvo el producto esperado, como un sólido marrón (rendimiento 15%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

20 δ = 13,10 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,77 (s, 3H).

EJEMPLO 75

25 **Ácido 5-[[1-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-furan-2-carboxílico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con la
30 preparación XXXI, y ácido 5-(dihidroxiboril)-2-furoico, se

obtuvo el producto esperado, como un sólido marrón (rendimiento 4%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6).

δ = 12,60 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,78 (s, 3H).

EJEMPLO 76

10 **Ácido 5-[[1-[[4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-furan-3-carboxílico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XXXI, y ácido 5-(dihidroxiboril)-3-furoico, se
15 obtuvo el producto esperado, como un sólido negro (rendimiento 6%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)

δ = 13,00 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,78 (s, 3H).

EJEMPLO 77

25 **Ácido 5-[[5-cloro-1-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XXXII, y ácido 5-(dihidroxiboril)-2-tiofen-carboxílico, se obtuvo el producto esperado como un sólido
30

blanco (rendimiento = 4%).

F = 196 °C.

EJEMPLO 78

5 **Ácido 4-[[5-cloro-1-[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il]-sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XXXII, y ácido 4-(dihidroxiboril)-2-tiofen-
10 carboxílico, se obtuvo el producto esperado, como un sólido marrón (rendimiento 24%).

¹H NMR (400 MHz, DMSOd₆)

δ = 13,01 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,33 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,48
15 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,26 (m, 4H).

EJEMPLO 79

20 **Ácido 5-[[5-cloro-1-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]-furan-2-carboxílico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XXXII, y ácido 5-(dihidroxiboril)-2-furoico, se obtuvo el producto esperado, como un sólido beige
25 (rendimiento 12%).

¹H NMR (400 MHz, DMSOd₆).

δ = 12,95 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,26 (m, 4H).

30

PREPARACIÓN XXXIII:**1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol**

Se agregaron 1,43 g (59,5 mM) de hidruro de sodio de a porciones a una solución de 7,9 g (39,6 mM) de 3-metil-5-trifluorometil-1H-indol en 79 mL de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C, luego se agregaron 10,15 g (43,63 mM) de cloruro de 3-(1,1-dimetiletil)bencensulfonilo lentamente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se hidrolizó con 500 mL de agua helada y 100 mL de ácido clorhídrico 1N y se filtró en un filtro Buchner. El sólido se lavó con agua, luego se secó, para obtener 14,9 g de 1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol como un sólido anaranjado (rendimiento = 95%).

F = 90-108 °C.

PREPARACIÓN XXXIV:**(1,1-Dimetiletil)éster de ácido [4-formil-1-metil-1H-pirrol-2-il]-carboxílico**

Una solución de 796 mg (5,20 mM) de ácido [4-formil-1-metil-1H-pirrol-2-il]-carboxílico en 20 mL de tolueno se calentó a reflujo y se agregaron 9,97 ml (41,58 mM) de di-terc-butil-acetal-N,N-dimetilformamida lentamente (la mezcla se torna homogénea a medida que avanza la adición). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura de reflujo, luego se hidrolizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Luego la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, luego de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio y

se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (95/5; v/v) después, progresivamente, hasta alcanzar ciclohexano/acetato de etilo 60/40, (v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 515 mg de (1,1-dimetiletil) éster de ácido 4-formil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico como un sólido beige (rendimiento = 47%).

F = 92 °C.

PREPARACIÓN XXXV:

1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación XXXIII, comenzando por 5-trifluorometil-1H-indol, se obtuvo el producto esperado, como un sólido amarillo claro (rendimiento cuantitativo).

F = 84-86 °C.

EJEMPLO 80

Metiléster de ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-hidroximetil]-tiofen-2-carboxílico

Bajo una atmósfera de argón, se agregaron 240 mg (4,5 mM) de una solución de n-butil-litio (c = 1,6 M en hexano) lentamente, a una solución de 1,12 g (3 mM) de 1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol (preparación XXXIII), en 12 mL de tetrahidrofurano y se enfriaron a 0 °C. La mezcla de

reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C, luego se agregaron por goteo a -78 °C a una solución de 433 mg (2,62 mM) de metiléster ácido 5-formil-tiofen-2-carboxílico en 12 mL de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -70 °C, luego se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (95/5; v/v), luego ciclohexano/acetato de etilo (90/10, v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 1020 mg de metiléster de ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-hidroximetil]-tiofen-2-carboxílico como un aceite anaranjado (rendimiento = 62%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆).

δ = 8,34 (d, 1H), 7,69 (m, 5H), 7,6 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,14 (s, 9H).

EJEMPLO 81

Etiléster de ácido 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-hidroximetil]-tiazol-4-carboxílico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 80, comenzando por el metiléster de ácido 2-formil-tiazol-4-carboxílico y el compuesto obtenido en la preparación

XXXIII, se obtuvo el producto esperado, como un aceite anaranjado (rendimiento 40%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6).

δ = 8,53 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,25 (s, 9H).

EJEMPLO 82

(1,1-dimetil-etil)éster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-hidroximetil]-1-metil-1H-pirrol-2-il-carboxílico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 80, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XXXIV y el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XXXV, se obtuvo el producto esperado, como un colourless oil (rendimiento 9%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)

δ = 8,23 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,46 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,15 (s, 9H).

EJEMPLO 83

Metiléster de ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico

Se agregaron 1,05 g (9,02 mM) de trietilsilano, 0,02 g de ácido trifluoroacético y 1,28 g (9,02 mM) de dietiléter- trifluoruro de boro por goteo, sucesivamente,

a una solución de 1,02 g (1,8 mM) de metiléster de ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-trifluoro-metil-1H-indol-2-il]-hidroximetil]-tiofen-2-carboxílico (ejemplo 80) en 10,2 mL de diclorometano. La
 5 reacción fue instantánea y la mezcla de reacción se evaporó, luego se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (95/5; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar,
 10 a presión reducida, para obtener 490 mg de metiléster de ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico como un aceite amarillo (rendimiento = 49%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6).

15 δ = 8,29 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,12 (s, 9H).

20

EJEMPLO 84

Etiléster de ácido 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]-sulfonil]-3-metil-5-trifluoro-metil-1H-indol-2-il]metil]-tiazol-4-carboxílico

25 Se agregaron 204 mg (1,72 mM) de SOCl_2 a una solución de 200 mg (0,34 mM) de etiléster de ácido 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-hidroximetil]-tiazol-4- carboxílico (ejemplo 81) en 2 mL de diclorometano y 12 mg de dimetilformamida
 30 (0,17 mM) se enfriaron a 5 °C; luego, la mezcla de

reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Como la reacción fue incompleta, se agregaron 204 mg (1,72 mM) de SOCl_2 dos veces a un intervalo de 24 horas. La solución luego se evaporó a presión reducida. El
 5 producto en bruto se suspendió en 10 mL de ácido clorhídrico y se agregaron 109,15 mg (1,67 mM) de zinc. La mezcla de reacción se agitó durante tres días a temperatura ambiente. Después de extraer tres veces con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se
 10 secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (90/10; v/v), luego con (80/20) y las fracciones que contenían el producto
 15 esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 58 mg de etiléster de ácido 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiazol-4-carboxílico, como un sólido incoloro (rendimiento = 31%).

20 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)
 δ = 8,35 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,28 (q, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,29 (t, 3H), 1,15 (s, 9H).

25 EJEMPLO 85

Ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico

Se agregaron 192 mg (8,01 mM) de hidróxido de litio a una solución de 490 mg (0,89 mM) de metiléster de ácido
 30 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-

trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico, preparado en el ejemplo 83, en 10 mL de tetrahidrofurano y 5 mL de agua. La mezcla se agitó durante 4 días a temperatura ambiente y luego se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1N. Después de extraer dos veces con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (80/20; v/v) después, progresivamente, hasta ciclohexano/acetato de etilo (50/50; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 250 mg de ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico como un sólido blanco (rendimiento = 52%).

F = 171 °C.

20 EJEMPLO 86

Ácido 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-3-metil-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-2-il]metil]-tiazol-4-carboxílico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 85, comenzando por el compuesto de ejemplo 84, se obtuvo el producto esperado como un sólido blanco (rendimiento 65%).

F = 60 °C.

EJEMPLO 87

30 **Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-**

trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-1-metil-pirrol-2-il-carboxílico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 83, comenzando por el compuesto de ejemplo 82, se obtuvo el
5 producto esperado, como un sólido beige (rendimiento 58%).

F = 160 °C.

PREPARACIÓN XXXVI:

[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-acetonitrilo
10

Se agregaron 35,34 mg (0,11 mM) de bromuro de tetrabutilamonio y 107 mg (1,64 mM) de cianuro de potasio a una solución de 520 mg (1,10 mM) de 2-bromometil-1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-
15 indol, obtenido de acuerdo con la preparación XXIX, en 4 mL de diclorometano y 1 mL de agua, y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se hidrolizó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo dos veces
20 con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. Como la reacción estaba incompleta, el residuo obtenido volvió a disolverse en 4 mL de diclorometano y 1 mL de agua, en presencia de 35,34 mg
25 (0,11 mM) de bromuro de tetrabutilamonio y 107 mg (1,64 mM) de cianuro de potasio durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de la hidrólisis con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y de extraer dos veces con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron
30 sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión

reducida, para obtener 420 mg de [1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-acetonitrilo como un aceite marrón (rendimiento 91%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6).

5 $\delta = 8,22$ (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 1,19 (s, 9H).

PREPARACIÓN XXXVII:

2-[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-tioacetamida

Se agregaron 0,75 mL (4 mM) de ditiofosfato de dietilo a una solución de 420 mg (1 mM) de [1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-acetonitrilo (preparación XXXVI) en 4 mL de tetrahidrofurano y 8 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche at 85 °C.

Como la reacción estaba incompleta, se agregaron 744 mg (3,9 mM) de ditiofosfato de dietilo; luego la mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación durante 7 horas a 85 °C. La mezcla de reacción se hidrolizó con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (90/10; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 320 mg de 2-[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-tioacetamida como un aceite

anaranjado (rendimiento = 71%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6).

δ = 9,70 (s amplio, 1H), 9,43 (s amplio, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 1,20 (s, 9H).

EJEMPLO 88

Etiléster de ácido 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiazol-4-carboxílico

Se agregaron 21,45 mg (0,11 mM) de bromopiruvato de etilo a una solución de 50 mg (0,11 mM) de 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-tioacetamida (preparación XXXVII) en 5 mL de etanol. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, luego el solvente se evaporó, para obtener 57 mg de etiléster de ácido 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiazol-4-carboxílico como un aceite amarillo (rendimiento = 94%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO).

8,42 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (m, 4H), 7,48 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,18 (s, 9H).

EJEMPLO 89

Ácido 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluoro-metil-1H-indol-2-il]metil]-tiazol-4-carboxílico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 85, comenzando por el compuesto de ejemplo 88, se obtuvo el

producto esperado, como un aceite marrón (rendimiento 33%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ = 12,95 (s amplio, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, 1H),
8,03 (s, 1H), 7,72 (m, 4H), 7,48 (t, 1H), 6,91 (s, 1H),
5 4,89 (d, 2H), 1,18 (s, 9H).

PREPARACIÓN XXXVIII:

Metiléster de ácido 5-(1-hidroxi-prop-2-inil)-tiofen-2-carboxílico

10 Se agregaron 40 mL de bromuro de etinilmagnesio por goteo, a una solución de 1,7 g (10 mM) de metiléster de ácido 5-formil-tiofen-2-carboxílico, en 17 mL de tetrahidrofurano se enfriaron a 0 °C, luego la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La solución se vertió en
15 100 mL de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron a presión reducida, para obtener 2 g de metiléster de ácido 5-(1-hidroxi-prop-2-inil)-tiofen-2-
20 carboxílico como un sólido marrón (rendimiento cuantitativo).

$F = 67^\circ\text{C}$.

EJEMPLO 90

25 Metiléster de ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil] sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-hidroximetil]-tiofen-2-carboxílico

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación XXV, comenzando por el compuesto obtenido de
30 acuerdo con la preparación XXXVIII y el compuesto obtenido

de acuerdo con la preparación XI, se obtuvo el producto esperado, como un orange paste (rendimiento 38%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)

$\delta = 8,25$ (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,17 (s, 9H).

EJEMPLO 91

10 **Ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]hidroximetil]-tiofen-2-carboxílico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 85, comenzando por el compuesto de ejemplo 90, se obtuvo el producto esperado, como un sólido marrón (rendimiento 66%).

F = 90 °C.

EJEMPLO 92

20 **Ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metil]-tiofen-2-carboxílico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 83, comenzando por el compuesto de ejemplo 91, se obtuvo el producto esperado como un sólido blanco (rendimiento 37%).

F = 110 °C.

25

EJEMPLO 93

Metiléster de ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-carbonil]-tiofen-2-carboxílico

30

Se agregaron 136,4 mg (0,36 mM) de dicromato de piridinio a una solución de 200,0 mg (0,36 mM) de ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-hidroximetil]-tiofen-2-carboxílico obtenido en el ejemplo 90 en 2,00 mL de diclorometano; luego la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre una membrana de nylon Whatman y el sólido se enjuagó con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo (90/10; v/v) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida. Se obtuvo metiléster de ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-carbonil]-tiofen-2-carboxílico como un sólido anaranjado (186,00 mg; rendimiento: 93%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6).

δ = 8,31 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,86 (m, 5H), 7,59 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,25 (s, 9H).

EJEMPLO 94

Ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-carbonil]-tiofen-2-carboxílico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 85, comenzando por el compuesto de ejemplo 93, se obtuvo el producto esperado como un sólido amarillo (rendimiento

41%).

F = 217 °C.

PREPARACIÓN XXXIX:

5 **Ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-prop-2-inil)-tiofen-2-carboxílico**

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación XXXVIII, comenzando por ácido 5-acetil-tiofen-2-carboxílico, se obtuvo el producto esperado, como un sólido beige (rendimiento 99%).

¹H NMR (300 MHz, DMSOd₆)

δ = 7,56 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 1,72 (s, 3H).

15 EJEMPLO 95

Ácido 5-[1-[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]-1-hidroxietil]-tiofen-2-carboxílico

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación XXV, comenzando por el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XXXIX y el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XI, se obtuvo el producto esperado como un sólido amarillo (rendimiento 95%).

F = 80 °C.

25

EJEMPLO 96

Ácido 5-[1-[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]-1-ethenil]-tiofen-2-carboxílico

30 Trabajando de un modo similar al ejemplo 83,

comenzando por el compuesto de ejemplo 95, se obtuvo el producto esperado como un sólido blanco (rendimiento 62%).

F = 195 °C.

5 EJEMPLO 97

Metiléster de ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]-2-metoxibenzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 1, comenzando por metiléster de ácido 4-(bromometil)-2-metoxibenzoico y el compuesto obtenido de acuerdo con la preparación V, se obtuvo el producto esperado como un aceite amarillo (rendimiento = 28%).

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

δ = 1,13 (d, 6H), 2,91 (sept, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 8,06 (d, 1H).

20 EJEMPLO 98

Ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]-2-metoxibenzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto de ejemplo 97, se obtuvo ácido 2-metoxi-4-(isopropil-fenilsulfonil)-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil] benzoico como un sólido amarillo (rendimiento = 99%).

F = 67 °C.

30 EJEMPLO 99

Ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]-2-hidroxibenzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 56, comenzando por el compuesto de ejemplo 98, se obtuvo el
5 producto deseado como un sólido gris (rendimiento = 90%).

F = 139 °C.

EJEMPLO 100

Metiléster de ácido 4-[1-[1[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]-1-hidroxietil]-benzoico
10

Trabajando de un modo similar al ejemplo 30, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XIV
15 y en la preparación XV, se obtuvo el compuesto esperado como una espuma blanca (rendimiento = 69%).

F = 163 °C.

EJEMPLO 101

Metiléster de ácido 4-[1-[1[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]-1-etenil]-benzoico
20

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el compuesto de ejemplo 100, se obtuvo el
25 producto esperado, como una pasta amarilla (rendimiento = 47%).

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

δ = 1,13 (d, 6H), 2,88 (sept, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,86
30 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,43

(dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,07 (d, 1H).

EJEMPLO 102

5 Ácido 4-[1-[1[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]-1-etenil]-benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto de ejemplo 101, se obtuvo el ácido deseado como un polvo beige (rendimiento = 34%).

10 F = 236 °C.

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación X, comenzando por la correspondiente anilina, se obtuvieron los compuestos de las preparaciones XL, XLI, XLII, XLIII, XLIV y XLV.

15

PREPARACIÓN XL

N-[2-yodo-4-(terc-butil)-fenil]-3-(1,1-dimetiletil) bencensulfonamida

Aspecto: aceite marrón.

20 Rendimiento: 93%

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 1,20 (s, 9H), 1,22 (s, 9H), 6,97 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,58 (dt, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 9,55 (s, 1H).

25

PREPARACIÓN XLI

N-[2-yodo-4-bromo-fenil]-3-(1,1-dimetiletil) bencensulfonamida

Aspecto: sólido negro.

30 Rendimiento: cuantitativo

F = 145 °C.

PREPARACIÓN XLII

5 **N-[2-yodo-4-(trifluorometil)-5-fluoro-fenil]-3-(1,1-dimetiletil)bencensulfonamida**

Aspecto: aceite amarillo.

Rendimiento: 92%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

10 δ = 1,24 (s, 9H), 7,19 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,64 (dd, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,11 (d, 1H).

PREPARACIÓN XLIII

N-[2-yodo-4-metil-fenil]-3-(1,1-dimetiletil)bencensulfonamida

15 Aspecto: pasta amarilla.

Rendimiento: cuantitativo.

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

20 δ = 1,24 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,64 (dd, 1H), 7,68 (td, 1H), 9,55 (s, 1H).

PREPARACIÓN XLIV

N-[2-yodo-3-cloro-4-cloro-fenil]-3-(1,1-dimetiletil)bencensulfonamida

25 Aspecto: sólido beige.

Rendimiento: 65%.

F = 148 °C.

PREPARACIÓN XLV

30 **N-[2-yodo-6-fluoro-fenil]-3-(1,1-dimetiletil)**

bencensulfonamida

Aspecto: sólido blanco.

Rendimiento: 69%.

F = 133 °C.

5

EJEMPLO 103

Metiléster de ácido 4-[(RS)-hidroxi[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(terc-butil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

10 Trabajando de un modo similar al ejemplo 30, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XL y ácido 4-(1-hidroxi-2-propinil)benzoico, se obtuvo el compuesto esperado como un aceite marrón (rendimiento = 40%).

15 ¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 1,15 (s, 9H), 1,26 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 6,34 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,65 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,93 (m, 3H).

20

EJEMPLO 104

Metiléster de ácido 4-[(RS)-hidroxi[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(bromo)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

25 Trabajando de un modo similar al ejemplo 30, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XLI, se obtuvo el compuesto esperado, como un sólido marrón (rendimiento = 77%).

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

30 δ = 1,19 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 6,48 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,66 (dt, 1H), 7,72 (dt,

1H), 7,79 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,98 (d, 1H).

EJEMPLO 105

5 **Metiléster de ácido 4-[(RS)-hidroxi[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro)-6-fluoro-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 30, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación
10 XLII, se obtuvo el compuesto esperado como un aceite amarillo (rendimiento = 80%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 1,21 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 6,47 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,77 (td, 2H), 7,94 (d,
15 3H), 8,08 (m, 2H).

EJEMPLO 106

Metiléster de ácido 4-[(RS)-hidroxi[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(metil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

20 Trabajando de un modo similar al ejemplo 30, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XLIII, se obtuvo el compuesto esperado como un aceite amarillo (rendimiento = 38%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

25 δ = 1,17 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,37 (s amplio, 1H), 6,45 (s amplio, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,61 (td, 1H), 7,67 (td, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,93 (d, 2H).

30 EJEMPLO 107

Metiléster de ácido 4-[(RS)-hidroxi[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-4-(cloro)-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 30, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XLIV, se obtuvo el compuesto esperado como un aceite amarillo (rendimiento = 85%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 1,20 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 6,48 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,66 (td, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,04 (d, 1H).

EJEMPLO 108

Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(terc-butil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el compuesto de ejemplo 103, se obtuvo el compuesto esperado como un aceite amarillo (rendimiento = 73%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 400 MHz).

δ = 1,13 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 3,84 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,57 (td, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,67 (td, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,96 (d, 1H).

EJEMPLO 109

Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(bromo)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31,

comenzando por el compuesto de ejemplo 104, se obtuvo el compuesto esperado como un aceite incoloro (rendimiento = 24%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

5 δ = 1,18 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,00 (d, 1H).

10 **EJEMPLO 110**

Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil) fenil]sulfonil]-5-(trifluoro)-6-fluoro-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el compuesto de ejemplo 105, se obtuvo el compuesto esperado como un aceite incoloro (rendimiento = 48%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 400 MHz).

20 δ = 1,20 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

EJEMPLO 111

25 **Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil) fenil]sulfonil]-5-(metil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el compuesto de ejemplo 106, se obtuvo el compuesto esperado como un aceite amarillo (rendimiento = 70%).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz).

$\delta = 1,16$ (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,54 (td, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,68 (td, 1H), 7,90 (m, 3H).

EJEMPLO 112

Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-4-(cloro)-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el compuesto de ejemplo 107, se obtuvo el compuesto esperado como un aceite incoloro (rendimiento = 65%).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz)

$\delta = 1,19$ (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,59 (td, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,06 (d, 1H).

EJEMPLO 113

Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-7-fluoro-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 30, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XLV, se obtuvo metiléster de ácido 4-[(RS)-hidroxi[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-6-(fluoro)-1H-indol-2-il]metil]benzoico, y se usó sin más purificación en la siguiente reacción.

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, se obtuvo el compuesto esperado como un aceite blanco

(rendimiento = 47%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 400 MHz).

δ = 1,17 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,61 (s
amplio, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,35 (d, 1H),
5 7,41 (d, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,62 (s, 1H),
7,70 (dt, 1H), 7,92 (d, 2H).

EJEMPLO 114

**Ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro-
10 metil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2,
comenzando por el compuesto de ejemplo 108, se obtuvo el
producto esperado como un sólido blanco (rendimiento =
82%).

15 F = 180 °C.

EJEMPLO 115

**Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1-
metiletil)fenil]sulfonil]-5-(pirrolidin)-1H-indol-2-
20 il]metil]benzoico**

Se agregaron 204,22 mg (0,96 mM) de fosfato de
potasio tribásico, 14,36 mg (0,05 mM) de 2-(di-terc-
butilfosfino)bifenilo y 44,05 mg (0,05 mM) de Pd $_2$ (dba) $_3$ a
una solución de 260 mg (0,48 mM) de metiléster de ácido 4-
25 [[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(bromo)-1H-
indol-2-il]metil]benzoico del ejemplo 109 y 200 mL
(2,41 mM) de pirrolidona, en 10 mL de toluene. La mezcla
de reacción se calentó durante 1 hora a 100 °C, en un
equipo de microondas, luego se diluyó en 50 mL de HCl (1N)
30 y se extrajo dos veces con 100 mL de acetato de etilo. Las

capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (95/5; v/v), luego con (80/20; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 40 mg de metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(pirrolidin)-1H-indol-2-il]metil]benzoico como una pasta incolora (rendimiento = 15%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 1,17 (s, 9H), 1,93 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,90 (d, 2H).

EJEMPLO 116

Ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(pirrolidin)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto de ejemplo 115, se obtuvo el producto esperado, como un polvo beige (rendimiento = 34%).

F = 90 °C.

EJEMPLO 117

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro)-6-fluoro-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto de ejemplo 110, se obtuvo el

producto esperado, como un polvo blanco (rendimiento = 34%).

F = 175 °C.

5 **EJEMPLO 118**

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(metil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto de ejemplo 111, se obtuvo el
10 producto esperado, como un polvo beige (rendimiento = 24%).

F = 161 °C.

EJEMPLO 119

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-4-(cloro)-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

15 Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto de ejemplo 112, se obtuvo el producto esperado, como un polvo blanco (rendimiento = 61%).

F = 216 °C.

20 Trabajando de un modo similar al ejemplo 12, comenzando por el correspondiente derivado de cloruro de sulfonilo y de acuerdo con la preparación VII, los compuestos en los siguientes ejemplos se obtuvieron.

25 **EJEMPLO 120**

Ácido 4-[[1-[(6-metoxi-3-piridinil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento = 13%

30 ¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

$\delta = 3,88$ (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,66 (d, 1H).

5 **EJEMPLO 121**

Ácido 4-[[1-[4-cloro-3-metil-fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 22%.

10 ^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

$\delta = 2,25$ (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,24 (d, 1H).

15 **EJEMPLO 122**

Ácido 4-[[1-[benzofuran-2-sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 10%.

20 ^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

$\delta = 4,56$ (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,72 (t, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,23 (d, 1H).

25 **EJEMPLO 123**

Ácido 4-[[1-[4-propoxi-fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 27%.

30 ^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 0,93 (t, 3H), 1,68 (sept, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,76 (s amplio, 1H).

5 **EJEMPLO 124**

Ácido 4-[[1-[3-cloro-4-difluorometoxi-fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 10%.

10 ^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 4,54 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 12,82 (s amplio, 1H).

15

EJEMPLO 125

Ácido 4-[[1-[4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazine-6-sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

20 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 23%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 3,19 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,40 (dd, 1H), 7,65 (dd, 25 1H), 7,85 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,31 (d, 1H).

EJEMPLO 126

Ácido 4-[[1-[3-difluorometilsulfanil-fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

30 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 14%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 250 MHz).

δ = 4,51 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,87 (m, 5H), 7,65 (dd, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

EJEMPLO 127

Ácido 4-[[1-[4-isobutoxi-fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

10 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 32%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 250 MHz).

δ = 0,93 (d, 6H), 1,97 (m, 1H), 3,77 (d, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,87 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 128

Ácido 4-[[1-[4-(3-metil-butil)-fenilsulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

20 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 33%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 250 MHz).

δ = 0,86 (d, 6H), 1,41 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,75 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 129

30 **Ácido 4-[[1-[4-(morfoline-4-carbonil)bencensulfonil]-5-**

(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 9%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

- 5 $\delta = 3,41$ (m, 8H), 4,53 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,87 (m, 4H), 7,98 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 12,87 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 130

- 10 **Ácido 4-[[1-[(6-fenoxi-3-piridinil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 16%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 500 MHz).

- 15 $\delta = 4,53$ (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,43 (td, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 12,93 (s amplio, 1H).

- 20 **EJEMPLO 131**

Ácido 4-[[1-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 21%.

- 25 ^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

$\delta = 2,16$ (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,91 (m, 4H), 7,98 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

- 30 **EJEMPLO 132**

Ácido 4-[[1-[(3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

5 Rendimiento: 19%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 1,24 (s, 6H), 1,71 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,97 (s, 10 1H), 8,24 (d, 1H), 12,63 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 133

Ácido 4-[[1-[4-etil-fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

15 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 21%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 1,12 (t, 3H), 2,62 (q, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,73 (d, 20 2H), 7,86 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,65 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 134

Ácido 4-[[1-[4-metilfenil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 20%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 2,32 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,33 (dd, 4H), 7,62 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,94 30

(s, 1H), 8,23 (d, 1H), 12,60 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 135

Ácido 4-[[1-[[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 20%.

^1H NMR (DMSO $_d$, 250 MHz).

δ = 3,60 (m, 8H), 4,53 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 12,82 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 136

Ácido 4-[[1-[4-cloro-fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 22%.

^1H NMR (DMSO $_d$, 250 MHz).

δ = 4,50 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 12,86 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 137

Ácido 4-[[1-[4-fluoro-fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 8%.

^1H NMR (DMSO $_d$, 250 MHz).

δ = 4,51 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,35 (dd, 4H), 7,64 (dd, 1H), 7,90 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 12,91 (s amplio, 1H).

5 **EJEMPLO 138**

Ácido 4-[[1-[4-metoxi-fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 16%.

10 ^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 3,79 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 12,94 (s amplio, 1H).

15 **EJEMPLO 139**

Ácido 4-[[1-[4-propil-fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 37%.

20 ^1H NMR (DMSO d_6 , 500 MHz).

δ = 0,83 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

25

EJEMPLO 140

Ácido 4-[[1-[4-pentil-bencensulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

30 Rendimiento: 23%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz).

$\delta = 0,82$ (t, 3H), 1,19 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

EJEMPLO 141

Ácido 4-[[1-[(3-metilfenil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 31%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz).

$\delta = 2,26$ (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,50 (dd, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,23 (d, 1H).

EJEMPLO 142

Ácido 4-[[1-[4-trifluorometoxi-fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 21%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz).

$\delta = 4,51$ (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,25 (d, 1H).

EJEMPLO 143

Ácido 4-[[1-[3-cloro-fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil] benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 20%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz).

$\delta = 4,54$ (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

EJEMPLO 144

10 **Ácido 4-[[1-[4-fenoxi-fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil] benzoico**

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 14%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz).

15 $\delta = 4,50$ (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

EJEMPLO 145

20 **Ácido 4-[[1-[3-trifluorometoxi-fenilsulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 22%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz).

25 $\delta = 4,53$ (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,68 (m, 4H), 7,87 (d, 3H), 7,99 (s, 1H), 8,25 (d, 1H).

30 EJEMPLO 146

Ácido 4-[[1-[4'-cloro-bifenil-3-sulfonil]-5-(trifluorometil) -1H-indol-2-il] metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 10%.

5 ^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 4,56 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,65 (dd, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,98 (m, 3H), 8,28 (d, 1H).

10 **EJEMPLO 147**

Ácido 4-[[1-[4-cloro-3-difluorometoxi-fenilsulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 9%.

15 ^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 4,50 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 12,88 (s amplio, 1H).

20 **PREPARACIÓN XLVI**

Metiléster de ácido 4-[[3-fluoro-5-trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Se agregaron 1,28 g (3,60 mM) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicciclo[2,2,2]octan-bis(tetrafluoro-
 25 borato), a 0 °C, a una solución de 1 g (3 mM) del éster obtenido de acuerdo con la preparación VII, en 50 mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, luego se diluyó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con
 30 una solución de HCl (1N), luego con NaCl. Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (85/15; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 310 mg de el producto deseado como un polvo anaranjado (rendimiento = 29%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 3,83 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 11,45 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 148

Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)

fenil]sulfonil]-3-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-benzoico

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación I, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XLVI y cloruro de 3-terc-butil-fenilsulfonilo, se obtuvo el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 72%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 400 MHz).

δ = 1,18 (s, 9H), 3,84 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,38 (d, 1H).

EJEMPLO 149

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto de ejemplo 148, se obtuvo el producto esperado, como yellow crystals (rendimiento = 36%).

5 F = 158 °C.

Trabajando de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 12, comenzando por preparación VIII y del correspondiente derivado sulfonilado, se prepararon los siguientes ejemplos.

10

EJEMPLO 150

Ácido 4-[[1-[3-cloro-4-fluoro-fenilsulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil] benzoico

Aspecto: pasta beige.

15 Rendimiento: 7%.

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

δ = 4,49 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,05(d, 1H), 12,65 (s amplio, 1H).

20

EJEMPLO 151

Ácido 4-[[1-[bifenil-4-sulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

25 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 7%.

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

δ = 4,51 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 7,35 (d, 3H), 7,47 (m, 3H), 7,63 (dd, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,05(d, 1H), 12,84 (s amplio, 1H).

30

166

EJEMPLO 152

Ácido 4-[[1-[4-propil-fenilsulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil] benzoico

5 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 26%.

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

 δ = 0,83 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,33 (dd, 5H), 7,60 (dd, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,85 (s amplio, 1H).

10

EJEMPLO 153

Ácido 4-[[1-[3-fluoro-4-fluoro-fenilsulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

15 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 10%.

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

 δ = 4,49 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,59 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 12,89 (s amplio, 1H).

20

EJEMPLO 154

Ácido 4-[[1-[3-fluoro-fenilsulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil] benzoico

25 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 18%.

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

 δ = 4,49 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,58 (m, 5H), 7,88 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,80 (s amplio, 1H).

30

167

EJEMPLO 155

Ácido 4-[[1-[4-terc-butil-fenilsulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil] benzoico

Aspecto: pasta beige.

5 Rendimiento: 21%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 1,22 (s, 9H), 4,47 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,85 (d, 2H), 8,06 (d, 1H), 12,89 (s amplio, 1H).

10

EJEMPLO 156

Ácido 4-[[1-[4-trifluorometoxi-fenilsulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il] metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

15 Rendimiento: 10%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 4,47 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 12,58 (s amplio, 1H).

20

EJEMPLO 157

Ácido 4-[[1-[2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-sulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il] metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

25 Rendimiento: 23%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 4,25 (m, 4H), 4,45 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,88 (s amplio, 1H).

30

EJEMPLO 158

Ácido 4-[[1-[4-trifluoro-fenilsulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil] benzoico

Aspecto: pasta beige.

5 Rendimiento: 11%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 4,48 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 12,87 (s amplio, 1H).

10 **EJEMPLO 159**

Ácido 4-[[1-[4-etil-fenilsulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 24%.

15 ^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 1,12 (t, 3H), 2,62 (q, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,60 (dd, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,89 (s amplio, 1H).

20 **EJEMPLO 160**

Ácido 4-[[1-[4-cloro-fenilsulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil] benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 19%.

25 ^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 4,46 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,59 (m, 3H), 7,80 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 12,89 (s amplio, 1H).

30 **EJEMPLO 161**

Ácido 4-[[5-cloro-1-[(3-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 24%.

5 ^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 2,26 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,01 (d, 1H).

10 **EJEMPLO 162**

Ácido 4-[[1-[4-isopropoxi-fenilsulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil] benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 6%.

15 ^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 1,22 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,89 (s amplio, 1H).

20

EJEMPLO 163

Ácido 4-[[5-cloro-1-(2-naftalenilsulfonil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

25 Rendimiento: 9%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 4,56 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,85 (d, 2H), 8,01 (t, 2H), 8,13 (t, 2H), 8,61 (d, 1H), 12,86 (s amplio, 1H).

30

170

EJEMPLO 164

Ácido 4-[[1-[3-cloro-fenilsulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil] benzoico

5 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 16%

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

 δ = 4,49 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,35
 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,75
10 (m, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,87 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 165

Ácido 4-[[1-[4-metoxi-fenilsulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil] benzoico

15 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 25%

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

 δ = 3,79 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,01 (d,
 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,74 (d,
20 2H), 7,89 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,89 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 166

Ácido 4-[[1-[3-metoxi-fenilsulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil] benzoico

25 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 27%

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

 δ = 3,74 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,14 (t,
 1H), 7,24 (ddd, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,45 (t, 1H), 7,61 (d,
30 1H), 7,87 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,89 (s amplio, 1H).

171

EJEMPLO 167

Ácido 4-[[1-[4-fluoro-fenilsulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil] benzoico

5 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 19%.

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

δ = 4,47 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,87 (m, 5H), 7,61 (d, 1H), 7,90 (m, 4H), 8,03 (d, 1H), 12,89 (s amplio, 1H).

10

EJEMPLO 168

Ácido 4-[[5-cloro-1-[[4-(1,1-dimetilpropil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

15 Rendimiento: 19%.

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

δ = 0,53 (t, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,56 (q, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,05 (d, 20 1H), 12,87 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 169

Ácido 4-[[5-cloro-1-[(6-metoxi-3-piridinil)sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]benzoico

25 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 19%.

¹H NMR (DMSOd₆, 500 MHz).

δ = 3,88 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 12,90 (s 30 2H).

amplio, 1H).

EJEMPLO 170

5 **Ácido 4-[[1-[4-pentil-fenilsulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 10%

¹H NMR (DMSOd₆, 500 MHz).

10 δ = 0,82 (t, 3H), 1,23 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,59 (dd, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,89 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 171

15 **Ácido 4-[[5-cloro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 10%.

¹H NMR (DMSOd₆, 250 MHz).

20 δ = 2,32 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,58 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 12,91 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 172

25 **Ácido 4-[[1-[3'-fluoro-bifenil-4-sulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil] benzoico**

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 23%.

¹H NMR (DMSOd₆, 500 MHz).

30 δ = 4,51 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (m,

3H), 7,54 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,86 (m, 6H), 8,09 (d, 1H), 12,90 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 173

5 **Ácido 4-[[5-cloro-1-[(3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-7-il)sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]-benzoico**

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 17%.

¹H NMR (DMSOd₆, 500 MHz).

10 δ = 1,24 (s, 6H), 1,71 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 12,90 (s amplio, 1H).

15

EJEMPLO 174

Ácido 4-[[1-(1,3-benzodioxol-5-il)sulfonil]-5-cloro-1H-indol-2-il]metil]benzoico

20 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 30%.

¹H NMR (DMSOd₆, 500 MHz).

25 δ = 4,48 (s, 2H), 6,13 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 12,88 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 175

30 **Ácido 4-[[5-cloro-1-[(6-fenoxi-3-piridinil)sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 6%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz).

$\delta = 4,49$ (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,16
5 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,44
(td, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,15
(dd, 1H), 8,64 (d, 1H), 12,90 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 176

10 **Ácido 4-[[5-cloro-1-(etilsulfonil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 24%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz).

15 $\delta = 1,04$ (t, 3H), 3,47 (q, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,34 (s,
2H), 7,32 (dd, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,87 (d,
1H), 7,92 (d, 2H), 12,92 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 177

20 **Ácido 4-[[1-[benzofuran-2-sulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 6%.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 250 MHz).

25 $\delta = 4,52$ (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,39
(dd, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,74
(td, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 12,86
(s amplio, 1H).

30 **EJEMPLO 178**

126

Ácido 4-[[5-cloro-1-[(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]metil]benzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento: 25%.

5 ^1H NMR (DMSO d_6 , 500 MHz).

δ = 2,10 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 12,88 (s amplio, 1H).

10

EJEMPLO 179

Ácido 4-[[1-[4'-fluoro-bifenil-4-sulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil] benzoico

Aspecto: pasta beige.

15 Rendimiento: 9%

^1H NMR (DMSO d_6 , 250 MHz).

δ = 4,50 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,61 (d, 1H), 7,80 (m, 8H), 8,09 (d, 1H), 12,91 (s amplio, 1H).

20 **PREPARACIÓN XLVII**

N-[2-yodo-4-cloro-fenil]-metanesulfonamida

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación IX, comenzando por 2-yodo-4-cloroanilina y cloruro de metansulfonilo, se obtuvo el producto esperado
25 en forma de un aceite amarillo (rendimiento cuantitativo).

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 3,06 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 9,34 (s, 1H).

30 **EJEMPLO 180**

126

Metiléster de ácido 4-[[5-cloro-1-(metilsulfonil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 48, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XLVII, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 48%).

F = 143 °C

EJEMPLO 181

10 **Ácido 4-[[5-cloro-1-(metilsulfonil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el éster del ejemplo 180, se obtuvo el compuesto esperado as un polvo blanco (rendimiento = 88%).

15 F = 244 °C.

PREPARACIÓN XLVIII

Cloruro 3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfónico

Se agregaron 5,48 mL (102,56 mM) de ácido sulfúrico en solución, en 48 mL de éter de etilo, por goteo a 0 °C a una solución de 3,80 g (25,64 mM) de 3-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano en 8 mL de etilo éter. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego a temperatura de reflujo durante 20 horas y se evaporó al vacío.

La mezcla de reacción luego se diluyó en 250 mL de diclorometano y se trató con 15,27 mL (177,86 mM) de cloruro de oxalilo y 1,28 mL de dimetil-formamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se evaporó a presión reducida y el residuo

obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con ciclohexano y luego con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (95/5; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y
 5 concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 720 mg de cloruro 3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfónico como un aceite amarillo (rendimiento = 11%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 1,29 (s, 6H), 4,22 (s, 2H), 6,67 (dd, 1H), 7,37
 10 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H).

PREPARACIÓN XLIX

***N*-(2-yodo-4-trifluorometil-fenil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonamida**

15 Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación X, comenzando por 4-trifluorometil-2-yodo-anilina y cloruro de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonilo (obtenido en la preparación XLVIII) se obtuvo el compuesto esperado como un aceite amarillo (rendimiento =
 20 63%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 1,25 (s, 6H), 4,33 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,74 (s, 1H).

25

EJEMPLO 182

Metiléster de ácido 4-[[[1-[3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

30 Trabajando de un modo similar al ejemplo 48,

comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XLIX, se obtuvo el compuesto esperado, como un polvo blanco (rendimiento = 50%).

F = 160 °C

5

EJEMPLO 183

Ácido 4-[[[1-[3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Utilizando las mismas condiciones que en el Ejemplo 2, comenzando por el éster del ejemplo 182, se obtuvo el compuesto esperado, como cristales blancos (rendimiento = 99%).

F = 190 °C.

EJEMPLO 184

Metiléster de ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]hidroximetil]-benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 64, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XXXIII y 3-carbometoxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto esperado como una pasta incolora (rendimiento = 37%).

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 1,14 (s, 9H), 2,03 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,51 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,21-8,37 (m, 11H).

EJEMPLO 185

Metiléster de ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por ejemplo 184, se obtuvo el compuesto esperado como una pasta amarilla (rendimiento = 25%).

5 ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz).

δ = 1,12 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,56 (t, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,78 (td, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,31 (d, 1H).

10

EJEMPLO 186

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el éster del ejemplo 185, se obtuvo el compuesto esperado como un polvo blanco (rendimiento = 75%).

F = 194 °C.

EJEMPLO 187

Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]hidroximetil]-benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 64, comenzando por el compuesto del compuesto obtenido en la preparación XXXIII y 4-formilbenzoato de metilo, se obtuvo el producto esperado, como un polvo amarillo (rendimiento 51%).

F = 65 °C

30

EJEMPLO 188

Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-benzoico

5 Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el compuesto de ejemplo 187, se obtuvo el producto esperado, como una resina amarilla (rendimiento 87%).

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

10 δ = 1,12 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,30 (d, 1H).

15 **EJEMPLO 189**

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el éster del ejemplo 188, se obtuvo el
20 producto esperado, como un polvo blanco (rendimiento 91%).

F = 90 °C.

EJEMPLO 190

Metiléster de ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metil]-tiofen-2-carboxílico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 185, comenzando por el compuesto obtenido en ejemplo 90, se obtuvo el producto esperado como un aceite amarillo
30 (rendimiento 93%).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz).

δ = 1,16 (s, 9H), 3,78 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,66 (m, 4H), 7,71 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

5

EJEMPLO 191

Metiléster de ácido 4-{[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-hidroximetil}-1-metil-1H-pirrol-2-il-carboxílico

10 Trabajando de un modo similar al ejemplo 64, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación III y 4-formil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato, se obtuvo el producto esperado como un aceite amarillo (rendimiento 5%).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz).

15 δ = 1,15 (s, 9H), 3,69 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,00 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,23 (d, 1H).

20 **EJEMPLO 192**

Metiléster de ácido 4-{[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metil}-1-metil-1H-pirrol-2-il-carboxílico

25 Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el éster del ejemplo 191, se obtuvo el producto esperado, como una resina marrón (rendimiento 17%).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz).

30 δ = 1,16 (s, 9H), 3,70 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,19 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,48 (t,

1H), 7,61 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,25 (d, 1H).

PREPARACIÓN L

5 1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol

Trabajando de un modo similar al que se aplicó con la preparación I, comenzando por 1H-indol y cloruro de 3-(1,1-dimetiletil)-fenilsulfonilo, se obtuvo el producto esperado, como un aceite marrón (rendimiento = 99%).

10 ¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 1,22 (s, 9H), 6,84 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,97 (d, 1H).

15 EJEMPLO 193

Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il]hidroximetil]-benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 64, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación L y 4-formilbenzoato de metilo, se obtuvo el producto esperado como un aceite amarillo (rendimiento 34%).

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

25 δ = 1,17 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 6,41 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,32 (td, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,67 (td, 2H), 7,81 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,02 (d, 1H).

EJEMPLO 194

30 **Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-**

dimetiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]-benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el compuesto obtenido en Ejemplo 193, se obtuvo el producto esperado como un aceite amarillo
5 (rendimiento 81%).

^1H NMR (DMSO d_6 , 400 MHz).

δ = 1,15 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,47 (d, 1H), 7,23 (td, 1H), 7,32 (td, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,57 (dt, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,05 (d, 1H).
10

EJEMPLO 195**Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il]metil]-benzoico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el éster del ejemplo 194, se obtuvo el producto esperado, como un polvo blanco (rendimiento 100%).
15

F = 175 °C

20 PREPARACIÓN LI**(4-bromo-2-fluoro-5-metil-fenil)-1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-metanol**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 64, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación III y 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzaldehído, se obtuvo el compuesto esperado como una espuma anaranjada (rendimiento = 65%).
25

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 1,19 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 6,48 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,54 (d, 30

1H), 7,66 (td, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

PREPARACIÓN LII

5 **2-[(4-bromo-2-fluoro-5-metil-bencil)-1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación LI, se obtuvo el compuesto esperado como un aceite incoloro
10 (rendimiento = 50%).

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 1,19 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,30 (d,
15 1H).

EJEMPLO 196

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-5-fluoro-2-metil-
20 **benzoico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 67, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación LII, se obtuvo el compuesto esperado como un sólido blanco (rendimiento = 44%).

25 F = 195 °C.

PREPARACIÓN LIII

(4-bromo-2-metil-fenil)-1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-metanol

30 Trabajando de un modo similar al ejemplo 64,

comenzando por el compuesto obtenido en la preparación III y 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzaldehído, se obtuvo el compuesto esperado como un polvo blanco (rendimiento = 32%).

5 ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz).

δ = 1,20 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 6,30 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,68 (td, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,94 (t, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

10

PREPARACIÓN LIV

2-[(4-bromo-2-metil-bencil)-1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol

Trabajando de un modo similar al ejemplo 31, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación LIII, se obtuvo el compuesto esperado como una resina incolora (rendimiento = 69%).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz).

20 δ = 1,19 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,78 (td, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,33 (d, 1H).

EJEMPLO 197

25 **Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-3-metil-benzoico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 67, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación LIV, se obtuvo el compuesto esperado como un polvo blanco (rendimiento = 31%).

30

196

F = 135 °C.

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XXIX y el derivado borónico apropiado, se obtuvieron los
5 compuestos de los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 198

4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-bencensulfonamida

10 Aspecto: aceite marrón.

Rendimiento = 10%.

¹H NMR (DMSOd₆, 400 MHz).

δ = 1,18 (s, 9H), 4,52 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).
15

EJEMPLO 199

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-4-fluorobenzoico
20

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento = 27%.

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 1,19 (s, 9H), 4,50 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,94 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 13,01 (s amplio, 1H).
25

EJEMPLO 200

30 **Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-**

trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-5-fluorobenzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento = 23%

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

- 5 δ = 1,16 (s, 9H), 4,54 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,36 (dt, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 13,18 (s amplio, 1H).

10 **EJEMPLO 201****Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-5-fluorobenzoico**

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento = 20%.

- 15 ^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 1,17 (s, 9H), 4,47 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,67 (m, 5H), 7,95 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 13,21 (s amplio, 1H).

20 **EJEMPLO 202****Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-6-metoxibenzoico**

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento = 30%.

- 25 ^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 1,17 (s, 9H), 3,81 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 12,54 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 203

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-4-cloro-6-fluorobenzoico

5 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento = 9%

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 1,19 (s, 9H), 4,50 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,79 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,33 (d, 10 1H), 13,43 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 204

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-5-piridin-carboxílico

15 Aspecto: aceite marrón.

Rendimiento = 17%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 400 MHz).

δ = 1,16 (s, 9H), 4,57 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,65 (t, 3H), 7,71 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,06 (t, 20 1H), 8,27 (d, 1H), 8,73 (dd, 1H), 8,95 (dd, 1H), 13,47 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 205

25 **Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-3-clorobenzoico**

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento = 34%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 1,20 (s, 9H), 4,54 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 7,42 (d, 30 1H), 7,54 (t, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,86 (dd,

1H), 7,94 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 13,30 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 206

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-2-clorobenzoico

Aspecto: aceite anaranjado.

Rendimiento = 4%.

¹H NMR (DMSOd₆, 400 MHz).

δ = 1,17 (s, 9H), 4,49 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,72 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

EJEMPLO 207

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-2-metoxibenzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento = 30%.

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 1,20 (s, 9H), 3,53 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 12,95 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 208

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-4-metoxibenzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento = 28%

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 1,21 (s, 9H), 3,79 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,24 (s,

1H), 7,15 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,76 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 12,60 (s amplio, 1H).

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XXX y el derivado borónico apropiado, se obtuvieron los compuestos en los siguientes ejemplos 209 y 210.

EJEMPLO 209

Ácido 4-[[1-[[4-(1-metiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-2-clorobenzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento = 24%.

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 1,14 (d, 6H), 2,91 (sept, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 13,31 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 210

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-6-fluorobenzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento = 37%.

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 1,14 (d, 6H), 2,92 (sept, 1H), 4,48 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 13,20 (s amplio, 1H).

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación

XXXI, y el derivado borónico apropiado, se obtuvieron los compuestos de los siguientes ejemplos 211 y 212.

EJEMPLO 211

5 **Ácido 4-[[1-[[4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-2-clorobenzoico**

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento = 37%

10 ^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 2,75 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 13,27 (s amplio, 1H).

15

EJEMPLO 212

Ácido 3-[[1-[[4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-6-fluorobenzoico

20 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento = 22%.

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

25 δ = 2,75 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,49 (td, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 13,20 (s amplio, 1H).

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XXXII y el derivado borónico apropiado, se obtuvieron los compuestos en los siguientes ejemplos 213 y 214.

30

EJEMPLO 213

Ácido 3-[[1-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)sulfonil]-5-cloro-1H-indol-2-il]metil]-5-piridin-carboxílico

5 Aspecto: pasta beige.

Rendimiento = 19%.

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 4,24 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,35 (dd, 10 1H), 7,63 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 13,38 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 214

Ácido 3-[[1-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)sulfonil]-15 5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-4-fluorobenzoico

Aspecto: pasta beige.

Rendimiento = 39%.

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 4,23 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,47 (s, 20 1H), 6,94 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 13,20 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 215

25 **Metiléster de ácido 4-[(RS)-hidroxi[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 30, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XI 30 y ácido 4-(1-hidroxi-2-propinil)benzoico, se obtuvo el

producto deseado como un polvo anaranjado (rendimiento = 89%).

F = 60 °C.

5 **EJEMPLO 216**

Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]fluorometil]benzoico

Una solución de 1 g (1,83 mM) de metiléster de ácido
 10 4-[(*RS*)-hidroxi[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metil]benzoico (ejemplo 215), en solución, en 16 mL de diclorometano, se agregó por goteo a -78 °C a una solución de 0,3 g (1,83 mM) de trifluoruro de dietilaminosulfuro, en 3 mL de
 15 diclorometano y se enfrió a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de diclorometano. La capa orgánica se lavó con 50 mL de Na₂CO₃, luego dos veces con 50 mL de
 20 agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (90/10; v/v). Las fracciones que contenían el
 25 producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener 858 mg del éster deseado, como un polvo anaranjado (rendimiento = 85%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz).

δ = 1,19 (s, 9H), 3,89 (s, 3H), 6,73 (d, 1H), 7,52 (t,
 30 1H), 7,53 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,81 (td,

1H), 7,87 (t, 1H), 8,06 (d, 3H), 8,33 (d, 1H).

EJEMPLO 217

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]fluoro-metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto de ejemplo 216, se obtuvo el producto esperado como un sólido anaranjado (rendimiento = 55%).

10 F = 170 °C.

EJEMPLO 218

Ácido 4-[(RS)-hidroxi[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto de ejemplo 215, se obtuvo el producto esperado, como un polvo beige (rendimiento = 94%).

F = 110 °C.

20

EJEMPLO 219

Ácido 4-[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]carbonil]benzoico

25 Trabajando de un modo similar al ejemplo 93, comenzando por el compuesto de ejemplo 218, se obtuvo el producto esperado, como un polvo blanco (rendimiento: 8%).

F = 180 °C.

30 **EJEMPLO 220**

4-[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-**(trifluorometil) -1H-indol-2-il]metil]benzonitrilo**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación
 5 XXIX y ácido 4-cianofenil-borónico, se obtuvo el producto esperado, como un sólido amarillo claro (rendimiento = 38%).

F = 47 °C.

10 **EJEMPLO 221****4-[1-[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-****(trifluorometil)-1H-indol-2H-tetrazol-5-il-bencilo**

Se agregaron 819,73 mg (3,98 mM) de azidotrimetiltina a una solución de 565 mg (1,14 mM) de benzonitrilo,
 15 obtenido en el ejemplo 220 en 16,95 mL de orto-xileno; luego, la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, usando un
 20 gradiente de ciclohexano/acetato de etilo (90/10; v/v) a (20/80; v/v), luego usando un gradiente de diclorometano/metanol (100/0; v/v) a (90/10; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida para obtener
 25 el producto deseado como un polvo blanco (rendimiento = 66%).

F = 100 °C.

EJEMPLO 22230 **3-[[4-[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-**

**(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-fenil]-4H-[1,2,4]
oxadiazol-5-ona**

Se agregaron 587,07 mg (3,58 mM) de sulfato de hidroxilamina a una solución de 444 mg (0,89 mM) del
5 benzonitrilo obtenido en el ejemplo 220, en 1 mL de etanol y 1 mL de trietilamina; luego la mezcla de reacción se calentó durante toda la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se disolvió en CH₂Cl₂, Las sales se eliminaron por filtración,
10 y el filtrado se evaporó.

Se agregaron 343 µL (3,59 mM) de cloroformato de etilo a 0 °C, a una solución del residuo formado de esta manera, en 1,5 mL de piridina; luego la mezcla de reacción se agitó durante treinta minutos a temperatura ambiente y
15 durante toda la noche, a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl (1N), luego con NaCl. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó
20 mediante cromatografía con gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo (90/10; v/v) a (20/80; v/v) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener el producto deseado como un
25 polvo blanco (rendimiento: 12%).

F = 175 °C.

PREPARACIÓN LV

**4-[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-
30 (trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzaldehído**

Trabajando de un modo similar al ejemplo 69, comenzando por el compuesto obtenido en la preparación XXIX y ácido 4-formilfenilborónico, se obtuvo el producto esperado como un aceite amarillo (rendimiento = 22%).

5 ^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 1,17 (s, 9H), 4,55 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,67 (m, 4H), 7,86 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 9,99 (s, 1H).

10 **EJEMPLO 223**

5-[1-[4-[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-fenil]-metiliden]-2-tioxo-tiazolin-4-ona

Una solución de 18,13 μL (0,18 mM) de piperidina y
 15 10,52 μL (0,18 mM) de ácido acético en 5 mL de tolueno se agregó a una solución de 131 mg (0,26 mM) del benzaldehído obtenido en la preparación LV, y 34,93 mg (0,26 mM) de rodanina en 1 mL de tolueno; después, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 120 °C. La mezcla de
 20 reacción se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo de evaporación se purificó por cromatografía líquida preparativa con detección por espectrometría de masas (LC-
 25 MS), eluyendo con una mezcla de H $_2$ O/CH $_3$ CN/TFU al 0,1%. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener el producto deseado como un polvo amarillo (rendimiento = 12%).

30 ^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz).

δ = 1,17 (s, 9H), 4,50 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,72 (td, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 13,79 (s amplio, 1H).

5

EJEMPLO 224

Terc-butiléster de ácido N-[4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoil]-hidrazinecarboxílico,

10 Se agregaron 163,61 mg (0,85 mM) de EDCI y 116,17 mg (0,85 mM) de HOAT a una solución de 400 mg (0,78 mM) de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico (ejemplo 49) en 2 mL de tolueno; luego, la mezcla de reacción se agitó
15 durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se agregaron 0,12 mL (0,85 mM) de trietilamina y 112,79 mg (0,85 mM) de carbamato de terc-butilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo de
20 evaporación se purificó por cromatografía líquida preparativa con detección por espectrometría de masas (LC-MS), eluyendo con una mezcla de H₂O/CH₃CN/TFU al 0,1%. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida
25 para obtener el producto deseado como un aceite amarillo (rendimiento = 75%).

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 1,18 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 4,49 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,90 (s

30

amplio, 1H).

EJEMPLO 225

Hidrazica de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-
5 dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Se agregaron 5 mL de ácido trifluoroacético a una solución de 360 mg (0,57 mM) de terc-butiléster de ácido N-[4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoil]-hidrazin-
10 carboxílico obtenido en el ejemplo 224, en 5 mL de diclorometano; luego, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo de
15 evaporación se purificó por cromatografía líquida preparativa con detección por espectrometría de masas (LC-MS), eluyendo con una mezcla de H₂O/CH₃CN/TFU al 0,1%. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida,
20 para obtener el producto deseado, como un aceite incoloro (rendimiento = 80%).

¹H NMR (DMSOd₆, 300 MHz).

δ = 1,18 (s, 9H), 4,52 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,83 (d, 2H), 7,95 (s, 25 1H), 8,27 (d, 1H), 10,93 (s amplio, 1H).

EJEMPLO 226

5-[4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-fenil]-3H-
30 [1,3,4]oxadiazol-2-ona

Se agregaron 90 μ L (0,61 mM) de trietilamina y 99,51 mg (0,61 mM) de 1,1'-carbonildiimidazol a 0 °C, a una solución de 250 mg (0,47 mM) de la hidrazina ácida obtenida en el ejemplo 225, en 9,5 mL de diclorometano; luego, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con HCl (1N) y luego con NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa con detección por espectrometría de masas (LC-MS), eluyendo con una mezcla de H₂O/CH₃CN/TFU al 0,1%. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener el producto deseado como un sólido blanco (rendimiento = 28%).

F = 92 °C.

EJEMPLO 227

N-[4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-2-il]metil]bencil]-metansulfonamida

Se agregaron 74,37 mg (0,39 mM) de EDCI, 47,39 mg (0,39 mM) de 4-dimetilaminopiridina y 73,80 mg (0,78 mM) de metanesulfonamida a una solución de 200 mg (0,39 mM) del ácido obtenido en el ejemplo 49, en 910 mL de diclorometano; luego, la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa con

detección por espectrometría de masas (LC-MS), eluyendo con una mezcla de H₂O/CH₃CN/TFU al 0,1%. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida to obtain el
 5 producto deseado como un sólido blanco (rendimiento = 53%).
 F = 96 °C.

EJEMPLO 228

**3-[4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-
 10 (trifluoro-metil)-1H-indol-2-il]metil]-fenil]-4H-isoxazol-
 5-ona**

Se agregaron 235,26 mg (1,45 mM) de 1,1'-carbonildiimidazol a una solución de 680 mg (1,32 mM) del ácido obtenido en el ejemplo 49, en 5 mL de
 15 tetrahidrofurano destilado y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

Se agregaron 75,46 mg (0,66 mM) de etóxido de magnesio a una solución de 174,26 mg (1,32 mM) de malonato de etilo, en 5,0 ml de tetrahidrofurano; luego la
 20 suspensión se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el sólido blanco obtenido se agregó después de a porciones a la primera mezcla. La agitación continuó durante 24 horas, a temperatura ambiente, y se agregaron 100 mL de DCM y luego la fase
 25 orgánica se lavó tres veces con 50 mL de HCl/M. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y el solvente se evaporó para obtener 700 mg del producto deseado como un sólido anaranjado amorfo.

Se agregarn 28,20 mg (0,85 mM) de hidroxilamina y
 30 luego 0,85 ml (0,85 mM) de NaOH (1N) a una solución de

100 mg (0,17 mM) del éster obtenido anteriormente, en 5,0 ml de metanol. La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 50 mL de hielo y 5 mL de HCl y se agitó durante 30 minutos. Se
 5 filtró en una membrana de nylon Whatman Autocup, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo (80/20; v/v) a (50/50; v/v) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto
 10 esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener el producto deseado como un polvo blanco (rendimiento = 46%).

F = 70 °C.

15 **EJEMPLO 229**

N-[4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-2-il]metil]benzoil]-bencensulfonamida

Se agregaron 74,37 mg (0,39 mM) de EDCI, 47,39 mg
 20 (0,39 mM) de 4-dimetilaminopiridina y 121,96 mg (0,78 mM) de bencensulfonamida a una solución de 200 mg (0,39 mM) de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico (ejemplo 49) en 10 mL de diclorometano; luego la mezcla de reacción se
 25 agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa, con detección por espectrometría de masas (LC-MS), eluyendo con una mezcla de H₂O/CH₃CN/TFU al 0,1%. Las
 30 fracciones que contenían el producto esperado se

combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida para obtener el producto deseado como un sólido blanco (rendimiento = 53%).

F = 99 °C.

5

PREPARACIÓN LVI

1-Bromo-3-(2-metoximetoxi-1,1-dimetiletil)-benceno

Se agregaron 2,18 mL (24 mM) de bromometoximetano 5 mL por goteo, a una solución de 5g (21,8 mM) de 2-(3-
10 bromofenil)-2-metilpropan-1-ol, en 50 mL de DCM y 5 mL de diisopropilamina enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se diluyó en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida, y el residuo
15 se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, con una mezcla de heptano/acetato de etilo (100/0; v/v hasta 65/35; v/v). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron hasta secar, a presión reducida, para obtener el producto deseado como un
20 aceite amarillo (rendimiento = 41%).

El producto resultante se usó sin más purificación en la siguiente reacción.

PREPARACIÓN LVII

25 Cloruro de 3-(2-metoximetoxi-1,1-dimetiletil) bencensulfonilo

Se agregaron 3,28 mL (8,2 mM) de n-BuLi (solución 2,5 M en hexano) por goteo a una solución de 1,95 g (7,14 mM) de
1-Bromo-3-(2-metoximetoxi-1,1-dimetiletil)benceno,
30 obtenido en la preparación LVI, en 10 mL de THF

enfriado a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó at $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, se volvió a agitar a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora y luego se agregó a una solución de 10 mL de dióxido de azufre condensado en THF y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La
 5 mezcla de reacción se entibió gradualmente hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo luego se captó y filtró. Se agregaron 0,66 mL (8,2 mM) de cloruro de sulfurilo por goteo, a una suspensión del sólido que se obtuvo de ese modo en heptano, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La
 10 mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora y la suspensión se filtró y se concentró hasta secar, a presión reducida.

El cloruro de sulfonilo que se obtuvo de ese modo se usó sin más purificación en la siguiente reacción.

15

PREPARACIÓN LVIII

Metiléster de ácido 4-[[1-[3-(2-metoximetoxi-1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-il]metil}-benzoico

20 Trabajando de un modo similar al ejemplo 12, comenzando por el cloruro de sulfonilo obtenido en la preparación LVII y del compuesto obtenido en la preparación VII, se obtuvo el producto deseado, como un aceite incoloro (rendimiento = 13%).

25 El producto resultante se usó sin más purificación en la siguiente reacción.

EJEMPLO 230

Metiléster de ácido 4-[[1-[3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-
 30

il]metil]benzoico

Se agregaron 3 mL de TFA a una solución de 12 mg (0,02 mM) de metiléster de ácido 4-[[1-[3-(2-metoximetoxi-1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]benzoico, obtenido en la preparación LVIII, en 3 mL de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se concentró a presión reducida (rendimiento cuantitativo).

El producto que se obtuvo de ese modo se usó sin más purificación en la siguiente reacción.

EJEMPLO 231

Ácido 4-[[1-[3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

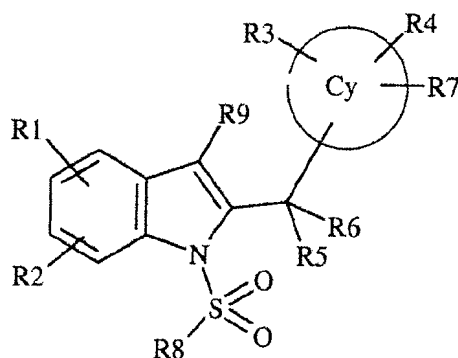
Trabajando de un modo similar al ejemplo 2, comenzando por el compuesto obtenido en ejemplo 230, se obtuvo el producto deseado como una pasta incolora (rendimiento = 14%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz).

δ = 1,20 (s, 6H), 3,47 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,34 (d, 1H).

Los compuestos de acuerdo con la invención descriptos más arriba se presentan en la siguiente tabla:

Tabla I

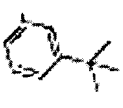
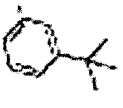
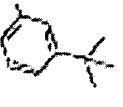


Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	Cy
1	5-CF ₃	H	2-F	H	H	H	4-COOMe		H	
2	5-CF ₃	H	2-F	H	H	H	4-COOH		H	
3	5-CF ₃	H	2-OMe	H	H	H	4-COOMe		H	
4	5-CF ₃	H	2-OMe	H	H	H	4-COOH		H	
5	5-Cl	H	2-F	H	H	H	4-COOMe		H	

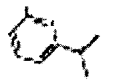
20

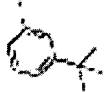
25

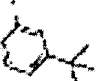
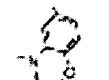
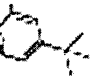
30

6	5-Cl	H	2-F	H	H	H	4-COOH		H	
7	5-Cl-3	H	H	H	H	H	3-COOMe		H	
8	5-Cl-3	H	H	H	H	H	3-COOH		H	
9	5-Cl-3	H	2-F	H	H	H	4-COOMe		H	
10	5-Cl-3	H	2-F	H	H	H	4-COOH		H	
11	5-Cl-3	H	2-OMe	H	H	H	4-COOMe		H	
12	5-Cl-3	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
13	5-Cl-3	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
14	5-Cl-3	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

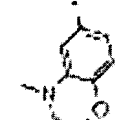
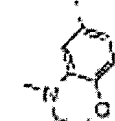
15	5-Cl ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
16	5-Cl ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
17	5-Cl ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
18	5-Cl ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
19	5-Cl ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
20	5-Cl ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
21	5-Cl ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
22	5-Cl ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
23	5-Cl ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
24	5-Cl ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

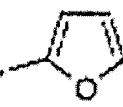
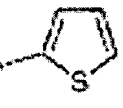
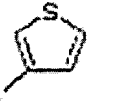
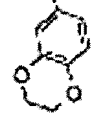
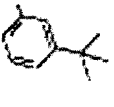
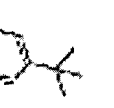
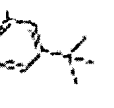
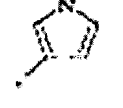
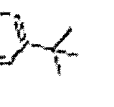
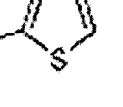
25	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
26	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
27	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
28	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
29	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
30	5-Cl ₂	H	H	H	H	OH	4-COOH		H	
31	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
32	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
33	5-OCF ₃	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
34	5-OCF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
35	5-OCF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

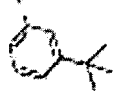
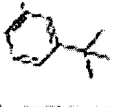
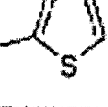
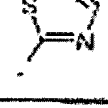
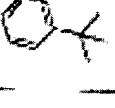
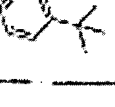
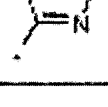
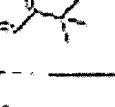
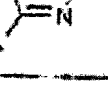
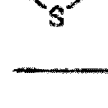
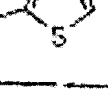
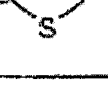
36	5-Cl	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
37	5-Cl	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
38	5-Cl	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
39	5-Cl	H	H	H	Me	OH	4-COOMe		H	
40	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
41	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
42	5-Cl	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
43	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
44	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
45	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
46	5-Cl	H	H	H	Me	H	4-COOMe		H	

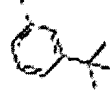
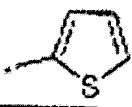
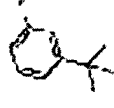
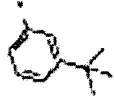
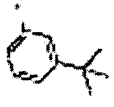
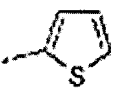
47	5-CF ₃	H	H	H	Me	H	4-COOH		H	
48	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
49	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
50	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
51	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
52	H	6-CF ₃	H	H	H	H	4-COOMe		H	
53	H	6-CF ₃	H	H	H	H	4-COOH		H	
54	4-Cl	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
55	4-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
56	5-CF ₃	H	2-OH	H	H	H	4-COOH		H	

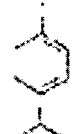
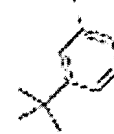
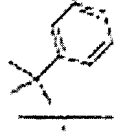
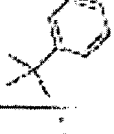
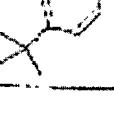
57	5-Cl ²	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
58	5-Cl ²	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
59	5-Cl ²	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
60	5-Cl	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
61	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
62	5-Cl	H	H	H	H	OH	4-COOH		H	
63	5-Cl	H	H	H	H	H	3-COOH		H	
64	5-Cl ²	H	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
65	5-Cl ²	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
66	5-Cl ²	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
67	5-Cl ²	H	H	H	H	H	3-COOH		H	

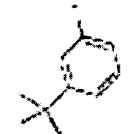
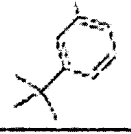
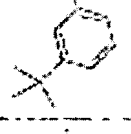
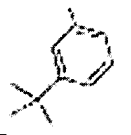
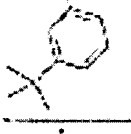
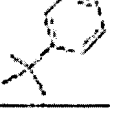
68	5- CF_3	H	2 OH	H	H	H	4-COOH		H	
69	5- CF_3	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
70	5- CF_3	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
71	5- CF_3	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
72	5- CF_3	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
73	5- CF_3	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
74	5- CF_3	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
75	5- CF_3	H	H	H	H	H	2-COOH		H	

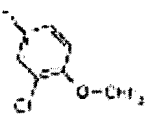
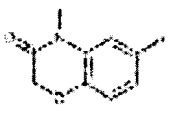
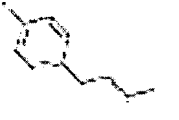
76	5-CH ₃	H	H	H	H	H	3-COOH		H	
77	5-Cl	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
78	5-Cl	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
79	5-Cl	H	H	H	H	H	2-COOH		H	
80	5-CH ₃	H	H	H	OH	H	1-COOMe		CH ₃	
81	5-CH ₃	H	H	H	OH	H	4-COOH		CH ₃	
82	5-CH ₃	H	H	H	OH	H	1-COOEt		H	
83	5-CH ₃	H	H	H	H	H	1-COOMe		CH ₃	

84	5- CF_3	H	H	H	H	H	4-COOEt		CH_3	
85	5- CF_3	H	H	H	H	H	1-COOH		CH_3	
86	5- CF_3	H	H	H	H	H	4-COOH		CH_3	
87	5- CF_3	H	CH_3	H	H	H	2-COOH		H	
88	5- CF_3	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
89	5- CF_3	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
90	5- CF_3	H	H	H	OH	H	1-COOMe		H	
91	5- CF_3	H	H	H	OH	H	2-COOH		H	
92	5- CF_3	H	H	H	H	H	2-COOH		H	

93	5- CF_3	H	H	H	O		2-COOMe		H	
94	5- CF_3	H	H	H	O		2-COOH		H	
95	5- CF_3	H	H	H	CH_2	OH	2-COOH		H	
96	5- CF_3	H	H	H	CH_2		2-COOH		H	
97	5-Cl	H	H	2-OMe	H	H	4-COOMe		H	
98	5-Cl	H	H	2-OMe	H	H	4-COOH		H	
99	5-Cl	H	H	2-OH	H	H	4-COOH		H	
100	5-Cl	H	H	H	CH_2	OH	4-COOMe		H	
101	5-Cl	H	H	H	CH_2		4-COOMe		H	

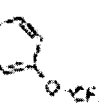
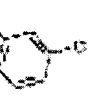
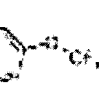
102	5-Cl	H	H	H	CH ₂	4-COOH		H	
103	5-C(CH ₃) ₂	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
104	5-Br	H	H	H	OH	4-COOMe		H	
105	5-CF ₃	6-H	H	H	OH	4-COOMe		H	
106	5-CH ₃	H	H	H	CH ₃	4-COOMe		H	
107	4-Cl	5-Cl	H	H	OH	4-COOMe		H	
108	5-C(CH ₃) ₂	H	H	H	H	4-COOMe		H	
109	5-Br	H	H	H	H	4-COOMe		H	
110	5-Br	6-F	H	H	H	4-COOMe		H	

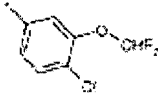
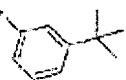
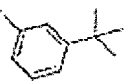
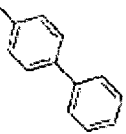
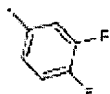
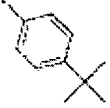
111	5-CH ₃	H	H	H	H	4-COOMe		H	
112	4-C	5-C	H	H	H	4-COOMe		H	
113	H	7-F	H	H	H	4-COOMe		H	
114	5- C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	4-COOH		H	
115		H	H	H	H	4-COOMe		H	
116		H	H	H	H	4-COOH		H	
117	5-CF ₃	6-F	H	H	H	4-COOH		H	
118	5-CH ₃	H	H	H	H	4-COOH		H	
119	4-Cl	5-Cl	H	H	H	4-COOH		H	

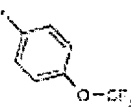
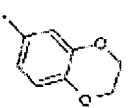
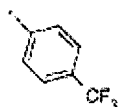
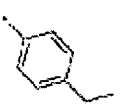
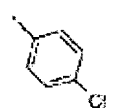
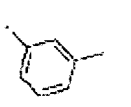
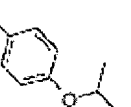
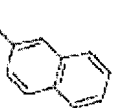
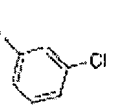
120	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
121	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
122	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
123	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
124	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
125	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
126	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
127	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
128	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

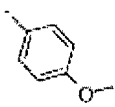
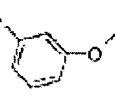
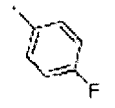
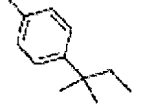
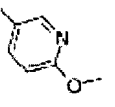
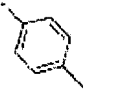
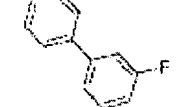
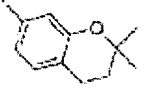
220

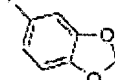
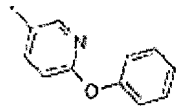
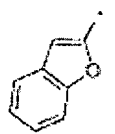
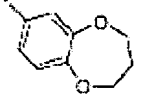
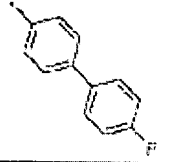
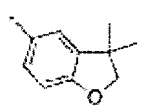
129	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
130	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
131	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
132	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
133	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
134	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
135	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
136	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
137	5-Cl ₂	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

138	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
139	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
140	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
141	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
142	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
143	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
144	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
145	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
146	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

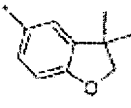
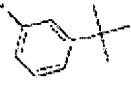
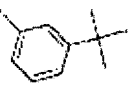
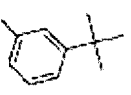
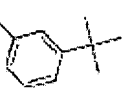
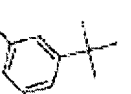
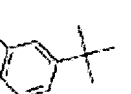
147	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
148	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		F	
149	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		F	
150	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
151	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
152	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
153	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
154	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
155	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

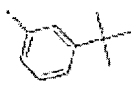
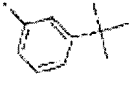
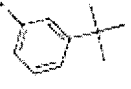
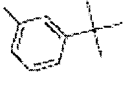
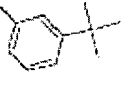
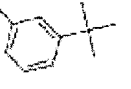
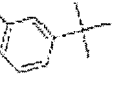
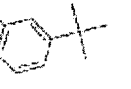
156	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
157	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
158	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
159	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
160	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
161	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
162	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
163	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
164	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

165	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
166	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
167	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
168	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
169	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
170	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
171	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
172	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
173	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

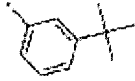
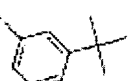
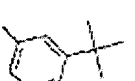
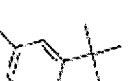
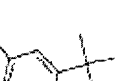
174	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
175	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
176	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH	CH ₂ CH ₃	H	
177	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
178	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
179	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
180	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOMe	CH ₃	H	
181	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOH	CH ₃	H	
182	5-Cl	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	

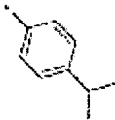
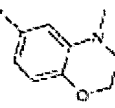
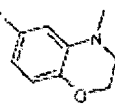
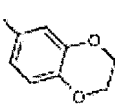
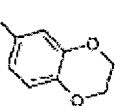
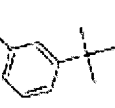
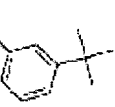
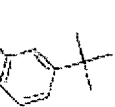
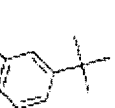
226

183	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
184	5-CF ₃	H	H	H	OH	H	3-COOMe		CH ₃	
185	5-CF ₃	H	H	H	H	H	3-COOMe		CH ₃	
186	5-CF ₃	H	H	H	H	H	3-COOH		CH ₃	
187	5-CF ₃	H	H	H	OH	H	4-COOMe		CH ₃	
188	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		CH ₃	
189	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		CH ₃	
190	5-CF ₃	H	H	H	H	H	5-COOMe		H	
191	5-CF ₃	H	H	H	OH	H	4-COOMe		H	

192	5- CF_3	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
193	H	H	H	H	OH	H	4-COOMe		H	
194	H	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
195	H	H	H	H	H	H	4-COOH		H	
196	5- CF_3	H	2- CH_3	5-F	H	H	4-COOH		H	
197	5- CF_3	H	H	3- CH_3	H	H	4-COOH		H	
198	5- CF_3	H	H	H	H	H	4- SO_2NH_2		H	
199	5- CF_3	H	H	4-F	H	H	3-COOH		H	
200	5- CF_3	H	H	5-F	H	H	3-COOH		H	

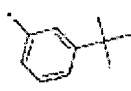
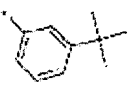
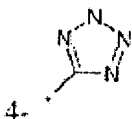
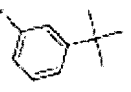
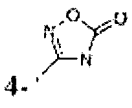
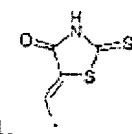
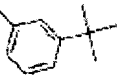
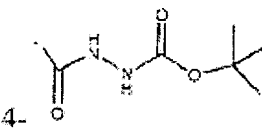
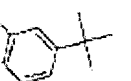
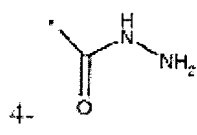
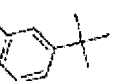
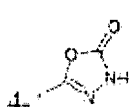
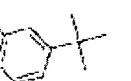
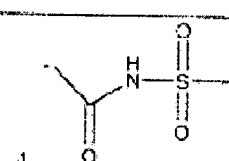
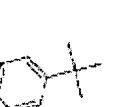
228

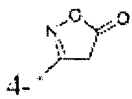
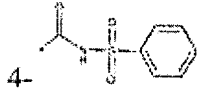
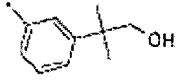
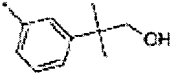
201	5-CF ₃	H	H	6-F	H	H	3-COOH		H	
202	5-CF ₃	H	H	6-OMe	H	H	3-COOH		H	
203	5-CF ₃	H	4-Cl	6-F	H	H	3-COOH		H	
204	5-CF ₃	H	H	H	H	H	3-COOH		H	
205	5-CF ₃	H	3-Cl	H	H	H	4-COOH		H	
206	5-CF ₃	H	2-Cl	H	H	H	4-COOH		H	
207	5-CF ₃	H	2-OMe	H	H	H	3-COOH		H	
208	5-CF ₃	H	H	4-OMe	H	H	3-COOH		H	
209	5-CF ₃	H	2-Cl	H	H	H	4-COOH		H	

210	5-CF ₃	H	H	6-F	H	H	3-COOH		H	
211	5-CF ₃	H	2-Cl	H	H	H	4-COOH		H	
212	5-CF ₃	H	H	6-F	H	H	3-COOH		H	
213	5-Cl	H	H	H	H	H	3-COOH		H	
214	5-Cl	H	H	4-F	H	H	3-COOH		H	
215	5-CF ₃	H	H	H	OH	H	4-COOMe		H	
216	5-CF ₃	H	H	H	F	H	4-COOMe		H	
217	5-CF ₃	H	H	H	F	H	4-COOH		H	
218	5-CF ₃	H	H	H	OH	H	4-COOH		H	

25

230

219	5-CF ₃	H	H	H	O	4-COOH		H	
220	5-CF ₃	H	H	H	H	4-CN		H	
221	5-CF ₃	H	H	H	H			H	
222	5-CF ₃	H	H	H	H			H	
223	5-CF ₃	H	H	H	H			H	
224	5-CF ₃	H	H	H	H			H	
225	5-CF ₃	H	H	H	H			H	
226	5-CF ₃	H	H	H	H			H	
227	5-CF ₃	H	H	H	H			H	

228	5-CF ₃	H	H	H	H	H			H	
229	5-CF ₃	H	H	H	H	H			H	
230	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOMe		H	
231	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-COOH		H	

Actividad farmacológica

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayos biológicos para evaluar su potencial para el
15 tratamiento o la prevención de ciertas patologías neurodegenerativas. Primero, se midió la capacidad de los compuestos de acuerdo con la invención para actuar como un activador de los heterodímeros formados por el receptor nuclear NURR-1 y los receptores nucleares RXR por un
20 ensayo *in vitro*.

Se usó un ensayo de transactivación como un ensayo de detección primario. Unas células Cos-7 se co-transfectaron con un plásmido que expresaba una quimera del receptor humano NURR-1-Gal4, un plásmido que expresa el receptor
25 humano RXR (receptor RXR α o RXR γ) y un plásmido reportero 5Gal4pGL3-TK-Luc. Las transfecciones se llevaron a cabo por medio de un agente químico (Jet PEI).

Las células transfectadas se distribuyeron en placas de 384 cavidades y se dejaron en reposo durante 24 horas.
30 Después de 24 horas, el medio de cultivo se cambió.

232

Los productos de acuerdo con la invención se agregaron (concentración final de entre 10^{-4} y $3,10^{-10}$ M) al medio de cultivo. Después de la incubación durante toda la noche, la expresión de la luciferasa se midió después de agregar
 5 "SteadyGlo", de acuerdo con las instrucciones de fábrica (Promega).

El ácido 4-[[6-metil-2-fenil-5-(2-propenil)-4-pirimidinil]amino]-benzoico (llamado XCT0135908, que se describió en el artículo de Wallen-Mackenzie y
 10 colaboradores publicado en Genes & Development **17**, páginas 3036-3047) a $2,10^{-5}$ M (agonista de RXR) se usó como referencia.

Los niveles de inducción (designados por "eficiencia") se calcularon con respecto a la actividad basal de cada
 15 heterodímero. Los resultados se expresaron como un porcentaje del nivel de inducción respecto del nivel de inducción obtenido con la referencia (el nivel de inducción de la referencia se toma arbitrariamente como que es del 100%).

20 Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un grado de inducción de hasta 150% (NURR1/RXR α) y 152% (NURR1/RXR γ) y valores de EC50 de hasta 3 nM (NURR1/RXR α) y 8 nM (NURR1/RXR γ).

A modo de ejemplo, entre los compuestos de acuerdo
 25 con la invención, se obtienen los siguientes resultados comparativos, expresados como un porcentaje relativo a un compuesto de referencia del activador de NURR-1/RXR (XCT0135908):

Ejemplo	hNurr1_RXR γ FL		hNurr1_RXR α FL	
	EC ₅₀ (nM)	Ef. (%)		EC ₅₀ (nM)
8	99	74	101	96
40	2108	75	560	96
56	417	51	1161	82
51	1130	69	801	74
49	110	71	48	73
43	616	79	291	73
45	201	50	97	70
59	297	31	274	70
13	528	36	207	69
14	778	30	396	69
32	219	62	103	68
15	746	54	372	66
16	628	45	617	66
1	718	60	412	65
10	943	56	406	63
2	724	43	657	63
18	668	34	407	60
12	148	45	113	54
20	617	44	295	54
68	553	43	343	51
25	864	33	496	47
21	240	35	121	46
22	346	43	207	45
28	443	67	332	78
66	110	79	71	80
67	91	75	28	73
85	115	73	53	87

Ejemplo	hNurr1_RXR γ FL		hNurr1_RXR α FL	
	EC ₅₀ (nM)	Ef. (%)		EC ₅₀ (nM)
69	15	72	9	79
70	8	91	5	94
73	66	89	37	94
89	611	62	265	77
86	1479	34	490	56
71	95	82	47	61
77	457	38	224	74
91	nd	nd	72	100
94	nd	nd	124	106
74	nd	nd	40	150
75	nd	nd	66	114
76	nd	nd	63	138
78	nd	nd	331	116
79	nd	nd	724	147
72	nd	nd	72	131
95	nd	nd	209	99
87	nd	nd	30	123
96	nd	nd	339	54
98	> 10 000	8	2122	64
99	989	42	569	50
102	676	27	363	49
108	646	77	157	110
110	63	95	15	92
114	145	76	63	109
116	1445	50	871	74
117	91	73	39	84
118	473	65	279	75

235

Ejemplo	hNurr1_RXR γ FL		hNurr1_RXR α FL	
	EC ₅₀ (nM)	Ef. (%)		EC ₅₀ (nM)
119	266	82	65	71
113	1862	97	> 10 000	103
120	661	49	202	68
121	433	56	192	65
122	680	54	353	62
123	646	36	217	60
124	697	44	349	59
125	724	101	808	61
126	141	32	122	44
127	575	45	263	48
128	1585	36	337	44
129	nd	nd	804	41
130	1698	22	347	30
131	1479	21	603	30
132	352	28	221	45
133	304	38	177	49
134	552	36	212	50
135	917	19	643	31
136	> 10 000	25	275	35
137	730	18	529	37
138	583	28	344	41
139	344	43	202	46
140	387	22	368	46
141	364	30	285	41
142	816	19	459	38
143	425	18	339	33
144	> 10.000	19	839	30

236

Ejemplo	hNurr1_RXR γ FL		hNurr1_RXR α FL	
	EC ₅₀ (nM)	Ef. (%)		EC ₅₀ (nM)
145	638	21	359	44
146	1177	24	619	43
147	1095	30	825	49
148	121	101	62	119
149	225	80	94	98
150	501	96	299	103
151	> 10.000	17	427	80
152	858	75	269	87
153	1391	63	851	85
154	1365	66	472	68
155	468	59	262	69
156	1303	43	638	69
157	838	64	267	67
158	1259	53	504	66
159	785	45	319	66
160	1391	55	462	59
161	584	40	460	59
162	1549	40	692	56
163	933	34	427	53
164	851	47	753	53
165	2929	37	1142	51
166	1072	27	681	50
167	2436	40	1148	48
168	501	52	422	48
169	2493	28	1012	46
170	> 10.000	26	1738	42
171	944	31	510	40

237

Ejemplo	hNurr1_RXR γ FL		hNurr1_RXR α FL	
	EC ₅₀ (nM)	Ef. (%)		EC ₅₀ (nM)
172	567	47	117	82
173	498	73	145	78
174	813	37	593	47
175	> 10.000	14	331	38
176	> 10.000	21	338	33
177	> 10.000	17	> 10 000	39
178	1196	36	1029	45
179	> 10.000	26	331	62
181	4074	152	1365	111
182	154	85	55	83
183	95	91	47	80
186	288	68	124	93
189	263	90	120	83
190	13	107	0,2	97
192	> 10.000	58	1122	85
194	316	36	344	42
195	1169	56	629	57
196	479	91	240	90
197	592	52	278	68
198	> 10.000	86	7943	84
199	nd	nd	22	118
200	nd	nd	92	93
201	nd	nd	3	96
202	nd	nd	19	104
203	nd	nd	85	83
204	195	93	107	102
205	nd	nd	98	75

228

Ejemplo	hNurr1_RXR γ FL		hNurr1_RXR α FL	
	EC ₅₀ (nM)	Ef. (%)		EC ₅₀ (nM)
206	363	85	174	71
207	nd	nd	513	48
208	nd	nd	240	31
209	741	51	333	69
210	81	68	69	70
211	465	56	385	83
212	40	81	19	80
213	> 10.000	31	3003	45
214	804	55	681	75
217	355	80	149	83
219	3199	32	1132	57
221	162	57	191	66
222	676	55	367	62
223	3388	30	1318	72
226	> 10.000	70	465	82
227	316	86	219	73
228	335	63	113	90
229	303	70	157	60
231	164	62	65	81

Ef. denota: eficacia en %, con respecto al XCT0135908 de referencia

Nd: no determinado.

Se llevó a cabo una primera serie de ensayos *in vivo*
5 con algunos compuestos de acuerdo con la invención, con el
objeto de determinar su perfil farmacocinético plasmático
y cerebral en el ratón C57Bl6 macho y verificar de este
modo que los compuestos eran capaces de atravesar la

barrera hematoencefálica.

Se usó el siguiente procedimiento.

Unos ratones C57Bl6 macho (25-30 g) obtenidos del establecimiento Janvier, Le Genest-St-Isle, Francia, se usaron para este estudio (12 ratones por dosis).

A los animales se les dio de comer alimento estándar para roedores (Purina Mills, St. Louis, MO), se los colocó en jaulas y se sometieron a ciclos de luz/oscuridad de 12h/12h. La temperatura del ambiente se mantenía a 22 ± 2 °C y la humedad a $55 \pm 10\%$.

Los ratones no estaban en ayunas antes de la administración. Se les suministró agua *ad libitum* durante todo el estudio.

El compuesto sometido a ensayo se administró por vía oral a 10 mg/kg.

Para la administración oral a 10 mg/kg, se suministró a los animales alimentación forzada, con 10 mL/kg de una suspensión del compuesto sometido a ensayo, preparado en metilcelulosa 400 cp 1%.

Los animales se sacrificaron por anestesia a los 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 3 horas, 6 horas y 8 horas después de la administración forzada.

En cada tiempo, y sobre cada animal sacrificado, se recogió sangre y se retiró el cerebro de cada animal.

Se recogió 1 mL de sangre en tubos de 1,5 mL que contenían 20 µL de anticoagulante evaporado (solución de heparinato de sodio a 1000 IU/mL), se centrifugó a 4500 g durante 3 minutos, obteniendo aproximadamente 400 µL de plasma. El plasma se distribuyó en 2 alícuotas de 200 µL, que se almacenaron a -20 °C hasta la extracción mediante

precipitación de proteínas y el análisis por cromatografía líquida, acoplada con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para la cuantificación del compuesto sometido a ensayo.

- 5 Los cerebros se sumergieron en nitrógeno líquido, directamente después de retirarlos, luego se almacenaron a -20°C para el análisis. Luego los cerebros se molieron en presencia de una mezcla de solvente acuoso/orgánico para obtener un homogenato. Luego, estos homogenatos se
- 10 centrifugaron y el compuesto sometido a ensayo se extrajo del sobrenadante por extracción de líquido-líquido, luego se cuantificó por LC-MS/MS.

- Los parámetros farmacocinéticos se determinaron de acuerdo con un abordaje no compartimentado, usando Excel.
- 15 El área bajo la curva (AUC_{0-t}) se determinó por el método trapezoidal lineal. Este método permite la estimación de la integral de las concentraciones en un intervalo temporal (AUC_{0-t}) y se basa en la suma de las áreas de los trapecios delimitados por las concentraciones medidas
- 20 en el momento del muestreo (ejemplo $\text{AUC}_{0-8h} = \text{AUC}_{0-0,25h} + \text{AUC}_{0,25h-0,5h} + \text{AUC}_{0,5h-t} + \text{AUC}_{t-8h}$).

La penetración de los compuestos a través de la barrera hematoencefálica se evalúa de la relación del AUC medida en el cerebro con la de la medida en el plasma.

- 25 A modo de ejemplo, con los compuestos de los ejemplos 32 y 49, se obtuvieron los siguientes resultados:

Compuesto	Datos PK después de la administración oral: 10 mg/kg en el ratón
-----------	--

	AUC _{cerebro} (ng.h/mL)	Relación AUC _{cerebro} /AUC _{plasma}
Ejemplo 32	3763	0,8
Ejemplo 49	10491	0,8

Los resultados obtenidos demuestran que estos dos compuestos penetran la barrera hematoencefálica satisfactoriamente.

5 Una segunda serie de ensayos *in vivo* se llevó a cabo con los compuestos de la invención, para verificar que las moléculas por cierto poseen el efecto neuroprotector esperado.

Los compuestos de ejemplos 32 y 49 se sometieron a un ensayo en un modelo de ratón tratado con 1-metil-4-fenil-
10 1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), para confirmar sus potenciales actividades. La MPTP es una neurotoxina que causa síntomas permanentes de enfermedad de Parkinson, destruyendo ciertas neuroinas presentes en la sustancia negra del cerebro. Se usó el siguiente procedimiento.

15 Unos ratones macho C57BL6/J, de 10-12 semanas de edad al comienzo de los estudios se distribuyeron en grupos de 8 animales. Los compuestos se administraron por vía oral, dos veces por día, por un total de 11 días. La administración comenzó 3 días antes del tratamiento con la
20 toxina MPTP a 25 mg/kg. La MPTP se administró una vez por día, por inyección intraperitoneal durante 5 días. La administración del compuesto sometido a ensayos continuó durante 3 días después del tratamiento con MPTP. Un grupo de ratones recibió sólo el portador (solución de

metilcelulosa al 0,5%). Los animales se eutanizaron después de la última alimentación forzada y se les extrajo el cuerpo estriado. La dopamina se extrajo del cuerpo estriado y la cantidad de dopamina (DA) expresada en ng
5 per g de cuerpo estriado (media $\pm$ SEM) se midió por cromatografía líquida de alta definición (HPLC) con detección electroquímica.

Los resultados obtenidos se muestran en las figuras adjuntas 1 y 2.

10 Estos resultados demuestran que la administración de MPTP causa una reducción característica en el nivel de dopamina en el cuerpo estriado y que los compuestos de los ejemplos 32 y 49 causan una reducción dosis-dependiente en la acción de la MPTP, una toxina que causa un síndrome
15 parkinsoniano.

De esta manera, se observa un efecto significativo a las dosis observadas de 10 y 30 mg/kg: los compuestos de la invención, administrados por vía oral, son capaces de restaurar la actividad dopaminérgica inhibida por la MPTP
20 en el cerebro.

Dichos compuestos, que atraviesan la barrera hematoencefálica y poseen un efecto que promueve la comunicación entre las neuronas, pueden emplearse, ventajosamente, como principio activo de un producto
25 medicinal, destinado al tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Estos resultados *in vitro* e *in vivo* demuestran que los compuestos de la invención son capaces de modificar los mecanismos de la enfermedad en ciertos modelos
30 celulares y animales y de detener el proceso degenerativo,

mediante la generación de agentes neuroprotectores para combatir la muerte celular de las neuronas dopaminérgicas. Por lo tanto, confirman que estos compuestos son de interés para usar como principios activos de productos
5 medicinales destinados a la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas y, más en particular, la enfermedad de Parkinson.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene, a modo de principio activo, al
10 menos un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otro objeto, la presente solicitud tiene por objeto cubrir el uso de dicha composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de
15 enfermedades en las cuales participa el receptor NURR-1, en especial enfermedades neurodegenerativas y más en particular, la enfermedad de Parkinson.

De acuerdo con otro objeto más, la presente solicitud apunta a cubrir un método de prevención y/o tratamiento de
20 enfermedades en las cuales participa el receptor NURR-1, en especial enfermedades neurodegenerativas, y más en particular la enfermedad de Parkinson, que consiste en administrar, a un paciente que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I
25 o de una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto.

Estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse convencionalmente, mediante el uso de excipientes farmacéuticamente aceptables, a fin de obtener una forma
30 que se pueda administrar por vía parenteral o, con

preferencia, por vía oral, por ejemplo comprimidos o cápsulas.

En caso de las formas inyectables, los compuestos de la fórmula I se usarán ventajosamente, en forma de sales que son solubles en un medio acuoso. Según se observó anteriormente, las sales, con preferencia, se forman entre un compuesto de la fórmula Ib, Id o Ik (ácido) y una base no tóxica farmacológicamente aceptable. La formulación puede ser ya sea una solución del compuesto en un medio acuoso isotónico, en presencia de excipientes solubles o un liofilizado del compuesto, al cual se agrega el diluyente extemporáneamente. Estas preparaciones pueden inyectarse en forma de una infusión o como un bolo, dependiendo de las necesidades del paciente.

En la práctica, en el caso de la administración parenteral del compuesto, la dosis diaria en humanos con preferencia variará entre 2 y 250 mg.

Las preparaciones para la administración por la vía oral, con preferencia se presentarán en forma de una cápsula o un comprimido que contiene el compuesto de la invención finamente molido o con preferencia, micronizado, y mezclado con excipientes conocidos por una persona experta en la técnica, por ejemplo lactosa, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

A modo de ejemplo, se granuló una mezcla constituida por: 500 g del compuesto finamente molido como en el ejemplo 2, 500 g de almidón pregelatinizado, 1250 g de lactosa, 15 g de laurilsulfato de sodio y 235 g de polivinilpirrolidona. Esta mezcla granulada luego se incorporó a 20 g de estearato de magnesio y 80 g de

celulosa microcristalina y la mezcla obtenida de esta manera se distribuyó después de moler y tamizar en cápsulas de 260 mg. De ese modo se obtuvieron cápsulas, cada una de las cuales contenía 50 mg de principio activo.

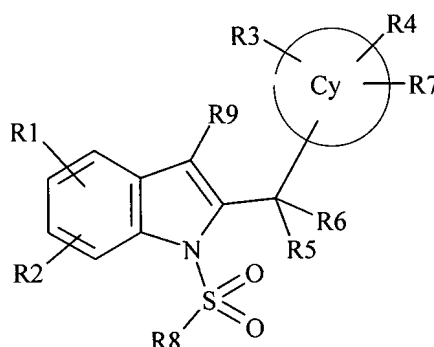
- 5 En la práctica, en el caso de la administración oral del compuesto, la dosis diaria en humanos con preferencia será de entre 5 y 500 mg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque se selecciona entre:

i) los compuestos de la fórmula:

5



(I)

en la cual:

10 Cy representa un grupo fenilo o un grupo heteroaromático, que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo;

R1 y R2, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente, halogenados en forma total o parcial, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos, un grupo -SCH₃, OCF₃, -NH₂, -NHR o -NR₂;

20 R3 y R4, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

25 R5 y R6, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de

halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo;

o R5 y R6 forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 5 6 átomos de carbono, un grupo etileno ($C=CH_2$) o un grupo carbonilo ($C=O$);

R7 representa un grupo $-COOR$, un grupo bioisostérico de ácido carboxílico o un grupo $-CN$;

R8 representa:

10 - un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

- un grupo arilo, heteroarilo, cíclico o heterocíclico, grupo que está insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que pueden ser idénticos 15 o diferentes, seleccionados entre átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente, halogenados en forma total o parcial u opcionalmente, grupos alcoxi hidroxilados, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente, halogenados en forma 20 total o parcial, donde el grupo fenoxi, los grupos cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, los grupos arilo y heteroarilo, en particular fenilo y pirazolilo, insustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre 25 átomos de halógeno y grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, los grupos $SCHF_2$ y acil-morfolino;

R9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

30 R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo

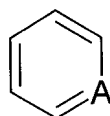
lineal o ramificado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

ii) las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de la fórmula (I);

para usar como una sustancia terapéuticamente activa.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en la fórmula antes mencionada (I):

Cy representa un grupo



en la cual:

- 10 A representa un átomo de carbono monosustituido con un átomo de hidrógeno o un átomo de nitrógeno;

o un grupo heteroaromático, que tiene 5 miembros en el anillo y que tiene uno o dos heteroátomos;

- R1 y R2, cada uno de ellos, independientemente uno
15 del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente, halogenados en forma total o parcial, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 6 átomos
20 o un grupo OCF_3 ;

- R3 y R4, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi que tiene de
25 1 a 4 átomos de carbono;

R5 y R6, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de

carbono, un grupo hidroxilo;

o R5 y R6 forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo etileno o grupo carbonilo.

R7 representa un grupo -COOR, un grupo bioisostérico
5 group de ácido carboxílico o un grupo -CN;

R8 representa:

- un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

- un grupo arilo, heteroarilo, cíclico o
10 heterocíclico, grupo que está insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente, halogenados en forma total o parcial u
15 opcionalmente, grupos alcoxi hidroxilados, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente, halogenados en forma total o parcial, donde el grupo fenoxi, los grupos cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, los grupos arilo y heteroarilo, en particular fenilo y pirazolilo,
20 insustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, los grupos SCHF₂ y acil-morfolino;

R9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de
25 halógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

R representa un átomo de hidrógeno o un lineal o ramificado grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

30 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó

2, caracterizado porque en la fórmula antes mencionada (I):

R8 representa:

- un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- 5 - un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente, halogenados en forma total o parcial u opcionalmente, grupos alcoxi hidroxilados, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente, halogenados en forma total o parcial, donde el grupo fenoxi, los grupos cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, los grupos arilo y heteroarilo, en particular fenilo y pirazolilo, 10 insustituídos o sustituidos con uno o dos sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, los grupos SCHF₂ y acil-morfolino;
- 20 - un grupo naftilo; un grupo tienilo insustituido o sustituido con un grupo fenilo; un grupo piridinilo insustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre grupos alcoxi, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, el grupo fenoxi, grupos heterocíclicos que tienen 6 miembros en el anillo, en particular, el grupo morfolinilo; 25 un grupo benzofuranilo; un grupo dihidrobenzoxazinona, sustituido con un grupo metilo;
- 30 - un grupo tetrahidronaftilo, insustituido o sustituido con uno a cuatro grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dihidrobenzodioxinilo insustituido o sustituido con un grupo alquilo, que tiene

de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dihidrobenzoxazinilo insustituido o sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dihidrobenzodioxepinilo, un grupo piperidinilo, un grupo dihidrobenzofuranilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dihidrobenzopiraniilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

10 4. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en la fórmula antes mencionada (I):

R1 representa un átomo de hidrógeno, el átomo de cloro, el átomo de bromo, un grupo $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o pirrolidinilo; y

R2 representa un átomo de hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque en la fórmula antes mencionada (I):

20 R3 representa el átomo de hidrógeno, el átomo de cloro, el átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metilo o un grupo metoxi y

R4 representa un átomo de hidrógeno o el átomo de flúor.

25 6. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque en la fórmula antes mencionada (I):

R8 representa un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo C_3 - C_4 ramificado.

30 7. Un compuesto de acuerdo con una de las

reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque en la fórmula antes mencionada (I), R9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una de las
5 reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque en la fórmula antes mencionada (I), R5 y R6, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo hidroxilo;

o R5 y R6 forman, junto con el átomo de carbono al
10 cual están unidos, un grupo etileno o carbonilo;

9. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque en la fórmula antes mencionada (I):

R7 representa un grupo isoxazolona, insustituido o
15 sustituido, un grupo oxadiazolona, un grupo alquil-sulfonilcarbamoilo, insustituido o sustituido o un grupo aril-sulfonilcarbamoilo, insustituido o sustituido.

10. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque en la fórmula
20 antes mencionada (I):

Cy representa un núcleo fenilo, piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo o tiazolilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque en la fórmula antes mencionada (I)

25 R1 representa el átomo de cloro, un grupo $-CF_3$ o un grupo $-OCF_3$;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo;

30 R4 representa un átomo de hidrógeno;

R5 y R6, cada uno de ellos, independientemente uno del otro, representa, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo hidroxilo;

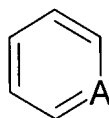
o R5 y R6 forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo etileno o carbonilo;

R8 representa un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo C₃-C₄ ramificado y

R9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en la fórmula antes mencionada (I):

Cy representa un grupo



en la cual:

A representa un átomo de carbono monosustituido con un átomo de hidrógeno o un átomo de nitrógeno;

o un grupo furanilo, tienilo o pirrolilo;

R1 representa el átomo de cloro, un grupo -CF₃ o un grupo -OCF₃;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa el átomo de hidrógeno, el átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metilo o un grupo metoxi;

R4 representa un átomo de hidrógeno;

R5 y R6 representan un átomo de hidrógeno;

R8 representa un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo C₃-C₄ ramificado, un grupo dihidrobenzodioxinilo o un grupo dihidrobenzoxazinilo insustituido o sustituido

con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y

R9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
5 seleccionado entre los siguientes:

Ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico,

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico,

10 Ácido 6-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]hidroximetil]-3-piridin-carboxílico,

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-3-fluoro-benzoico,

15 Ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-furan-2-carboxílico,

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,

20 Ácido 5-[[1-[[4-(1-metiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,

Ácido 4-[[1-[[4-(1-metiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,

25 Ácido 5-[[1-[[4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,

Ácido 4-[[1-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiofen-2-carboxílico,

30 Ácido 5-[[1-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-

indol-2-il]metil]-furan-2- carboxílico,

Ácido 5-[[1-[[4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-furan-3-carboxílico,

5 Ester de ácido 4-{{1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-hidroximetil}-1-metil-1H-pirrol-2-il- carboxílico, (1,1-dimetiletil),

Etiléster de ácido 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]-sulfonil]-3-metil-5-trifluoro-metil-1H-indol-2-il]metil]-tiazol-4-carboxílico,

Etiléster de ácido 2-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-tiazol-4-carboxílico;

15 Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluoro)-6-fluoro-1H-indol-2-il]metil]benzoico,

Ácido 4-[[1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzoico,

20 Metiléster de ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-benzoico,

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-benzoico,

25 Metiléster de ácido 4-[[[1-[3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-sulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil]benzoico

Ácido 4-[[[1-[3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonil]-5-(cloro)-1H-indol-2-il]metil]benzoico,

30 Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-3-

metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]-benzoico,

Metiléster de ácido 5-[[1-[[3-(1,1-dimetiletíl)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metil]-tiofen-2-carboxílico,

5 Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletíl)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-4-fluoro-benzoico,

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletíl)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-5-fluoro-benzoico,

10 Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletíl)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-6-metoxi-benzoico,

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletíl)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-4-cloro-6-fluoro-benzoico,

15 Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletíl)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-5-piridin-carboxílico,

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletíl)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-2-cloro-benzoico,

Ácido 3-[[1-[[3-(1,1-dimetiletíl)-fenil]sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-6-fluoro-benzoico,

20 Ácido 3-[[1-[[4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il]-sulfonil]-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]metil]-6-fluoro-benzoico,

Ácido 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletíl)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]fluoro-metil]benzoico,

25 4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletíl)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2H-tetrazol-5-il-bencilo,

N-[4-[[1-[[3-(1,1-dimetiletíl)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metil]benzil]-metansulfonamida

30 y las sales farmacéuticamente aceptables de estos

compuestos.

14. Un compuesto correspondiente a la fórmula I, definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con
5 exclusión de los siguientes compuestos:

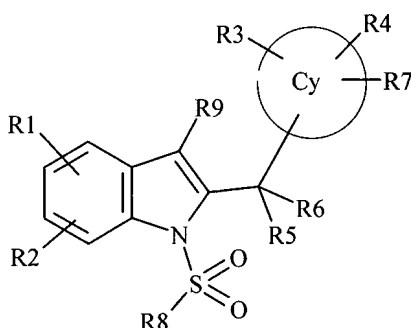
- Ácido 2-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridincarboxílico;
- Ácido 2-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridin- carboxílico;
- 10 - Ácido 2-[[6-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridin- carboxílico;
- Ácido 4-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridincarboxílico;
- Ácido 3-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-4-piridincarboxílico;
- 15 - Ácido 4-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridin- carboxílico;
- Ácido 2-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-benzoico;
- 20 - Ácido 3-[[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-4-piridin- carboxílico;
- Ácido 4-[1-hidroxil-1-[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]etil]-3-piridincarboxílico;
- Ácido 4-[1-[5-metoxi-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]etil]-3-piridincarboxílico;
- 25 - Metiléster de ácido 4-[[3-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridin- carboxílico;
- Etiléster de ácido 5-[hidroxil-5-(metiltio)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il] metil]-2-furancarboxílico;
- 30

- Etiléster de ácido 5-[[5-(metiltio)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]metil]-2-furancarboxílico;
- Ácido 4-[[3-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-3-piridin- carboxílico;
- 5 - 4-[[1-(Fenilsulfonil)-1H-inden-2-il]carbonil]-benzonitrilo.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un compuesto derivado de indol, en especial, útil en terapéutica, caracterizado porque el mismo se selecciona entre

i) los compuestos de la fórmula:



(I)

ii) las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de la fórmula (I);

en las que R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 y Cy son tales como se definen en la reivindicación 1.

Aplicación: la invención se aplica en el campo farmacéutico, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y, en particular, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

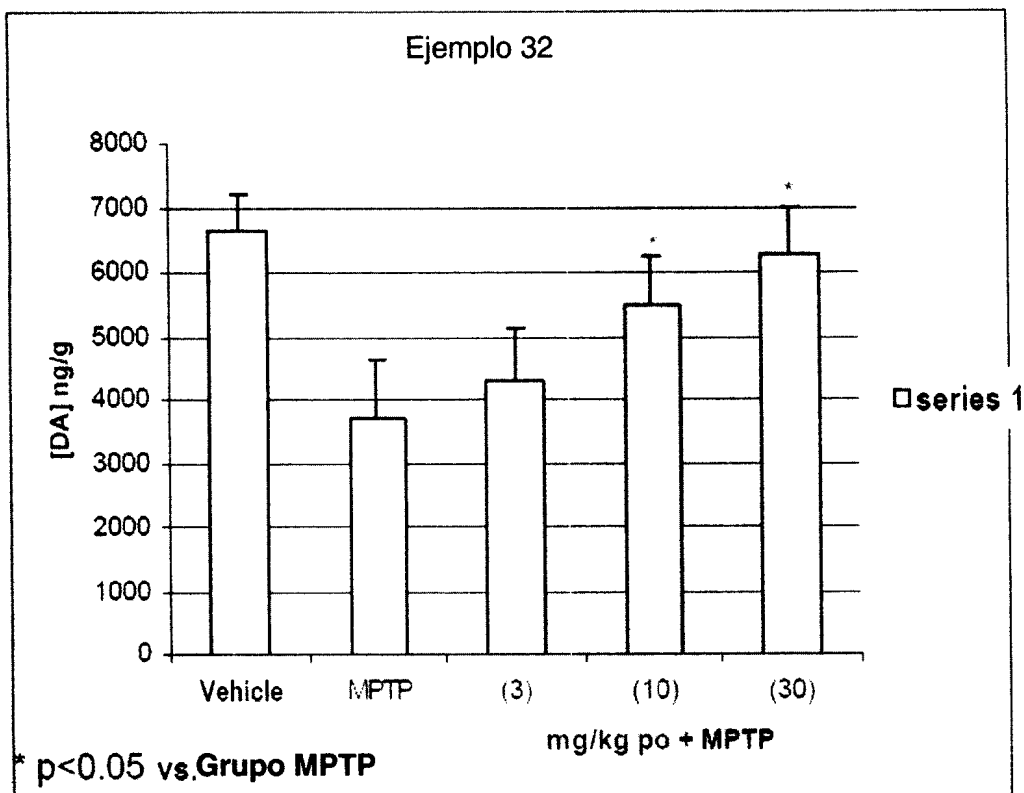


FIG. 1

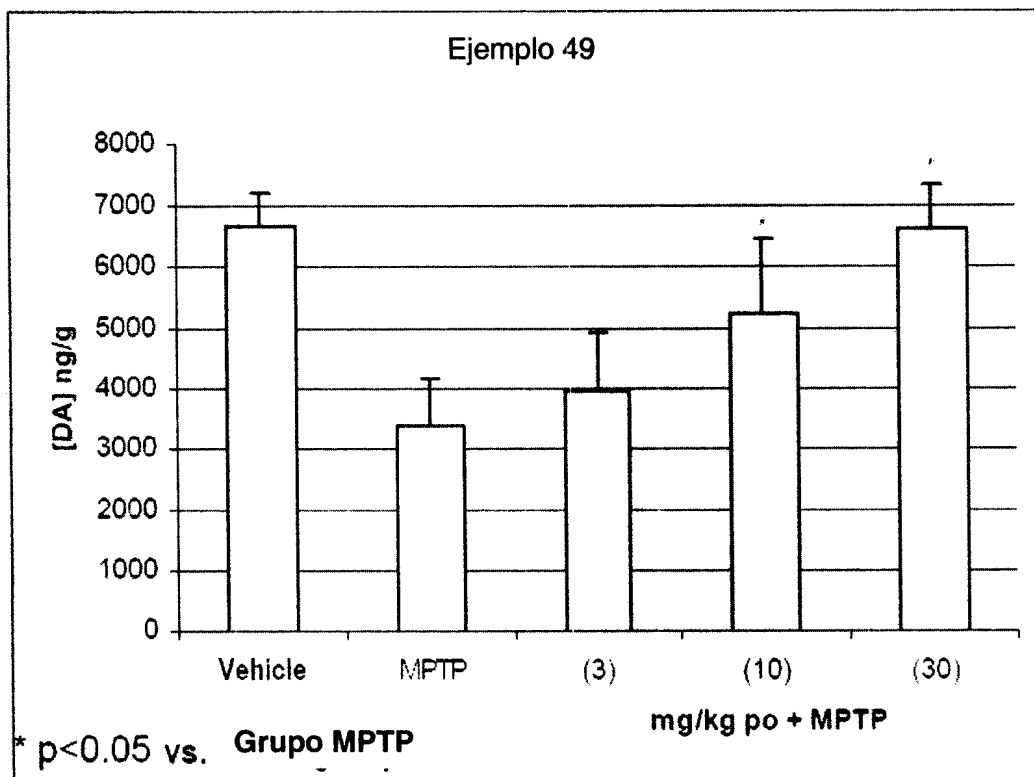


FIG. 2

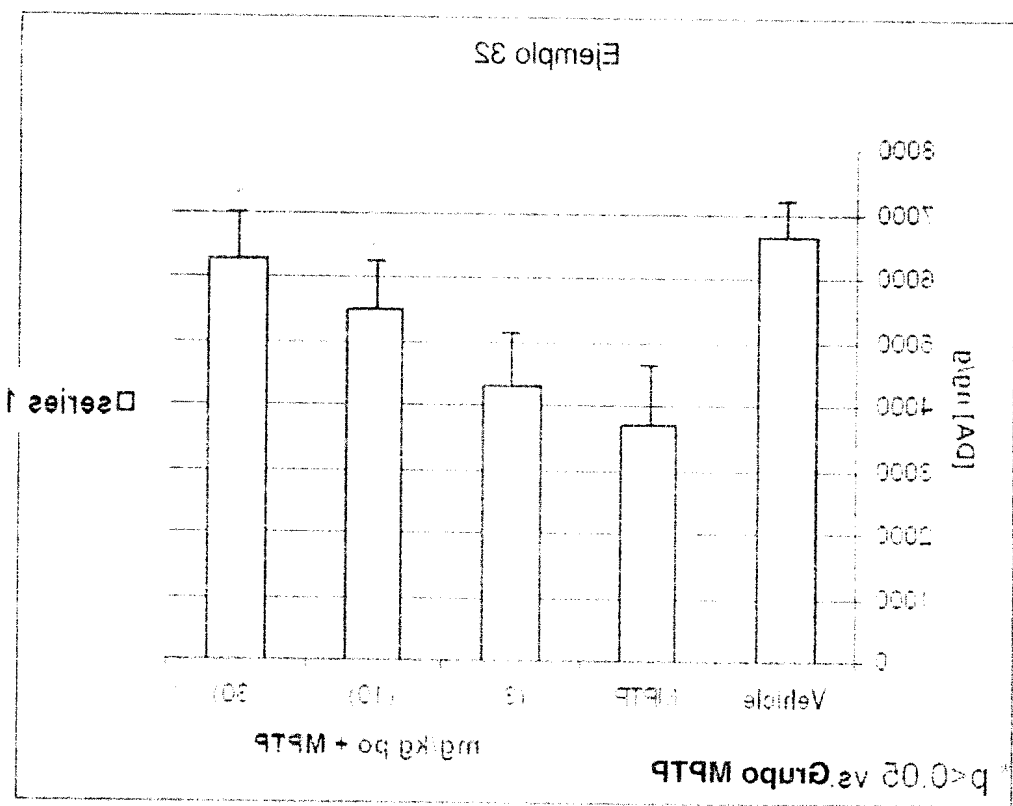


FIG. 1

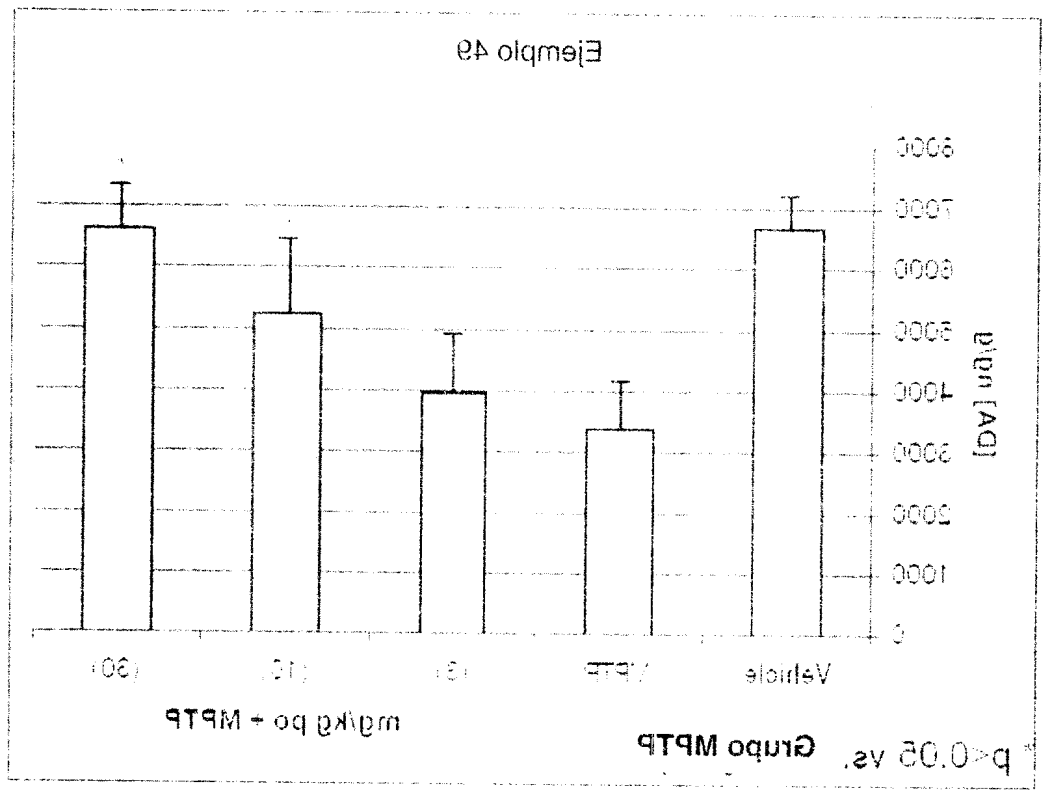


FIG. 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES			
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) LABORATOIRES FOURNIER SA			
(72) Inventor(es) Jérôme AMAUDRUT; Benaissa BOUBIA; Maria Johanna Petronella VAN DONGEN; Fabrice GUILLIER y Olivia POUPARDIN-OLIVIER			
(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
FRANCESA	0956259	11/09/2009	FRANCIA
FRANCESA	1050107	08/01/2010	FRANCIA
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 1703/2011	
Fecha de presentación de la solicitud: 10/09/2010		N° publicación: WO 2011/030068	
No. de solicitud: PCT/FR2010/051884			
(54) Titulo: "UTILIZACION DE DERIVADOS DEL INDOL COMO ACTIVADORES DE NURR-1 PARA LA APLICACIÓN EN TRATAMIENTOS DE ENFERMEDADES COMO EL PARKINSON"			

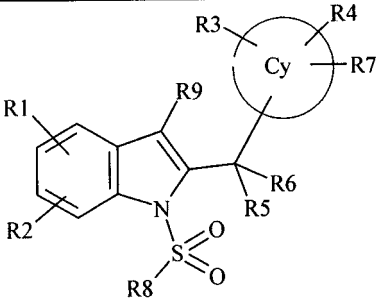
762

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

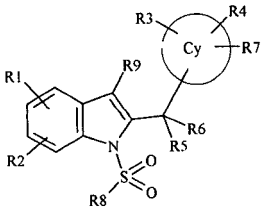
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:				
(51) Clasificación Internacional :				
(71)Solicitante(s) LABORATOIRES FOURNIER SA				
(72) Inventor(es) Jérôme AMAUDRUT; Benaïssa BOUBIA; Maria Johanna Petronella VAN DONGEN; Fabrice GUILLIER y Olivia POUPARDIN-OLIVIER				
(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO				
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
FRANCESA		0956259	11/09/2009	FRANCIA
FRANCESA		1050107	08/01/2010	FRANCIA
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional:		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 1703/2011		
Fecha de presentación de la solicitud: 10/09/2010		No. de publicación: WO 2011/030068		
No. de solicitud: PCT/FR2010/051884				



(54) Titulo: **“UTILIZACION DE DERIVADOS DEL INDOL COMO ACTIVADORES DE NURR-1 PARA LA APLICACIÓN EN TRATAMIENTOS DE ENFERMEDADES COMO EL PARKINSON”**

Resumen:

La presente invención se refiere a un compuesto derivado de indol, en especial, útil en terapéutica, caracterizado porque el mismo se selecciona entre
i) los compuestos de la fórmula:



(I)

ii) las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de la fórmula (I);
en las que R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 y Cy son tales como se definen en la reivindicación 1.
Aplicación: la invención se aplica en el campo farmacéutico, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y, en particular, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

763



No. 12-041658- -00000-0000

Fecha: 2012-03-09 14:20:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 263

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐