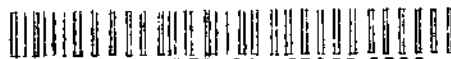


**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-076601- -00000-0000

Fecha: 2007-07-26 16:49:59 Dep: 2020 NUECREACION
 Tra: 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALI
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 286

cación

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.**

sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Dirección: 300 Somerset Corporate Blvd,
Bridgewater,
New Jersey 08807-2854,
Estados Unidos de AméricaDomicilio: Bridgewater,
New Jersey 08807-2854,
Estados Unidos de América**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Cual ☐Número ☐

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@camyp.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Cual ☐Número 438.019 T.P. 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Keith J. HARRIS**
 3 Tiger Brook Lane,
 Chester,
 New Jersey 07930,
 Estados Unidos de América

3. **Rose M. MATHEW**
 39 Milestone Drive,
 Ringoes,
 New Jersey 08551,
 Estados Unidos de América

5. **Thaddeus R. NIEDUZAK**
 12 Hughes Road,
 Bridgewater,
 New Jersey 08807,
 Estados Unidos de América

7. **Zhaoxia YANG**
 5 Millstone Lane,
 Whitehouse Station,
 New Jersey 08889,
 Estados Unidos de América

2. **Hans-Jochen LANG**
 Ruedesheimer Strasse 7,
 65719 Hofheim-wallau,
 Alemania

4. **Stephen J. SHIMSHOCK**
 13 Banor Drive,
 Hillsborough,
 New Jersey 08844,
 Estados Unidos de América

6. **Sharon JACKSON**
 2 Erskine Road,
 Whitehouse Station,
 New Jersey 08889,
 Estados Unidos de América

8. **Kenneth J. BORDEAU**
 211 Durham-nox Road,
 Kintversville,
 Pennsylvania 18930,
 Estados Unidos de América

5

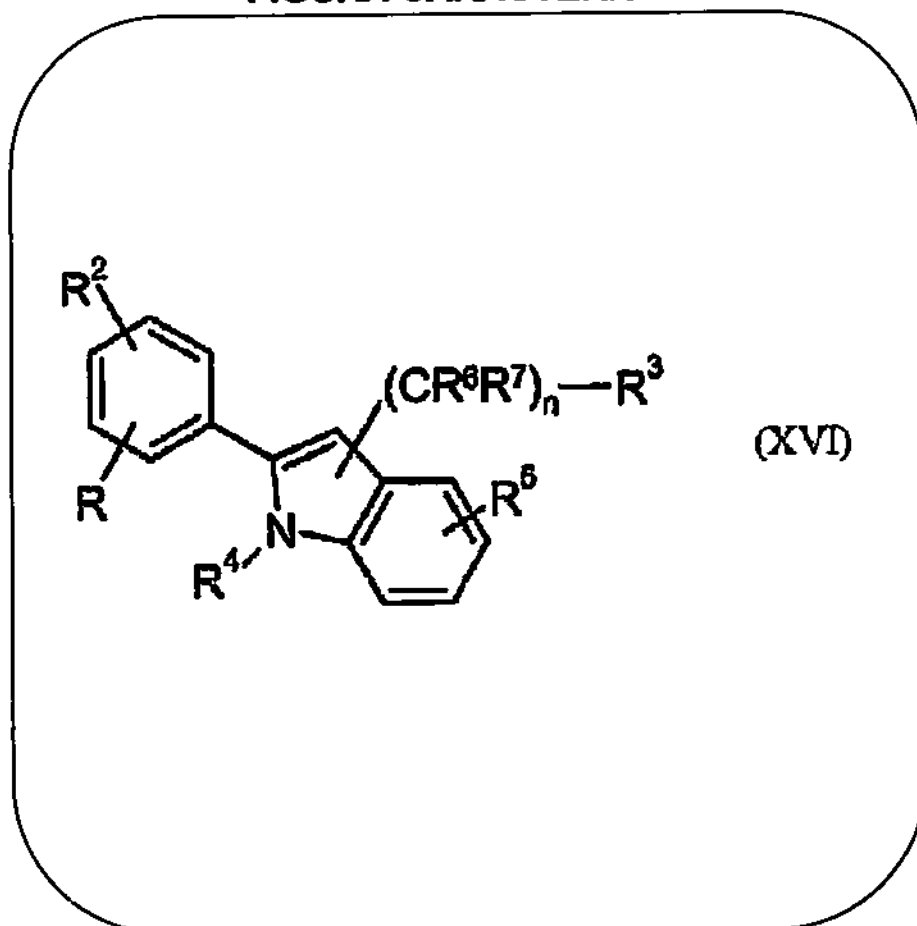
PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2006/002736Publicación Internacional No. WO 2006/081343 A1Fecha: 25 de enero de 2006Fecha: 3 de agosto de 2006

6	Título (54) <u>2-FENILINDOLES COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA PROSTAGLANDINA D2</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 209/012</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>26 de enero de 2005</u>
			(31) Número de Solicitud <u>60/647,307</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>07-57,555</u> Fecha: <u>16 de julio de 2007</u>		
10	Anexos:		
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.		
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
☒	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.		
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.		
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.		
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.		
☒	Arte final 12x12		
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.		
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

3
7

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

FBH

53

XO

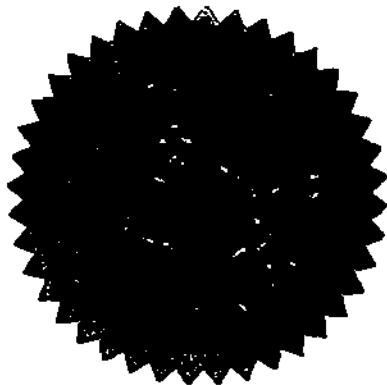
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

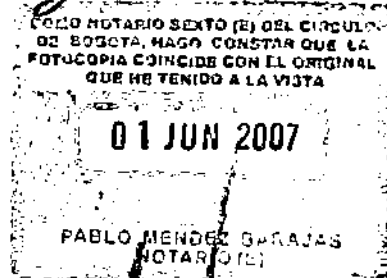
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
TINA M WISBESKI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
TINA M WISBESKI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 5TH DAY OF MARCH 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A284990
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC

domiciliado (s) en/of 300 Somerset Corporate Boulevard

Bridgewater, New Jersey 08807

United States of America

Por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si tuviere de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the next fact or its exercise will suffice. The representation shall be exercised by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition,

consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

47
protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

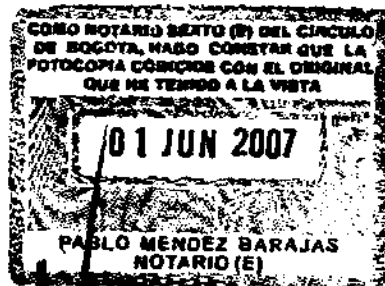
Dado y firmado hoy/Given and signed this 27 Day of February 2007

en/in Bridgewater, New Jersey United States of America

por/by Andrea Q. Ryan, Assistant Secretary

Firma/Signature

Andrea Q. Ryan



87

**NOTARIAL CERTIFICATE
(Corporation)**

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

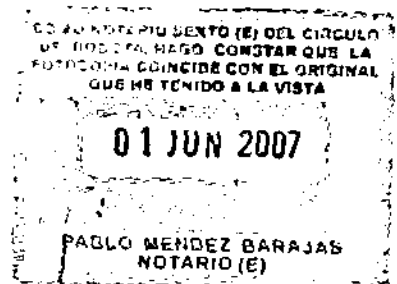
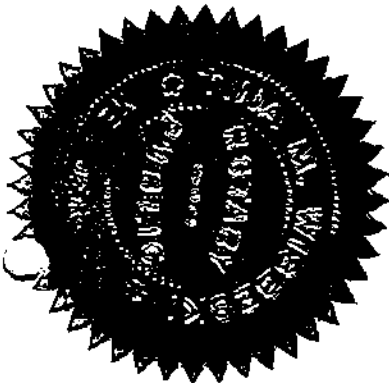
On this 27th day of February, 2007, personally appeared before me, Andrea Q. Ryan, Assistant Secretary, known or identified to me to be the individual described in and who executed the foregoing document, Power of Attorney, and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed by authority of the said Corporation incorporated under the laws of the State of Delaware, United States of America.

I further certify that said authority, dated December 19, 2003, is based on a Resolution of the Board of Directors of said Corporation, which I have seen, appointing the said individual Assistant Secretary with full power to sign the foregoing document on behalf of the said Corporation and that the purposes for which said document is granted are within the scope of the objects or activities of said Corporation,

SEAL


Notary Public

Tina M. Wisbeski
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires August 5, 2009



TRADUCCIÓN OFICIAL 115/2007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **AVENTIS PHARMACEUTICALS INC**, EMPRESA DOMICILIADA EN 300 SOMERSET CORPORATE BOULEVARD, BRIDGEWATER, NEW JERSEY 08807, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 27 DE FEBRERO DE 2007 EN BRIDGEWATER, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, POR ANDREA Q. RYAN, APODERADO

FIRMADO: (ILEGIBLE)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

(SOCIEDAD)

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

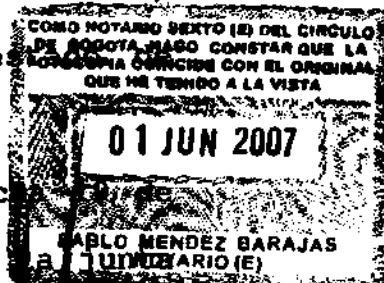
ESTADO DE NUEVA JERSEY

CONDADO DE SOMERSET

DECLARACIÓN JURADA

Hoy 27 de febrero de 2007, compareció personalmente ante mí, ANDREA Q. RYAN, apoderado, conocido o quien se identificó ante mí como la persona descrita y quien firmó el documento precedente, poder, y reconoció el mismo como un acto de su libre albedrío para los usos y objetivos allí expresados, mediante autorización de dicha sociedad, constituida de acuerdo con las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Además certifico que dicha autorización, de fecha 10 de diciembre de 2003, se basa en la resolución de la directiva de dicha resolución, que he visto, y designó a dicho secretario asistente con plenos poderes para firmar el documento precedente a nombre de dicha empresa y que los objetivos para los cuales se otorga dicho documento



están dentro del alcance del objeto social o actividades de dicha sociedad.

FIRMADO: TINA M. WISBESKI.

SELLO: NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE NUEVA JERSEY, MI CARGO
VENCE EL DE AGOSTO DE 2009.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA .

Este documento público

2. ha sido firmado por TINA M WISBESKI

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY

4. y lleva el sello/estampilla de TINA M. WISBESKI, NOTARIO

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey
de 2007

6. el 5 de marzo

7. por: Bradley Abelow, tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado número A284990

9. Sello: (ILEGIBLE)

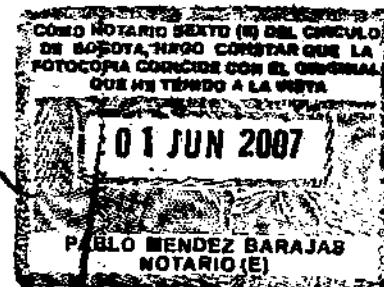
10. Firma: BRADLEY ABELAI

COLO- 15896-841-006-4

WPCL002G ID 8837

Bogotá, 16 de mayo de 2007.

Edmundo Calabro
Edmundo Calabro Requena
TRADUCTOR OFICIAL
BOLSA - ESPAÑOL - INGLÉS
Reg. 341 Febrero de 1996

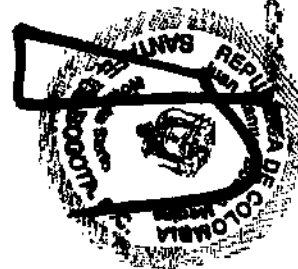
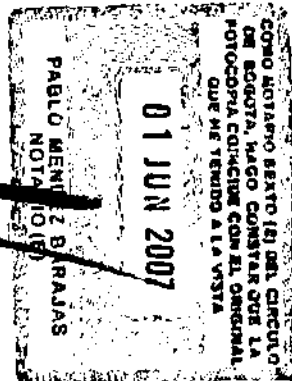


MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

852919
eduardo calado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2007 MAY 17 P 12:15
Bam
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



COMO NOTARIO SEXTO (5) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA
Eduardo Calado
COINCIDE (N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 17 MAY 2007

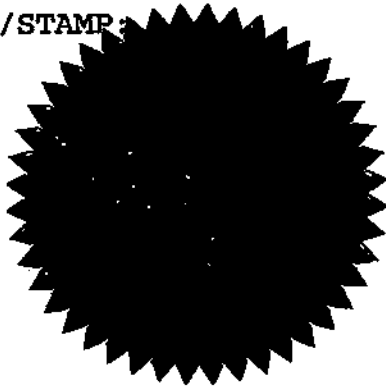
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
TINA M WISBESKI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
TINA M WISBESKI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 27TH DAY OF JUNE 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A295656
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

12
12

NOTARIAL TRUE COPY

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME,

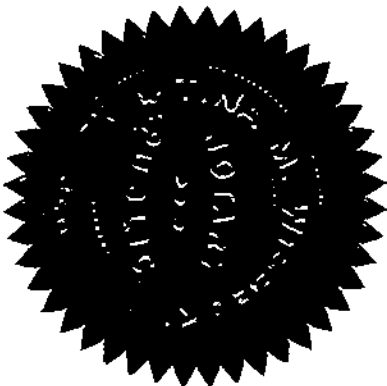
I Do Hereby Certify under the Oath of my Office and Seal that the annexed document(s) are TRUE COPIES of the original document(s) which I have compared.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the Seal under the Oath of my Office

At Bridgewater, New Jersey, United States of America

this 21st day of June, 2007.

SEAL:



Tina M. Wisbeski
Notary Public

Tina M. Wisbeski
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires August 5, 2009

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to Aventis Pharmaceuticals Inc. (Assignee), 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807-2854, United States of America, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for United States Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No. USAV2003/0155 and (if filed prior to the execution hereof) filed on January 25, 2006, as Serial No. PCT/US06/02736, entitled

2-PHENYL-INDOLES AS PROSTAGLANDIN D2 RECEPTOR ANTAGONISTS

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

Provisional Application Filing Date: January 26, 2005
Provisional Application No.: 60/647,307; and

International Application Filing Date: January 25, 2006.
International Application No.: PCT/US06/02736

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on said United States application, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said United States application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at Bridgewater, NJ, USA on this 27th day of February, ~~2003~~ 2006
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]

Inventor's Name: Keith John HARRIS

Residential Address: 3 Tiger Brook Lane, Chester, NJ 07930 USA

Witnessed by Tina M. Wisbeski
(Printed Name)

Tina M. Wisbeski
(Signature)

Witnessed by Nancy J. Ingram
(Printed Name)

Nancy J. Ingram
(Signature)

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2005.
(City, State and Nation)

Signature: _____

Inventor's Name: Hans-Jochen LANG

Residential Address: Ruedesheimer Str. 7, Hofheim-Wallau, 65719 Germany

Witnessed by _____
(Printed Name)

(Signature)

Witnessed by _____
(Printed Name)

(Signature)

Signed at Bridgewater, NJ, USA on this 27th day of February, ~~2003~~ 2006
(City, State and Nation)

Signature: Rose M. Mathew

Inventor's Name: Rose M. MATHEW

Residential Address: 39 Milestone Drive, Ringoes, NJ 08551 USA

Witnessed by Tina M. Wisbeski
(Printed Name)

Tina M. Wisbeski
(Signature)

Witnessed by Nancy J. Ingram
(Printed Name)

Nancy J. Ingram
(Signature)

Signed at Bridgewater on this 27th day of February, 2006
(City, State and Nation) 2005

Signature: Stephen J. Shimshock
Inventor's Name: Stephen J. SHIMSHOCK
Residential Address: 13 Banor Drive, Hillsborough, NJ 08844 USA

Witnessed by Tina M. Wisbeski Tina M. Wisbeski
(Printed Name) (Signature)

Witnessed by Nancy J. Ingram Nancy J. Ingram
(Printed Name) (Signature)

Signed at bridge water on this 27 day of February, 2006
(City, State and Nation) 2005

Signature: Thaddeus R. Nieduzak
Inventor's Name: Thaddeus R. NIEDUZAK
Residential Address: 12 Hughes Road, Bridgewater, NJ 08807 USA

Witnessed by Tina M. Wisbeski Tina M. Wisbeski
(Printed Name) (Signature)

Witnessed by Nancy J. Ingram Nancy J. Ingram
(Printed Name) (Signature)

Signed at Bridgewater on this 27th day of February, 2006
(City, State and Nation) 2005

Signature: Sharon Jackson
Inventor's Name: Sharon JACKSON
Residential Address: 2 Erskine Road, Whitehouse Station, NJ 08889 USA

Witnessed by Tina M. Wisbeski Tina M. Wisbeski
(Printed Name) (Signature)

Witnessed by Nancy J. Ingram Nancy J. Ingram
(Printed Name) (Signature)

Signed at Bridgewater NJ USA on this 27th day of February, 2006
(City, State and Nation) 2005

Signature: [Signature]

Inventor's Name: Zhaoxia YANG

Residential Address: 5 Millstone Lane, Whitehouse Station, NJ 08889 USA

Witnessed by Tinam Wisbesi Tinam Wisbesi
(Printed Name) (Signature)

Witnessed by Nancy J Ingram Nancy J Ingram
(Printed Name) (Signature)

Signed at Bridgewater NJ, USA on this 27th day of February, 2006
(City, State and Nation) 2005

Signature: [Signature]

Inventor's Name: Kenneth J. BORDEAU

Residential Address: 211 Durham-Nox Road, Kintnersville, PA 18930 USA

Witnessed by Tinam Wisbesi Tinam Wisbesi
(Printed Name) (Signature)

Witnessed by Nancy J Ingram Nancy J Ingram
(Printed Name) (Signature)

✓
F

USAV2003/0155

Signed at _____ on this _____ day of _____, ²⁰⁰⁶~~2003~~.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: Keith John HARRIS
Residential Address: 3 Tiger Brook Lane, Chester, NJ 07930 USA

Witnessed by _____
(Printed Name) (Signature)

Witnessed by _____
(Printed Name) (Signature)

Signed at Hofheim on this _____ day of 3rd March, ²⁰⁰⁶~~2003~~.
(City, State and Nation)

Signature: Hans-Jochen Lang
Inventor's Name: Hans-Jochen LANG
Residential Address: Ruedenheimer Str. 7, Hofheim-Wallau, 65719 Germany

Witnessed by HORIKA LANG Horika Lang
(Printed Name) (Signature)

Witnessed by Thomas Wetlaufer Thomas Wetlaufer
(Printed Name) (Signature)

Signed at _____ on this _____ day of _____, ²⁰⁰⁶~~2003~~.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: Rose M. MATHEW
Residential Address: 39 Milestone Drive, Ringoes, NJ 08551 USA

Witnessed by _____
(Printed Name) (Signature)

Witnessed by _____
(Printed Name) (Signature)

18
18

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 09/07.07 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

TRASPASO

Por un valor recibido y con la intención de quedar legalmente vinculados, los *suscritos inventores conjuntos* (los Cedentes) venden, ceden y transfieren a Aventis Pharmaceuticals Inc. (el Cesionario), 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807-2854, Estados Unidos de América, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todo el derecho, título e interés en y a nuestra invención y toda mejora que se efectúe a la misma, en todos los países del mundo, relacinada en y con la solicitud de patente de Estados Unidos, caso de abogado No. USA V2003/0155 y (si se presenta antes de la ejecución de este documento) y presentada el 25 de enero de 2006 bajo el No. de Serie PCT/US06/02736, titulada

2-FENILINDOLES COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR PROTAGLADINA D2

y para todas las solicitudes de patente que reivindican prioridad para o se derivan de dichas solicitudes prioritarias:

Fecha de presentación de la solicitud provisional: 26 de enero de 2005

Solicitud provisional No. 60/647.307 y

Fecha de presentación de solicitud internacional: 25 de enero de 2006

Solicitud internacional No. PCT/US06/02736

Y todos los derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios bajo la Convención internacional para la protección de la propiedad industrial, incluyendo el derecho a reivindicar con base en dicha solicitud norteamericana y bajo toda y cualquier patente que le pueda ser otorgada y todo derecho, título e interés en y a toda solicitud de patente presentada o a ser presentada para dicha invención en cualquier otro país u organización relacionada con el otorgamiento de patentes, incluyendo continuaciones, divisiones, reexpediciones y solicitudes sustitutas de dicha solicitud norteamericana y cualquiera y toda patente expedida a dicha invención y

19
19
cualquier reexpedición, derivación y extensión y los derechos gubernamentales de exclusividad de la misma.

Autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes que otorguen y expidan cualquiera y toda patente otorgada sobre dicha invención a dicho cesionario o sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a las personas que dicho cesionario pueda designar.

Acordamos que, a solicitud, sin costo para dicho cesionario, pero a su propia cuenta, firmaremos todos los documentos, prestaremos todos los juramentos y haremos todos los actos que sean necesarios, aconsejables o convenientes para asegurar y mantener las patentes de dicha invención en cualquiera y todo país y para invertir su título en dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o personas designadas.

Garantizamos a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales que los derechos y propiedad que por el presente cedemos están a paz y salvo de todo gravamen y que tenemos todo el derecho a ceder el mismo en la forma aquí expresada.

Firmado en Bridgewater, NJ, E.U.A. hoy 27 de febrero de 2006.

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: [Firma ilegible]

Nombre del inventor: **Keith John HARRIS**

Dirección de la residencia: 3 Tiger Brook Lane, Chester NJ 07930 E.U.A.

Testigo: Tina M. Wisbeski [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Testigo: Nancy J. Ingram [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Firmado en (en blanco) hoy (en blanco) 2005.

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: [en blanco]

Nombre del inventor: **Hans-Jochen LANG**

Dirección residencia: Ruedesheimer Str. 7, Hofheim-Wallau, 65719, Alemania.

Testigo: [En blanco] [En blanco]

(Nombre impreso) (Firma)

Testigo: [En blanco] [En blanco]

(Nombre impreso) (Firma)

Firmado en Bridgewater, NJ, E.U.A. hoy 27 de febrero de 2006

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: [Firma ilegible]

Nombre del inventor: **Rose M. MATHEW**

Dirección de la residencia: 39 Milestone Drive, Ringoes, NJ 08551 E.U.A.

Testigo: Tina M. Wisbeski [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Testigo: Nancy J. Ingram [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Firmado en Bridgewater, NJ, E.U.A. hoy 27 de febrero de 2006

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: [Firma ilegible]

Nombre del inventor: **Stephen J. SHIMSHOCK**

Dirección de la residencia: 13 Banor Drive, Hillsborough, NJ 08844 E.U.A.

Testigo: Tina M. Wisbeski [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Testigo: Nancy J. Ingram [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Firmado en Bridgewater, NJ, E.U.A. hoy 27 de febrero de 2006

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: [Firma ilegible]

Nombre del inventor: **Thaddeus R. NIEDUZAK**

Dirección de la residencia: 12 Hughes Road, Bridgewater, NJ 08807 E.U.A.

Testigo: Tina M. Wisbeski [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Testigo: Nancy J. Ingram [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Firmado en Bridgewater, NJ, E.U.A. hoy 27 de febrero de 2006

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: [Firma ilegible]

Nombre del inventor: **Sharon JACKSON**

Dirección de residencia: 2 Erskine Road, Whitehouse Station, NJ 08889 E.U.A.

Testigo: Tina M. Wisbeski [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Testigo: Nancy J. Ingram [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Firmado en Bridgewater, NJ, E.U.A. hoy 27 de febrero de 2006

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: [Firma ilegible]

Nombre del inventor: **Zhaoxia YANG**

Dirección de residencia: 5 Millstone Lane, Whitehouse Station, NJ 08889 E.U.A.

Testigo: Tina M. Wisbeski [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Testigo: Nancy J. Ingram [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Firmado en Bridgewater, NJ, E.U.A. hoy 27 de febrero de 2006

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: [Firma ilegible]

Nombre del inventor: **Kenneth J. BORDEAU**

Dirección de la residencia: 211 Durham-Nox Road, Kinterville, PA 18930 E.U.A.

Testigo: Tina M. Wisbeski [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Testigo: Nancy J. Ingram [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Firmado en (en blanco) hoy (en blanco) 2005.

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: [en blanco]

Nombre del inventor: Keith John HARRIS

Dirección de la residencia: 3 Tiger Brook Lane, Chester NJ 07930 E.U.A.

Testigo: [En blanco] [En blanco]

(Nombre impreso) (Firma)

Testigo: [En blanco] [En blanco]

(Nombre impreso) (Firma)

Firmado en Hoffelm, NJ, E.U.A. **hoy** 13 de marzo de 2006

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: [Firma ilegible]

Nombre del inventor: Hans-Jochen LANG

Dirección residencia: Ruedesheimer Str. 7, Hoffelm-Wallau, 65719, Alemania.

Testigo: Monika Lang [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Testigo: Thomas (ilegible) [Firma ilegible]

(Nombre impreso) (Firma)

Firmado en(en blanco) **hoy** (en blanco) 2005.

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: [en blanco]

Nombre del inventor: Rose M. MATHEW

Dirección de la residencia: 39 Milestone Drive, Ringoes, NJ 08551 E.U.A.

Testigo: [En blanco] [En blanco]

(Nombre impreso) (Firma)

Testigo: [En blanco] [En blanco]

(Nombre impreso) (Firma)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL DE COPIA FIEL

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

ESTADO DE NEW JERSEY

CONDADO DE SOMERSET

75
13

A QUIEN CORRESPONDA,

Por el presente certifico bajo el juramento de mi cargo y sello que el/los documento(s) anexos son COPIAS FIELES del/de los documento(s) originales que he comparado.

EN FE DE LO CUAL, he firmado e impuesto el Sello bajo juramento de mi cargo.

En Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos de América

Hoy 21 de junio de 2007

SELLO
Tina M. Wisbeski
Notario Público
(Ilegible)

[Firma ilegible]
Notario Público

Tina M. Wisbeski
Notario Público de New Jersey
Mi comisión expira el 5 de agosto de 2009

APOSTILLA

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

- 1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
- 2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:**
TINA M. WISBESKI
- 3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE:**
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
- 4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE**
TINA M. WISBESKI, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY

6. EL 27 DE JUNIO DE 2007

7. POR Bradley Abelow, TESORERO DE NEW JERSEY

8. No. A295856

9. SELLO: SELLO DEL (ILEGIBLE), ESTADO DE NEW JERSEY

10. FIRMA (FIRMA ILEGIBLE)

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 15896-841-017-1

WPC-15896- ID 1-

JUL 24/07

Maria E. Martelo
TRADUCCION No: 09/07.07
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2007 JUL 24 P 12:10
BOV
DEPTO DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
876158
M. Martelo
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA(S) DE

[Signature]

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 24 JUL 2007

TRANSCRIPCION No. 1
 MARIA ELENA MARTINEZ
 Traductora e Intérprete Oficial
 Inglés - Español - Inglés
 Res. No. 2532 Min. Justicia



SEDA NOT. SANTA FE DE BOGOTA

8 JUL 2007

X

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT



(43) International Publication Date
3 August 2006 (03.08.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/081343 A1

(51) International Patent Classifications:

C07D 209/12 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01) A61K 31/405 (2006.01)
C07D 209/22 (2006.01) A61K 31/4243 (2006.01)
C07D 209/24 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/002736

(22) International Filing Date: 25 January 2006 (25.01.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/647,307 26 January 2005 (26.01.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AVEN-
TIS PHARMACEUTICALS INC. [US/US]; 300 Som-
erset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807-2854
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HARRIS, Keith,
J. [GB/US]; 3 Tiger Brook Lane, Chester, NJ 07930
(US). LANG, Hans-Jochen [DE/DE]; Ruedesheimer Str.
7, 65719 Hofheim-walau (DE). MATHEW, Rose, M.
[IN/US]; 39 Milestone Drive, Ringoes, NJ 08551 (US).
SHIMSHOCK, Stephen, J. [US/US]; 13 Banor Drive,
Hillsborough, NJ 08844 (US). NIEDUZAK, Thaddens,
R. [US/US]; 12 Hughes Road, Bridgewater, NJ 08807
(US). JACKSON, Sharon [US/US]; 2 Eskine Road,
Whitehouse Station, NJ 08889 (US). YANG, Zhaoxia
[CN/US]; 5 Millsboro Lane, Whitehouse Station, NJ
08889 (US). BORDEAU, Kenneth, J. [US/US]; 211
Durham-nox Road, Kinnersville, PA 18930 (US).

(74) Agents: BOLCSAK, James, W. et al.; Sanofi-Aventis,
Route 202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-
08807 (US).

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

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

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

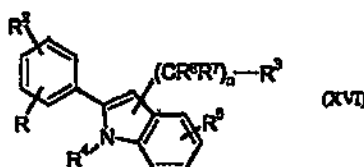
Published:

— with international search report

— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: 2-PHENYL-INDOLES AS PROSTAGLANDIN D2 RECEPTOR ANTAGONISTS



(57) Abstract: The present invention is directed to a compound of Formula (XVI) wherein R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and n are as defined herein, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug, a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of one or more compounds according to Formula (XVI) in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier, a method of treating a patient suffering from a PGD2-mediated disorder including, but not limited to, allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, disorders accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis and urticaria), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleeping disorders) which are generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and heating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like by administering to said patient a pharmaceutically effective amount of a compound according to Formula (XVI).

WO 2006/081343 A1

2/6
26

- 1 -

5

10 **2-PHENYL-INDOLES AS PROSTAGLANDIN D2 RECEPTOR ANTAGONISTS**

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/647,307, filed January 26, 2005.

15

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to 2-phenyl-indole compounds, their preparation, pharmaceutical compositions containing these compounds, and their pharmaceutical use in the treatment of disease states capable of being modulated by the inhibition of the prostaglandin D2 receptor.

20

BACKGROUND OF THE INVENTION

Local allergen challenge in patients with allergic rhinitis, bronchial asthma, allergic conjunctivitis and atopic dermatitis has been shown to result in rapid elevation of prostaglandin D2 ("PGD2") levels in nasal and bronchial lavage fluids, tears and skin chamber fluids. PGD2 has many inflammatory actions, such as increasing vascular permeability in the conjunctiva and skin, increasing nasal airway resistance, airway narrowing and eosinophil infiltration into the conjunctiva and trachea.

25

PGD2 is the major cyclooxygenase product of arachidonic acid produced from mast cells on immunological challenge [Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE, *J. Immunol.* 129, 1627-1631, 1982]. Activated mast cells, a major source of PGD2, are one of the key players in driving the allergic response in conditions such as asthma, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, allergic dermatitis and other diseases [Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New insights into the role of the mast cell in asthma, *Clin Exp Allergy* 33, 550-556, 2003].

30

Many of the actions of PGD2 are mediated through its action on the D-type prostaglandin ("DP") receptor, a G protein-coupled receptor expressed on epithelium and smooth muscle.

35

2/2
27

In asthma, the respiratory epithelium has long been recognized as a key source of inflammatory cytokines and chemokines that drive the progression of the disease [Holgate S, Lackie P, Wilson S, Roche W, Davies D, Bronchial Epithelium as a Key Regulator of Airway Allergen Sensitization and Remodelling in Asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* 162, 113-117, 2000]. In an experimental murine model of asthma, the DP receptor is dramatically up-regulated on airway epithelium on antigen challenge [Matsunaka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma, *Science* 287, 2013-2017, 2000]. In knockout mice, lacking the DP receptor, there is a marked reduction in airway hyperactivity and chronic inflammation [Matsunaka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma, *Science* 287, 2013-2017, 2000]; two of the cardinal features of human asthma.

The DP receptor is also thought to be involved in human allergic rhinitis, a frequent allergic disease that is characterized by the symptoms of sneezing, itching, rhinorea and nasal congestion. Local administration of PGD2 to the nose causes a dose dependent increase in nasal congestion [Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP, Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy, *J Allergy Clin Immunol.* 86(6 Pt 1), 924-35, 1990].

DP receptor antagonists have been shown to reduce airway inflammation in a guinea pig experimental asthma model [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H (2001), Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751, *J Pharmacol Exp Ther.* 298(2), 411-9, 2001]. PGD2, therefore, appears to act on the DP receptor and plays an important role in elicitation of certain key features of allergic asthma.

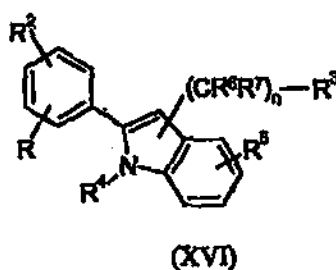
DP antagonists have been shown to be effective at alleviating the symptoms of allergic rhinitis in multiple species, and more specifically have been shown to inhibit the antigen-induced nasal congestion, the most manifest symptom of allergic rhinitis [Jones, T. R., Savoie, C., Robichaud, A., Sturino, C., Scheigetz, J., Lachance, N., Roy, B., Boyd, M., Abraham, W., Studies with a DP receptor antagonist in sheep and guinea pig models of allergic rhinitis, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 167, A218, 2003; and Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751. *J Pharmacol Exp Ther.* 298(2), 411-9, 2001].

- DP antagonists are also effective in experimental models of allergic conjunctivitis and allergic dermatitis [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751. *J Pharmacol Exp Ther.* 298(2), 411-9, 2001; and Torisu K, Kobayashi K, Iwahashi M, Nakai Y, Onoda T, Nagase T, Sugimoto I, Okada Y, Matsumoto R, Nanbu F, Ohuchida S, Nakai H, Toda M, Discovery of a new class of potent, selective, and orally active prostaglandin D₂ receptor antagonists, *Bioorg. & Med. Chem.* 12, 5361-5378, 2004].

10

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to a compound of Formula (XVI):



wherein:

- 15 R is R¹SO₂-, R¹SO-, R¹S-, R¹CO-, R³-C(=O)-NH-, or R³-SO₂-NH-;
- R¹ is alkyl, alkenyl, or alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocycyl, heterocyclenyl, or multicyclic alkaryl, each of which is optionally substituted by one or more ring group substituents, or
- 20 -NRR² when R is R¹SO₂- or R¹CO-;
- R² is hydrogen, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycyl, heterocyclenyl, or multicyclic alkaryl, each of which is optionally substituted by one or more ring group substituents, or
- 25 alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents;
- R³ is hydrogen, alkyl, alkenyl or alkynyl;
- R² is hydrogen, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, alkoxy, alkenyloxy or alkynyloxy;
- 30 R³ is acyl, cyano, carboxy, acid bioisostere, -C(O)-NY¹Y²,

28
29

- 5 aroyl or heteroaroyl, each of which is optionally substituted by one or more ring group
 substituents,
 alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more aliphatic
 group substituents, or
 10 alkoxy, alkenyloxy or alkynyloxy, each of which is optionally substituted by one or more
 aliphatic group substituents;
 Y¹ and Y² are each independently hydrogen, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylamino,
 heteroarylsulfonyl, heteroarylamino, or
 alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more
 15 aliphatic substituent groups;
 R⁴ is hydrogen, acyl, aroyl, heteroaroyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl,
 heteroarylsulfonyl, heteroarylalkylsulfonyl, -C(O)-NY⁴Y⁵, -C(O)-O-Y⁶,
 alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is optionally substituted by aryl, heteroaroyl, carboxy,
 alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, aroyl,
 20 heteroaroyl or acyl, or
 (C₂-C₆)-alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is substituted by halo, hydroxy, alkoxy,
 amino, alkylamino or dialkylamino;
 Y⁴ and Y⁵ are each independently hydrogen, alkyl, alkenyl or alkynyl;
 Y⁶ is alkyl, alkenyl or alkynyl;
 25 R⁵ is hydrogen, halo, carboxy, cyano, nitro, hydroxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl,
 haloalkynyl, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, haloalkoxy, haloalkenyloxy or haloalkynyloxy;
 R⁶ and R⁷ are each independently, hydrogen, alkyl, alkenyl or alkynyl;
 R⁸ is alkyl, alkenyl, or alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more aliphatic
 group substituents, or
 30 aryl, heteroaroyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or multicyclic alkaryl,
 each of which is optionally substituted by one or more ring group substituents; and
 n is 1 to 6, or 0 when R³ is carboxy, acid bioisostere, or -C(O)-NY¹Y²;
 provided that when R¹ is amino, then R⁴ is hydrogen and n is 1 to 6;
 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable
 prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

- 35 Another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising, a
 pharmaceutically effective amount of one or more compounds according to Formula (XVI), or a
 pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug
 thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug, in admixture with a
 pharmaceutically acceptable carrier.

30
30

Another aspect of the present invention is a method of treating a patient suffering from a PGD2-mediated disorder including, but not limited to, allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, disorders
5 accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis and urticaria), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleeping disorders) which are generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular
10 accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like by administering to said patient a pharmaceutically effective amount of a compound according to Formula (XVI), or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

15

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definition of the Terms

20 As used above, and throughout the description of the invention, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

"Acid bioisostere" means a group which has chemical and physical similarities producing broadly similar biological properties to a carboxy group (see Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, "Bioisosterism In Drug Design" 21, 283 (1986); Yun, Hwahak Sekye, "Application of
25 Bioisosterism to New Drug Design" 33, 576-579, (1933); Zhao, Huaxue Tonghao, "Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design" 34-38, (1995); Graham, Theochem, "Theoretical Studies Applied To Drug Design *ab initio* Electronic Distributions In Bioisosteres" 343, 105-109, (1995)). Exemplary acid bioisosteres include -C(O)-NHOH, -C(O)-CH₂OH, -C(O)-CH₂SH, -C(O)-NH-CN, sulfo, phosphono, alkylsulfonylcarbamoyl, tetrazolyl,
30 arylsulfonylcarbamoyl, N-methoxycarbamoyl, heteroarylsulfonylcarbamoyl, 3-hydroxy-3-cyclobutene-1,2-dione, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl, or hydroxyheteroaryl such as 3-hydroxyisoxazolyl, 3-hydroxy-1-methylpyrazolyl, and the like.

"Acyl" means H-CO- or (aliphatic or cyclyl)-CO-. Particular acyl includes lower alkanoyl that
35 contains a lower alkyl. Exemplary acyl includes formyl, acetyl, propanoyl, 2-methylpropanoyl, butanoyl, palmitoyl, acryloyl, propynoyl, and cyclohexylcarbonyl.

31
31

"Aliphatic" means alkyl, alkenyl or alkynyl.

5 "Aliphatic group substituent(s)" include acyl, halo, nitro, cyano, hydroxy, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, haloalkoxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, heteroarylamino, carboxy, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, heteroaryloxy carbonyl, arylalkyloxy carbonyl, heteroarylalkyloxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, aroyl, heteroaroyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocycloenyl, or multicyclic alkaryl, wherein the aryloxy, heteroaryloxy, 10 aryloxy carbonyl, heteroaryloxy carbonyl, arylalkyloxy carbonyl, heteroarylalkyloxy carbonyl, arylamino, heteroarylamino, aroyl, heteroaroyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocycloenyl, or multicyclic alkaryl is independently optionally substituted by one or more ring group substituents.

15 "Alkenyl" means a straight or branched aliphatic hydrocarbon group containing a carbon-carbon double bond and having 2 to about 15 carbon atoms. Particular alkenyl has 2 to about 12 carbon atoms. More particular alkenyl has 2 to about 4 carbon atoms. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl are attached to a linear alkenyl chain. "Lower alkenyl" means 20 includes ethenyl, propenyl, *n*-butenyl, *i*-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, *n*-pentenyl, heptenyl, octenyl, cyclohexylbutenyl, and decenyl.

"Alkenyloxy" means an alkenyl-O- group wherein the alkenyl group is as herein described. Exemplary alkenyloxy groups include allyloxy, 3-butenyloxy, and the like.

25 "Alkoxy" means alkyl-O-. Exemplary alkoxy includes methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *i*-propoxy, *n*-butoxy, and heptoxy.

30 "Alkoxy carbonyl" means alkyl-O-CO-. Exemplary alkoxy carbonyl includes methoxy carbonyl, ethoxy carbonyl, and *i*-butoxy carbonyl.

"Alkyl" means straight or branched aliphatic hydrocarbon having 1 to about 20 carbon atoms. Particular alkyl has 1 to about 12 carbon atoms. More particular alkyl is lower alkyl. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl are attached to a linear alkyl chain.

35 "Lower alkyl" means 1 to about 4 carbon atoms in a linear alkyl chain that may be straight or branched.

32

"Alkylamino" means alkyl-NH-. Particular alkylamino is (C₁-C₆)-alkylamino. Exemplary alkylamino includes methylamino and ethylamino.

- 5 "Alkylenes" means a straight or branched bivalent hydrocarbon having from 1 to about 15 carbon atoms. Particular alkylene is the lower alkylene having from 1 to about 6 carbon atoms. Exemplary alkenylene includes methylene, ethylene, propylene, and butylenes.

- 10 "Alkylsulfonyl" means alkyl-SO₂-. Particular alkylsulfonyl is (C₁-C₆)-alkylsulfonyl. Exemplary alkylsulfonyl includes CH₃-SO₂-, and CH₃CH₂-SO₂-.

"Alkylthio" means an alkyl-S-. Exemplary alkylthio includes CH₃-S-.

- 15 "Alkynyl" means straight or branched aliphatic hydrocarbon containing a carbon-carbon triple bond and having 2 to about 15 carbon atoms. Particular alkynyl has 2 to about 12 carbon atoms. More particular alkynyl has 2 to about 6 carbon atoms. Branched means that one or more lower alkyl such as methyl, ethyl or propyl are attached to a linear alkynyl chain. "Lower alkynyl" means 2 to about 4 carbon atoms in a linear alkynyl chain that may be straight or branched. Exemplary alkynyl includes ethynyl, propynyl, *n*-butynyl, 2-butynyl, 3-methylbutynyl, *n*-pentynyl, heptynyl, octynyl, and decynyl.

- 20 "Alkynyloxy" means an alkynyl-O- group wherein the alkenyl group is as herein described. Exemplary alkynyloxy groups include 2-propynyloxy, 3-butyloxy, and the like.

- "Aroyl" means aryl-CO-. Exemplary aroyl includes benzoyl, and 1-and 2-naphthoyl.

- 25 "Aryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system of about 6 to about 14 carbon atoms. Particular aryl include about 6 to about 10 carbon atoms. Exemplary aryl include phenyl and naphthyl.

- 30 "Arylalkoxy" means arylalkyl-O-. Exemplary arylalkoxy includes benzyloxy and 1- or 2-naphthylmethoxy.

"Arylalkoxycarbonyl" means arylalkyl-O-CO-. Exemplary arylalkoxycarbonyl includes phenoxycarbonyl and naphthoxycarbonyl.

- 35 "Arylalkyl" means aryl-alkyl-. Particular arylalkyl contains a (C₁-C₆)-alkyl moiety. Exemplary arylalkyl includes benzyl, 2-phenethyl and naphthylmethylethyl.

33
33

"Arylalkylsulfonyl" means aryl-alkyl-SO₂-. Particular arylalkylsulfonyl contains a (C₁-C₆)-alkyl moiety. Exemplary arylalkylsulfonyl includes benzylsulfonyl.

5 "Arylalkylthio" means arylalkyl-S-. Exemplary arylalkylthio includes benzylthio.

"Arylamino" means aryl-NH-. Exemplary arylamino includes phenylamino.

10 "Arylcycloalkenyl" means a fused aryl and cycloalkenyl. Particular arylcycloalkenyl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the cycloalkenyl consists of about 5 to about 7 ring atoms. An arylcycloalkenyl is bonded through any atom of the cycloalkenyl moiety thereof capable of such bonding. Exemplary arylcycloalkenyl includes 1,2-dihydronaphthylene and indene.

15 "Arylcycloalkyl" means a fused aryl and cycloalkyl. Particular arylcycloalkyl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the cycloalkyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. An arylcycloalkyl is bonded through any atom of the cycloalkyl moiety thereof capable of such bonding. Exemplary arylcycloalkyl includes 1,2,3,4-tetrahydro-naphthylene.

20 "Arylheterocyclenyl" means a fused aryl and heterocyclenyl. Particular arylheterocyclenyl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the heterocyclenyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. An arylheterocyclenyl is bonded through any atom of the heterocyclenyl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before the heterocyclenyl portion of the arylheterocyclenyl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of an arylheterocyclenyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or
25 sulfur atom of the heterocyclenyl portion of the arylheterocyclenyl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary arylheterocyclenyl includes 3H-indoliny, 1H-2-oxoquinolyl, 2H-1-oxoisoquinolyl, 1,2-di-hydroquinoliny, 3,4-dihydroquinoliny, 1,2-dihydroisoquinoliny, and 3,4-dihydroisoquinoliny.

30 "Arylheterocyclyl" means a fused aryl and heterocyclyl. Particular heterocyclylaryl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the heterocyclyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. An arylheterocyclyl is bonded through any atom of the heterocyclyl moiety thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heterocyclyl portion of the arylheterocyclyl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a
35 ring atom. The nitrogen atom of an arylheterocyclyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclyl portion of the arylheterocyclyl may also be optionally oxidized to the

34
34

corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary arylheterocyclyl includes indoliny, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 1H-2,3-dihydroisoindol-2-yl, 2,3-dihydrobenz[f]isoindol-2-yl, and 1,2,3,4-tetrahydrobenz[g]-isoquinolin-2-yl.

5 "Aryloxy" means an aryl-O-. Exemplary aryloxy includes phenoxy and naphthoxy.

"Aryloxycarbonyl" means aryl-O-CO-. Exemplary aryloxycarbonyl includes phenoxy carbonyl and naphthoxy carbonyl.

10 "Arylsulfonyl" means aryl-SO₂-. Exemplary arylsulfonyl includes phenylsulfonyl and naphthylsulfonyl.

"Arylthio" means aryl-S-. Exemplary arylthio includes phenylthio and naphthylthio.

15 "Compounds of the present invention", and equivalent expressions, are meant to embrace compounds of Formula (XVI) as hereinbefore described, which expression includes the prodrugs, the pharmaceutically acceptable salts, and the solvates, e.g., hydrates, where the context so permits. Similarly, reference to intermediates, whether or not they themselves are claimed, is meant to embrace their salts, and solvates, where the context so permits.

20

"Cycloalkenyl" means a non-aromatic mono- or multicyclic ring system of about 3 to about 10 carbon atoms, preferably of about 5 to about 10 carbon atoms, and which contains at least one carbon-carbon double bond. Particular rings of the ring system include about 5 to about 6 ring atoms; and such particular ring sizes are also referred to as "lower". Exemplary monocyclic cycloalkenyl includes 25 cyclopentenyl, cyclohexenyl, and cycloheptenyl. An exemplary multicyclic cycloalkenyl is norbornenyl.

30 "Cycloalkenylaryl" means a fused aryl and cycloalkenyl. Particular cycloalkenylaryl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the cycloalkenyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A cycloalkenylaryl is bonded through any atom of the aryl moiety thereof capable of such bonding. Exemplary cycloalkenylaryl includes 1,2-dihydronaphthylene and indene.

35 "Cycloalkenylheteroaryl" means a fused heteroaryl and cycloalkenyl. Particular cycloalkenylheteroaryl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the cycloalkenyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A cycloalkenylheteroaryl is bonded through any atom of the heteroaryl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxo or

35
35

this as a prefix before heteroaryl portion of the cycloalkenylheteroaryl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a cycloalkenylheteroaryl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen atom of the heteroaryl portion of the cycloalkenylheteroaryl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. Exemplary cycloalkenylheteroaryl includes 5,6-dihydroquinolyl, 5,6-dihydroisoquinolyl, 5,6-dihydroquinoxalyl, 5,6-dihydroquinazolyl, 4,5-dihydro-1H-benzimidazolyl, and 4,5-dihydrobenzoxazolyl.

10 "Cycloalkyl" means a non-aromatic mono- or multicyclic saturated ring system of about 3 to about 10 carbon atoms, preferably of about 5 to about 10 carbon atoms. Particular ring systems include about 5 to about 7 ring atoms; and such particular ring systems are also referred to as "lower". Exemplary monocyclic cycloalkyl includes cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl. Exemplary multicyclic cycloalkyl includes 1-decalin, norbornyl, and adamant-(1- or 2-)yl.

15 "Cycloalkylaryl" means a fused aryl and cycloalkyl. Particular cycloalkylaryl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the cycloalkyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A cycloalkylaryl is bonded through any atom of the cycloalkyl moiety thereof capable of such bonding. Exemplary cycloalkylaryl includes 1,2,3,4-tetrahydro-naphthylene.

20 "Cycloalkylene" means a bivalent cycloalkyl group having about 4 to about 8 carbon atoms. Particular cycloalkylene includes about 5 to about 7 ring atoms; and such particular ring systems are also referred to as "lower". The points of binding on the cycloalkylene group include 1,1-, 1,2-, 1,3-, or 1,4- binding patterns, and where applicable the stereochemical relationship of the points of binding is either *cis* or *trans*. Exemplary monocyclic cycloalkylene includes (1,1-, 1,2-, or 1,3-)cyclohexylene and (1,1- or 1,2-)cyclopentylene.

30 "Cycloalkylheteroaryl" means a fused heteroaryl and cycloalkyl. Particular cycloalkylheteroaryl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the cycloalkyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A cycloalkylheteroaryl is bonded through any atom of the heteroaryl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heteroaryl portion of the fused cycloalkylheteroaryl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a cycloalkylheteroaryl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen atom of the heteroaryl portion of the cycloalkylheteroaryl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. Exemplary cycloalkylheteroaryl includes 5,6,7,8-tetrahydroquinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinoxalyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolyl, and 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazolyl.

"Cyclyl" means cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl.

5 "Dialkylamino" means $(\text{alkyl})_2\text{-N-}$. Particular dialkylamino is $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl})_2\text{-N-}$. Exemplary dialkylamino groups include dimethylamino, diethylamino and methylbutylamino.

"Halo" or "halogen" means fluoro, chloro, bromo, or iodo. Particular halo or halogen are fluoro or chloro.

10 "Haloalkoxy" means alkoxy substituted by one to three halo groups. Particular haloalkoxy are loweralkoxy substituted by one to three halogens. Most particular haloalkoxy are loweralkoxy substituted by one halogen.

15 "Halocalkoxyloxy" means alkoxyloxy substituted by one to three halo groups. Particular halocalkoxyloxy are loweralkoxyloxy substituted by one to three halogens. Most particular halocalkoxy are loweralkoxyloxy substituted by one halogen.

20 "Halalkynyloxy" means alkynyloxy substituted by one to three halo groups. Particular halalkynyloxy are loweralkynyloxy substituted by one to three halogens. Most particular halalkynyloxy are loweralkynyloxy substituted by one halogen.

"Haloalkenyl" means alkenyl substituted by one to three halo groups. Particular haloalkenyl are loweralkenyl substituted by one to three halogens. Most particular haloalkenyl are loweralkenyl substituted by one halogen.

"Haloalkyl" means alkyl substituted by one to three halo groups. Particular haloalkyl are loweralkyl substituted by one to three halogens. Most particular haloalkyl are loweralkyl substituted by one halogen.

30 "Haloalkynyl" means alkynyl substituted by one to three halo groups. Particular haloalkynyl are loweralkynyl substituted by one to three halogens. Most particular haloalkynyl are loweralkynyl substituted by one halogen.

35 "Heteroaryl" means heteroaryl-CO-. Exemplary heteroaryl includes thiophenyl, nicotinyl, pyrrol-2-ylmethoxycarbonyl, and pyridinyl.

3A
3X

"Heteroaryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system of about 5 to about 14 carbon atoms, in which one or more of the carbon atoms in the ring system is/are hetero element(s) other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur. Preferably aromatic ring systems include about 5 to about 10 carbon atoms, and include 1 to 3 heteroatoms. Most preferred ring sizes of rings of the ring system include about 5 to about 6 ring atoms. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heteroaryl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. A nitrogen atom of a heteroaryl may be a basic nitrogen atom and may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. When a heteroaryl is substituted by a hydroxy group, it also includes its corresponding tautomer. Exemplary heteroaryl includes pyrazinyl, thienyl, isothiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, furanyl, pyrrolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridazinyl, quinoxaliny, phthalazinyl, imidazo[1,2-a]pyridine, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofuranyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, thienopyridyl, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzothiazolyl, imidazolyl, indolyl, indoliziny, isoxazolyl, isoquinoliny, isothiazolyl, oxadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, quinoxaliny, quinoliny, 1,3,4-thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, and triazolyl.

"Heteroarylalkyl" means heteroaryl-alkyl-. Particular heteroarylalkyl contains a (C₁-C₄)-alkyl moiety. Exemplary heteroarylalkyl includes tetrazol-5-ylmethyl.

"Heteroarylalkoxy" means heteroaryl-alkyl-O-.

"Heteroarylalkoxycarbonyl" means heteroarylalkyl-O-CO-.

"Heteroarylalkylsulfonyl" means heteroaryl-alkyl-SO₂-. Particular heteroarylalkylsulfonyl contains a (C₁-C₄)-alkyl moiety.

"Heteroarylalkylthio" means heteroarylalkyl-S-. Particular heteroarylalkylthio contains a (C₁-C₄)-alkyl moiety.

"Heteroarylamino" means heteroaryl-NH-.

"Heteroarylcycloalkenyl" means a fused heteroaryl and cycloalkenyl. Particular heteroarylcycloalkenyl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the cycloalkenyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A heteroarylcycloalkenyl is bonded through any atom of the cycloalkenyl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heteroaryl portion of the heteroarylcycloalkenyl defines that at least a

38
30

nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a heteroaryl/cycloalkenyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen atom of the heteroaryl portion of the heteroaryl/cycloalkenyl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. Exemplary heteroaryl/cycloalkenyl includes 5,6-dihydroquinolyl, 5,6-dihydroisoquinolyl, 5,6-dihydroquinoxalyl, 5,6-dihydroquinazolyl, 4,5-dihydro-1H-benzimidazolyl, and 4,5-dihydrobenzoxazolyl.

“Heteroaryl/cycloalkyl” means a fused heteroaryl and cycloalkyl. Particular heteroaryl/cycloalkyl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the cycloalkyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A heteroaryl/cycloalkyl is bonded through any atom of the cycloalkyl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heteroaryl portion of the fused heteroaryl/cycloalkyl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a heteroaryl/cycloalkyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen atom of the heteroaryl portion of the heteroaryl/cycloalkyl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. Exemplary heteroaryl/cycloalkyl includes 5,6,7,8-tetrahydroquinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinoxalyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolyl, and 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazolyl.

“Heteroaryl/heterocyclenyl” means a fused heteroaryl and heterocyclenyl. Particular heteroaryl/heterocyclenyl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the heterocyclenyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A heteroaryl/heterocyclenyl is bonded through any atom of the heterocyclenyl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before the heteroaryl or heterocyclenyl portion of the heteroaryl/heterocyclenyl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a heteroaryl/heterocyclenyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heteroaryl portion of the heteroaryl/heterocyclenyl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. The nitrogen or sulfur atom of the heteroaryl or heterocyclenyl portion of the heteroaryl/heterocyclenyl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary heteroaryl/heterocyclenyl includes 7,8-dihydro[1,7]naphthyridinyl, 1,2-dihydro[2,7]naphthyridinyl, 6,7-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridyl, 1,2-dihydro-1,5-naphthyridinyl, 1,2-dihydro-1,6-naphthyridinyl, 1,2-dihydro-1,7-naphthyridinyl, 1,2-dihydro-1,8-naphthyridinyl, and 1,2-dihydro-2,6-naphthyridinyl.

“Heteroaryl/heterocyclyl” means a fused heteroaryl and heterocyclyl. Particular heteroaryl/heterocyclyl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the heterocyclyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A heteroaryl/heterocyclyl is bonded through any atom of the

39
39

heterocyclyl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before the heteroaryl or heterocyclyl portion of the fused heteroarylheterocyclyl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a fused heteroarylheterocyclyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heteroaryl
5 portion of the heteroarylheterocyclyl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. The nitrogen or sulfur atom of the heteroaryl or heterocyclyl portion of the heteroarylheterocyclyl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary heteroarylheterocyclyl includes 2,3-dihydro-1H-pyrro[3,4-b]quinolin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydrobenz
[b][1,7]naphthyridin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydrobenz[b][1,6]naphthyridin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-9H-
10 pyrido[3,4-b]indol-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[4,3-b]indol-2-yl, 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]indol-2-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[3,4-b]indol-2-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,3-b]indol-3-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,5-b]indol-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydro[1,7]naphthyridyl,
1,2,3,4-tetrahydro[2,7]naphthyridyl, 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridyl, 2,3-dihydro-
[1,4]dioxino[2,3-b]pyridyl, 3,4-dihydro-2H-1-oxa[4,6]diazanaphthalenyl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-
15 imidazo[4,5-c]pyridyl, 6,7-dihydro[5,8]diazanaphthalenyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,5]-naphthyridinyl,
1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naphthyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,7]naphthyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,8]naphthyridinyl, and 1,2,3,4-tetrahydro[2,6]naphthyridinyl.

"Heteroarylloxy" means heteroaryl-O-. Exemplary heteroarylloxy includes pyridyloxy.
20

"Heterocyclenyl" means a non-aromatic monocyclic or multicyclic hydrocarbon ring system of about 3 to about 10 carbon atoms, in which one or more of the carbon atoms in the ring system is/are hetero element(s) other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur atoms, and which contains at least one carbon-carbon double bond or carbon-nitrogen double bond. Preferably, the non-aromatic
25 ring system includes about 5 to about 10 carbon atoms, and 1 to 3 heteroatoms. Most preferred ring sizes of rings of the ring system include about 5 to about 6 ring atoms; and such particular ring sizes are also referred to as "lower". The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heterocyclenyl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a heterocyclenyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur
30 atom of the heterocyclenyl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary monocyclic azaheterocyclenyl includes 1,2,3,4-tetrahydrohydropyridine, 1,2-dihydropyridyl, 1,4-dihydropyridyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridine, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidine, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazolyl, and 2-pyrazolyl. Exemplary oxaheterocyclenyl includes 3,4-dihydro-2H-pyran, dihydrofuranyl, and fluorodihydro-furanyl. An exemplary multicyclic
35 oxaheterocyclenyl is 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenyl. Exemplary monocyclic thioheterocyclenyl includes dihydrothiophenyl and dihydrothiopyranyl.

40
40

"Heterocyclenylaryl" means a fused aryl and heterocyclenyl. Particular heterocyclenylaryl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the heterocyclenyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A heterocyclenylaryl is bonded through any atom of the aryl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heterocyclenyl portion of the fused heterocyclenylaryl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a heterocyclenylaryl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclenyl portion of the heterocyclenylaryl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary heterocyclenylaryl include 3H-indolyl, 1H-2-oxoquinolyl, 2H-1-oxoisoquinolyl, 1,2-di-hydroquinolyl, 3,4-dihydroquinolyl, 1,2-dihydroisoquinolyl, and 3,4-dihydroisoquinolyl.

"Heterocyclenylheteroaryl" means a fused heteroaryl and heterocyclenyl. Particular heterocyclenylheteroaryl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the heterocyclenyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A heterocyclenylheteroaryl is bonded through any atom of the heteroaryl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before the heteroaryl or heterocyclenyl portion of the heterocyclenylheteroaryl define that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of an azaheterocyclenylheteroaryl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heteroaryl portion of the heterocyclenylheteroaryl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. The nitrogen or sulfur atom of the heteroaryl or heterocyclenyl portion of the heterocyclenylheteroaryl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary heterocyclenylheteroaryl includes 7,8-dihydro[1,7]naphthyridinyl, 1,2-dihydro[2,7]-naphthyridinyl, 6,7-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridyl, 1,2-dihydro-1,5-naphthyridinyl, 1,2-dihydro-1,6-naphthyridinyl, 1,2-dihydro-1,7-naphthyridinyl, 1,2-dihydro-1,8-naphthyridinyl and 1,2-dihydro-2,6-naphthyridinyl.

"Heterocyclyl" means a non-aromatic saturated monocyclic or multicyclic ring system of about 3 to about 10 carbon atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is/are hetero element(s) other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur. Preferably, the ring system contains about 5 to about 10 carbon atoms, and from 1 to 3 heteroatoms. Particular ring sizes of rings of the ring system include about 5 to about 6 ring atoms; and such particular ring sizes are also referred to as "lower". The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heterocyclyl define that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present respectively as a ring atom. The nitrogen atom of a heterocyclyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclyl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary

41

monocyclic heterocyclyl includes piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, THFyl, tetrahydrothiophenyl, and tetrahydrothiopyranyl.

- 5 "Heterocyclylaryl" means a fused aryl and heterocyclyl. Particular heterocyclylaryl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the heterocyclyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A heterocyclylaryl is bonded through any atom of the aryl moiety thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heterocyclyl portion of the heterocyclylaryl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a heterocyclylaryl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the
- 10 heterocyclyl portion of the heterocyclylaryl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary heterocyclylaryl includes indolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 1H-2,3-dihydroisoindol-2-yl, and 2,3-dihydrobenz[f]isoindol-2-yl, and 1,2,3,4-tetrahydrobenz[g]-isoquinolin-2-yl.
- 15 "Heterocyclylheteroaryl" means a fused heteroaryl and heterocyclyl. Particular heterocyclylheteroaryl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the heterocyclyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A heterocyclylheteroaryl is bonded through any atom of the heterocyclyl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before the heteroaryl or heterocyclyl portion of the heterocyclylheteroaryl defines that at least a
- 20 nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a heterocyclylheteroaryl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heteroaryl portion of the heterocyclylheteroaryl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. The nitrogen or sulfur atom of the heteroaryl or heterocyclyl portion of the heterocyclylheteroaryl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary
- 25 heterocyclylheteroaryl includes 2,3-dihydro-1H-pyrrol[3,4-b]quinolin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydrobenz[b][1,7]naphthyridin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydrobenz[b][1,6]naphthyridin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[4,3-b]indol-2-yl, 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]indol-2-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[3,4-b]indol-2-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,3-b]indol-3-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,5-b]indol-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydro[1,7]naphthyridyl, 1,2,3,4-tetrahydro[2,7]naphthyridyl, 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridyl, 2,3-dihydro-
- 30 [1,4]dioxino[2,3-b]pyridyl, 3,4-dihydro-2H-1-oxa[4,6]diazanaphthalenyl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridyl, 6,7-dihydro[5,8]diazanaphthalenyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,5]-naphthyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naphthyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,7]naphthyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,8]naphthyridinyl, and 1,2,3,4-tetrahydro[2,6]naphthyridinyl.
- 35

42
42

"Multicyclic alkaryl" means a multicyclic ring system including at least one aromatic ring fused to at least one non-aromatic ring that may be saturated or unsaturated, and may also contain in the ring system one or more heteroatoms, such as nitrogen, oxygen or sulfur. Exemplary multicyclic alkaryl includes arylcycloalkenyl, arylcycloalkyl, arylheterocyclenyl, arylheterocyclyl, cycloalkenylaryl, cycloalkylaryl, cycloalkenylheteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heteroaryl-cycloalkenyl, heteroaryl-cycloalkyl, heteroarylheterocyclenyl, heteroarylheterocyclyl, heterocyclenylaryl, heterocyclylheteroaryl, heterocyclylaryl, and heterocyclylheteroaryl. Particular multicyclic alkaryl groups are bicyclic rings that include one aromatic ring fused to one non-aromatic ring and that also may contain in the ring system one or more heteroatoms, such as nitrogen, oxygen or sulfur.

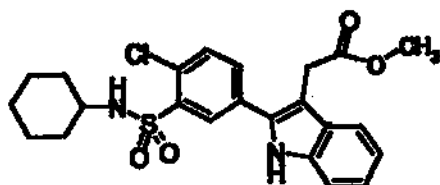
"Patient" includes human and other mammals.

"Pharmaceutically acceptable prodrugs" as used herein refers to those prodrugs of the compounds of the present invention which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of patients with undue toxicity, irritation, allergic response commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use of the compounds of the invention. The term "prodrug" means a compound that is transformed *in vivo* to yield a compound of Formula (XVI) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. The compounds bearing metabolically cleavable groups have the advantage that they may exhibit improved bioavailability as a result of enhanced solubility and/or rate of absorption conferred upon the parent compound by virtue of the presence of the metabolically cleavable group, thus, such compounds act as pro-drugs. A thorough discussion is provided in Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology; K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, 309-396 (1985); A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bandaged, ed., Chapter 5; "Design and Applications of Prodrugs" 113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, 1-38, (1992); J. Pharm. Sci., 77, 285 (1988); Chem. Pharm. Bull., N. Nakaya et al, 32, 692 (1984); Prodrugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, 14 A.C.S. Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, R.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; J. Med. Chem., Vol. 47, No. 10, 1-12 (2004), which are incorporated herein by reference.

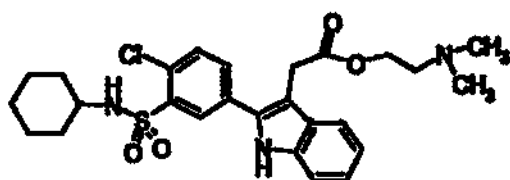
An example of the prodrugs of a compound of the present invention is an ester prodrug. "Ester prodrug" means a compound that is convertible *in vivo* by metabolic means (e.g., by hydrolysis) to a compound of Formula (XVI). For example, an ester prodrug of a compound of Formula (XVI) containing a carboxy group may be convertible by hydrolysis *in vivo* to the corresponding compound

43
43

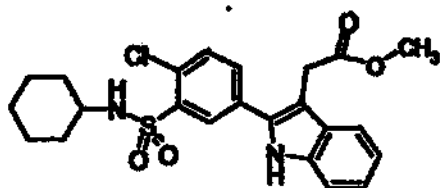
of Formula (XVI), such as methyl ester prodrug, ethyl ester prodrug or 2-dimethylamino-ethyl ester prodrug. Exemplary ester prodrugs are:



5 [2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester; . . .

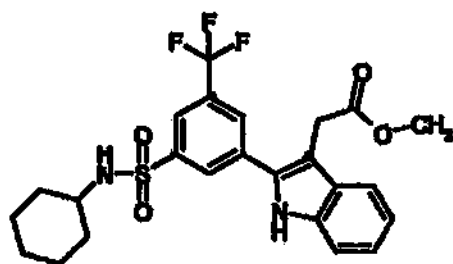


[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid 2-dimethylamino-ethyl ester;



10

[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester; and



[2-(3-cyclohexylsulfamoyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester.

15 "Pharmaceutically acceptable salts" refers to the non-toxic, inorganic and organic acid addition salts, and base addition salts, of compounds of the present invention. These salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of the compounds.

48
15

citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate, sulfamates, malonates, salicylates, propionates, methylene-bis- β -hydroxynaphthoates, gentisates, isethionates, di-*para*-toluoyltartrates, ethanesulfonates, benzenesulfonates, cyclohexylsulfamates and laurylsulfonate salts. See, for example S.M. Berga, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 66,
5 1-19 (1977), which is incorporated herein by reference.

Where the compound of the invention is substituted with an acidic moiety, base addition salts may be formed and are simply a more convenient form for use; and in practice, use of the salt form inherently amounts to use of the free acid form. The bases which can be used to prepare the base addition salts
10 include preferably those which produce, when combined with the free acid, pharmaceutically acceptable salts, that is, salts whose cations are non-toxic to the patient in pharmaceutical doses of the salts, so that the beneficial inhibitory effects inherent in the free base are not vitiated by side effects ascribable to the cations. Base addition salts can also be prepared by separately reacting the purified compound in its acid form with a suitable organic or inorganic base derived from alkali and alkaline
15 earth metal salts and isolating the salt thus formed. Base addition salts include pharmaceutically acceptable metal and amine salts. Suitable metal salts include the sodium, potassium, calcium, barium, zinc, magnesium, and aluminum salts. Particular salts are the sodium and potassium salts. Suitable inorganic base addition salts are prepared from metal bases which include sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, aluminum hydroxide, lithium hydroxide,
20 magnesium hydroxide, zinc hydroxide and the like. Suitable amine base addition salts are prepared from amines which have sufficient basicity to form a stable salt, and preferably include those amines which are frequently used in medicinal chemistry because of their low toxicity and acceptability for medical use. Ammonia, ethylenediamine, N-methyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, diethanolamine, procaine, N-benzylphenethylamine,
25 diethylamine, piperazine, tris(hydroxymethyl)-aminomethane, tetramethylammonium hydroxide, triethylamine, dibenzylamine, ephedamine, dehydroabietylamine, N-ethylpiperidine, benzylamine, tetramethylammonium, tetrabutylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, basic amino acids, e.g., lysine and arginine, and dicyclohexylamine.

30 As well as being useful in themselves as active compounds, salts of compounds of the invention are useful for the purposes of purification of the compounds, for example by exploitation of the solubility differences between the salts and the parent compounds, side products and/or starting materials by techniques well known to those skilled in the art.

35 It will be appreciated that compounds of the present invention may contain asymmetric centers. These asymmetric centers may independently be in either the R or S configuration. It will be apparent to

those skilled in the art that certain compounds of the invention may also exhibit geometrical isomerism. It is to be understood that the present invention includes individual geometrical isomers and stereoisomers and mixtures thereof, including racemic mixtures, of compounds of Formula (XVI) hereinabove. Such isomers can be separated from their mixtures, by the application or adaptation of known methods, for example chromatographic techniques and recrystallization techniques, or they are separately prepared from the appropriate isomers of their intermediates. Additionally, in situations where tautomers of the compounds of Formula (XVI) are possible, the present invention is intended to include all tautomeric forms of the compounds.

10

Particular Embodiments of the Invention

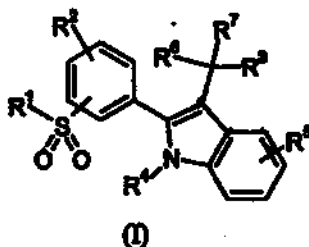
One particular embodiment of the invention is a compound of Formula (XVI) wherein n is 1 to 3, or 0 when R^3 is carboxy, acid bioisostere, or $-C(O)-NY^1Y^2$, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

15

One particular embodiment of the invention is a compound of Formula (XVI) wherein n is 1, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

20

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (XVI) wherein the compound is of Formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

25

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein:

R is R^1SO_2 , R^1SO , R^1S , $R^1-C(=O)-NH$ or R^1-SO_2-NH ;

R^1 is alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents,

30

47
47

aryl, heteroaryl, or heterocyclyl, each of which is optionally substituted by one or more ring group substituents, or

-NR¹R² when R is R¹SO₂;

R¹ is hydrogen,

- 5 aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, or cycloalkylaryl, each of which is optionally substituted by one or more ring group substituents, or alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents;

R² is hydrogen, alkyl;

- 10 R³ is hydrogen, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, or alkoxy;

R³ is acyl, cyano, carboxy, acid bioisostere, -C(O)-NY¹Y²,

alkyl, which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents, or alkoxy, which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents,

Y¹ and Y² are each independently hydrogen, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylamino,

- 15 heteroarylsulfonyl, heteroarylamino, or

alkyl, which is optionally substituted by one or more aliphatic substituent groups;

R⁴ is hydrogen, acyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, heteroarylsulfonyl,

heteroarylalkylsulfonyl, -C(O)-NY⁴Y⁵, -C(O)-O-Y⁶,

alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is optionally substituted by carboxy, alkoxycarbonyl

- 20 or acyl, or

(C₂-C₆)-alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino;

Y⁴ and Y⁵ are each independently hydrogen, or alkyl;

Y⁶ is alkyl;

- 25 R⁵ is hydrogen, halo, carboxy, cyano, nitro, hydroxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, haloalkoxy, haloalkenyloxy or haloalkynyloxy;

R⁶ and R⁷ are each independently, hydrogen, or alkyl; and

R⁸ is alkyl, which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents, or

aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, cycloalkylaryl, heteroarylcycloalkyl,

- 30 or cycloalkylheteroaryl, each of which is optionally substituted by one or more ring group substituents;

provided that when R¹ is amino, then R⁴ is hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

35

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein:

- R** is R^1SO_2 , $R^2-C(=O)-NH-$ or R^3-SO_2-NH- ;
- R¹** is alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, or $-NR^4R^5$;
- R²** is hydrogen, cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, cycloalkylaryl, heteroarylalkyl, cycloalkylheteroaryl, aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo or haloalkyl, or alkyl, which is optionally substituted by cycloalkyl, aryl, or heteroaryl, wherein the cycloalkyl, aryl or heteroaryl is optionally substituted by alkyl, halo or haloalkyl;
- R³** is hydrogen or alkyl;
- R⁴** is hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl or alkoxy;
- R⁵** is acyl, cyano, carboxy, acid bisoostere, $-C(O)-NY^1Y^2$, alkyl, which optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino, or alkoxy, which is optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino, **Y¹** and **Y²** are each independently hydrogen, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, arylamino, heteroarylamino, or alkyl, which is optionally substituted by carboxy or alkoxycarbonyl;
- R⁶** is hydrogen, acyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, heteroarylalkylsulfonyl, arylalkyl, $-C(O)-NY^4Y^5$, $-C(O)-O-Y^6$, alkyl, which is optionally substituted by carboxy, alkoxycarbonyl or acyl, or (C_2-C_6) -alkyl, which is substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino; **Y⁴** and **Y⁵** are each independently hydrogen or alkyl; **Y⁶** is alkyl;
- R⁷** is hydrogen, halo, carboxy, cyano, nitro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, alkoxy or haloalkoxy; **R⁶** and **R⁷** are each independently, hydrogen or alkyl; and **R⁸** is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, or cycloalkylaryl; provided that when **R¹** is amino, then **R⁸** is hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein:

- R** is R^1SO_2 , $R^2-C(=O)-NH-$ or R^3-SO_2-NH- ;
- R¹** is alkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl, or $-NR^4R^5$;
- R²** is hydrogen, cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, cycloalkylaryl, aryl, which is optionally substituted by alkyl, halo or haloalkyl, or

49
49

alkyl, which is optionally substituted by cycloalkyl or aryl, wherein the aryl is optionally substituted by alkyl, halo or haloalkyl;

R² is hydrogen or alkyl;

R³ is hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl or alkoxy;

5 R³ is acyl, cyano, carboxy, acid biesterate, -C(O)-NY¹Y²,

alkyl, which is optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino, or alkoxy, which is optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino,

Y¹ and Y² are each independently hydrogen, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylamino, or

10 alkyl, which is optionally substituted by carboxy or alkoxy-carboxyl;

R⁴ is hydrogen, acyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, arylalkyl, -C(O)-NY⁴Y⁵, -C(O)-O-Y⁶,

alkyl, which is optionally substituted by carboxy, alkoxy-carboxyl or acyl, or

(C₂-C₆)-alkyl, which is substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino;

15 Y⁴ and Y⁵ are each independently hydrogen or alkyl;

Y⁶ is alkyl;

R⁵ is hydrogen, halo, carboxy, cyano, nitro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, alkoxy or haloalkoxy;

R⁶ and R⁷ are each independently, hydrogen or alkyl; and

R⁸ is alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, or cycloalkylaryl;

20 provided that when R¹ is amino, then R⁴ is hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

25 Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein R is R¹SO₂-, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

30 Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein R is R¹SO₂-, and R¹ is -NR¹R²-, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein:

R is R¹SO₂-;

R¹ is -NR¹R²-;

35 R¹ is cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl or cycloalkylaryl; and

R² is hydrogen or alkyl;

50

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein:

- 5 R is R^1SO_2 , R^1 is $-NR'R''$, R' is cycloalkyl, and R'' is hydrogen or alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

- 10 Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein R is R^1-SO_2-NH- , or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

- 15 Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein R^2 is halo, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

- 20 Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein R^2 is chloro, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

- 25 Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein R^2 is alkyl, alkoxy or haloalkyl, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

- Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein R^2 is methyl, methoxy or $-CF_3$, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

- 30 Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein R^3 is $-C(O)-NY^1Y^2$, carboxy, acid bioisostere; or alkyl substituted by hydroxy, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

2A
ACI

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein R^3 is $-\text{COOH}$, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

- 5 Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein R^4 is hydrogen, alkyl or arylalkyl, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

- 10 Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein R^4 is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

- 15 Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein R^5 is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, halo or haloalkoxy, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

- 20 Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein R^6 and R^7 are both hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein:

- R is $R^1\text{SO}_2$;
 R^1 is $-\text{NR}^2\text{R}^3$;
25 R^2 is halo;
 R^3 is $-\text{C}(\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$, carboxy, acid bioisostere; or alkyl substituted by hydroxy;
 R^4 is hydrogen, alkyl or arylalkyl;
 R^5 is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, halo or haloalkoxy; and
 R^6 and R^7 are both hydrogen;
30 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein:

- R is $R^1\text{SO}_2$;
35 R^1 is $-\text{NR}^2\text{R}^3$;
 R^4 is cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, cycloalkylaryl, or

alkyl, which is optionally substituted by cycloalkyl or aryl, wherein the aryl is optionally substituted by haloalkyl;

R^1 is hydrogen or alkyl;

R^2 is halo;

5 R^3 is $-C(O)-NY^1Y^2$, carboxy, or acid bioisostere;

Y^1 and Y^2 are each independently hydrogen, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, or alkyl substituted by carboxy or alkoxy carbonyl;

R^4 is hydrogen, alkyl or arylalkyl;

R^5 is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, halo or haloalkoxy; and

10 R^6 and R^7 are both hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein:

15 R is R^1SO_2 ;

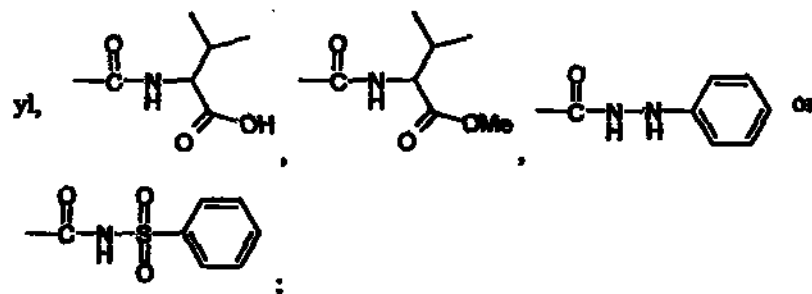
R^1 is piperidinyl, or $-NRR^2$;

R^2 is hydrogen, cycloheptane, cycloheptane-methylene, cyclohexane, cyclohexane-methylene, cyclohexane-ethylene, cyclopentane, bicyclo[2.2.1]heptane, indanyl, phenyl, tetrahydropyranyl, tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-methylene, methyl, isopropyl, isopentyl, n-hexyl, benzyl, or 4-trifluoromethyl-benzyl;

R^3 is hydrogen or methyl;

R^4 is chloro;

R^5 is carboxy, $-CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-SO_2-CH_3$, 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-



25

R^6 is hydrogen, methyl or benzyl;

R^7 is hydrogen, chloro, hydroxy, methyl, isopropyl, t-butyl, methoxy or trifluoromethoxy; and

R^6 and R^7 are both hydrogen;

30 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

43
53

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein:

R is R^1SO_2 ;

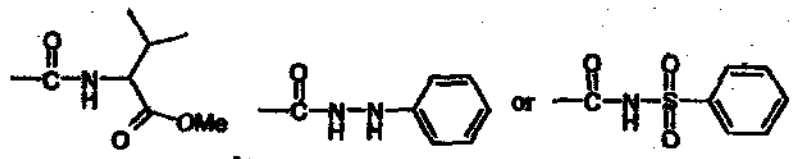
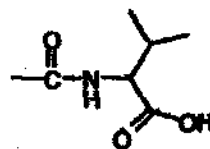
R¹ is $-NRR^2$;

- 5 R¹ is cycloheptane, cycloheptane-methylene, cyclohexane, cyclohexane-methylene, cyclohexane-ethylene, cyclopentane, bicyclo[2.2.1]heptane, indenyl, tetrahydropyranyl, tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-methylene, isopropyl, isopentyl, n-hexanyl, benzyl, or 4-trifluoromethyl-benzyl;

- 10 R² is hydrogen or methyl;

R² is chloro;

R³ is carboxy, $-C(O)NH_2$, 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl,



- 15 R⁴ is hydrogen, methyl or benzyl;

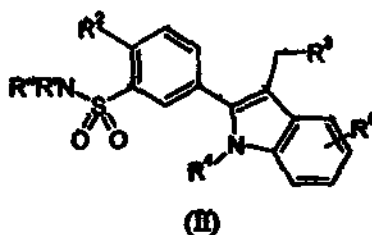
R⁵ is hydrogen, chloro, hydroxy, methyl, isopropyl, t-butyl, methoxy or trifluoromethoxy, and

R⁶ and R⁷ are both hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

20

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (I) wherein the compound is of Formula (II):



- 25 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

34
5f

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (II) wherein R' is cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl or cycloalkylaryl, and R'' is hydrogen or alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

5

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (II) wherein R' is cycloalkyl, and R'' is hydrogen or alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

10

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (II) wherein R² is halo, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

15 Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (II) wherein R² is chloro, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (II) wherein R² is alkyl, alkoxy or haloalkyl, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

20

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (II) wherein R² is methyl, methoxy or -CF₃, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

25

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (II) wherein R³ is -C(O)-NY¹Y², carboxy, acid bioisostere; or alkyl substituted by hydroxy; or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

30

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (II) wherein R³ is -COOH, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

35

5/5

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (II) wherein R⁴ is hydrogen, alkyl or arylalkyl, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

5

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (II) wherein R⁴ is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

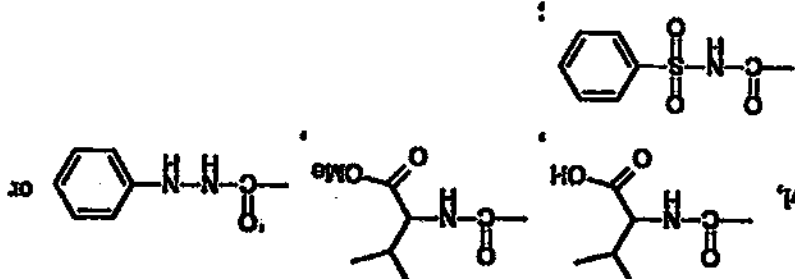
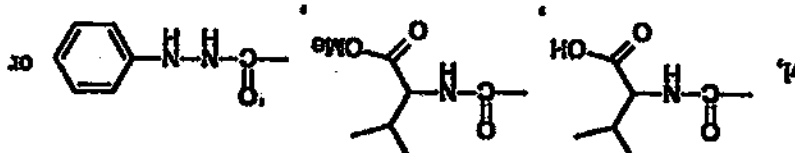
- 10 Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (II) wherein R⁵ is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, halo or haloalkoxy, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

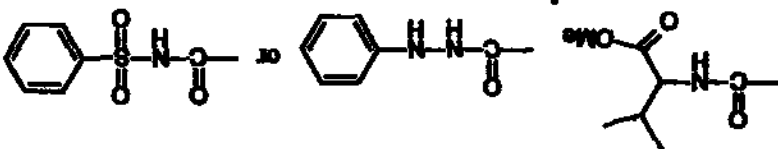
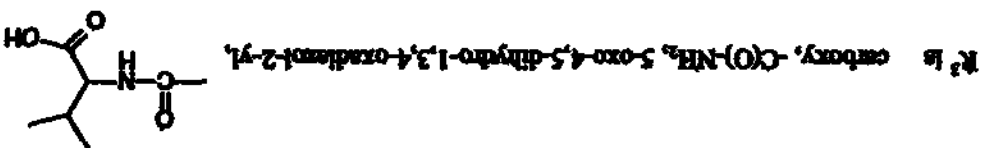
- 15 Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (II) wherein:
R¹ is cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, cycloalkylaryl, or alkyl, optionally substituted by cycloalkyl or aryl, wherein the aryl is optionally substituted by haloalkyl;
R² is hydrogen or alkyl;
20 R² is halo;
R³ is -C(O)-NY¹Y², carboxy, acid bioisostere, or alkyl substituted by hydroxy;
R⁴ is hydrogen, alkyl or arylalkyl; and
R⁵ is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, halo or haloalkoxy,
or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable
25 prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (II) wherein:

- R¹ is cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl or cycloalkylaryl, or alkyl or alkyl substituted by cycloalkyl;
30 R² is hydrogen or alkyl;
R² is halo;
R³ is -C(O)-NY¹Y², carboxy, or acid bioisostere;
Y¹ and Y² are each independently hydrogen, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, or alkyl substituted by carboxy or alkoxycarbonyl;
35 R⁴ is hydrogen, alkyl or arylalkyl; and
R⁵ is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, halo or haloalkoxy,

56

- or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable produg thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate of the produg.
- Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (II) wherein:
- 5 R¹ is hydrogen, cycloheptane, cyclohexane-methylene, cyclohexane-methylene, cyclohexane-ethylene, cyclopentane, bicyclo[2.2.1]heptane, indanyl, phenyl, tetrahydropyrimidinyl, bicyclo[3.3.1.1^{3,1,3}]decane-methylene, methyl, isopropyl, isopentyl, n-cyclohexyl, benzyl or 4-trifluoromethyl-benzyl;
- R² is hydrogen or methyl;
- 10 R³ is carboxy, -CH₂-OH, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-SO₂-CH₂, 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl,
- R⁴ is
- 
- or
- 
- 15 R⁵ is hydrogen, methyl or benzyl; and
- R⁶ is hydrogen, chloro, hydroxy, methyl, isopropyl, t-butyl, methoxy or trifluoromethoxy, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable produg thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate of the produg.
- 20 Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (II) wherein:
- R¹ is cycloheptane, cycloheptane-methylene, cyclohexane-methylene, cyclohexane-methylene, cyclohexane-ethylene, cyclopentane, bicyclo[2.2.1]heptane, indanyl, tetrahydropyrimidinyl, bicyclo[3.3.1.1^{3,1,3}]decane-methylene, isopentyl, isopropyl, n-hexanyl, benzyl or 4-trifluoromethyl-benzyl;
- 25 R² is hydrogen or methyl;
- R³ is chloro;



R¹ is hydrogen, methyl or benzyl; and
 R² is hydrogen, chloro, hydroxy, methyl, isopropyl, t-butyl, methoxy or trifluoromethoxy,
 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable
 prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

Another particular embodiment of the invention is a compound of Formula (XVI) or a
 pharmaceutically acceptable ester prodrug thereof, which is

- 10 [2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(a);
 [2-(3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-ylsulfonyl)-4-chloro-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(b);
 [2-(4-Chloro-3-benzylsulfonyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(c);
 [2-(4-Chloro-3-(indan-2-ylsulfonyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(d);
 [2-(4-Chloro-3-cyclopentylsulfonyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(e);
 [2-(4-Chloro-3-(2,2-dimethyl-propylsulfonyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(f);
 [2-(4-Chloro-3-isopropylsulfonyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(g);
 [2-(4-Chloro-3-(2-cyclohexyl-ethylsulfonyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(h);
 [2-(4-Chloro-3-phenylsulfonyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(i);
 [2-(4-Chloro-3-(cyclohexylmethylsulfonyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(j);
 [2-(4-Chloro-3-(1-ethyl-propylsulfonyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(k);
 [2-(4-Chloro-3-(cyclohexylmethylsulfonyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(l);
 [2-(4-Chloro-3-[(1-cyclohexyl-3,3,1,1,3,7]decam-1-ylmethylsulfonyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic
 acid, Example 1(m);
 [2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(n);
 [2-(4-Chloro-3-(isobutylsulfonyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(o);
 [2-(4-Chloro-3-(isobutylsulfonyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(p);
 [2-(4-Chloro-3-(isobutylsulfonyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(q);
 [2-(4-Chloro-3-(isobutylsulfonyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(r);
 [5-tert-butyl-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(s);

52

- 12-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(i);
 12-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-isopropyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(u);
 12-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-chloro-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(v);
 5
 12-(3-Benzylsulfamoyl-4-chloro-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(w);
 12-(4-Chloro-3-cyclohexyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(x);
 12-(4-Chloro-3-(4-trifluoromethyl-benzylsulfamoyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 1(y);
 10
 12-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 2(a);
 12-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 2(b);
 12-(4-Chloro-3-(piperidine-1-sulfonyl)-phenyl)-1-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 2(c);
 15
 (S)-2-(2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl)-acetylaminol-3-methyl-butyl
 acid, Example 3(a);
 (S)-2-(2-(2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl)-acetylaminol-3-methyl-butyl
 acid, Example 3(b);
 2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid 2-dimethylamino-ethyl ester,
 Example 4;
 2-Chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-1H-indol-2-yl]-
 20
 5-[3-(2-Benzzenesulfamoyl)-2-oxo-ethyl]-1H-indol-2-yl]-2-chloro-N-cyclohexyl
 benzenesulfonamide, Example 5;
 2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-2-yl]-2-chloro-N-cyclohexyl
 25
 2-Chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-hydroxy-ethyl)-1-methyl-1H-indol-2-yl]-benzenesulfonamide,
 Example 9;
 12-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 10(a);
 12-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 10(b);
 12-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 10(c);
 12-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 10(d);
 30
 12-(3-(Cyclohexyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 10(e);
 12-(3-Cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 10(f);
 2-(2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl)-propionic acid, Example 10(g);
 12-(4-Cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 10(h);
 12-(3-Cyclohexylsulfamoyl-4-methoxy-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 10(i);
 12-(3-Chloro-4-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 10(j);

58

59
59

- [2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-4-methyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 10(k);
[2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester, Example 11;
[2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 12;
5 [2-(3-Benzenesulfonylamino-4-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, Example 13;
{2-[4-Chloro-3-(cyclohexanecarbonyl-amino)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid, Example 14;
2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indole-3-carboxylic acid, Example 15; or
2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indole-6-carboxylic acid, Example 16;
or a pharmaceutically acceptable ester prodrug thereof.

10

It is to be understood that this invention covers all appropriate combinations of the particular embodiments referred thereto.

15

The compounds of present invention and the intermediates and starting materials used in their preparation are named in accordance with IUPAC rules of nomenclature in which the characteristic groups have decreasing priority for citation as the principle group as follows: acids, esters, amides, etc. However, it is understood that, for a particular compound referred to by both a structural Formula and a nomenclature name, if the structural Formula and the nomenclature name are inconsistent with each other, the structural Formula takes the precedence over the nomenclature name.

20

The compounds of the invention exhibit prostaglandin D2 receptor antagonist activity and are useful as pharmacological acting agents. Accordingly, they are incorporated into pharmaceutical compositions and used in the treatment of patients suffering from certain medical disorders.

25

Compounds within the scope of the present invention are antagonists of the prostaglandin D2 receptor, according to tests described in the literature and described in pharmacological testing section hereinafter, and which tests results are believed to correlate to pharmacological activity in humans and other mammals. Thus, in a further embodiment, the present invention provides compounds of the invention and compositions containing compounds of the invention for use in the treatment of a patient suffering from, or subject to, conditions, which can be ameliorated by the administration of a PGD2 antagonist. For example, compounds of the present invention could therefore be useful in the treatment of a variety of PGD2-mediated disorders including, but not limited to, allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, disorders accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis and urticaria), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and

30

35

sleeping disorders) which are generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like.

5

Compounds of the present invention are further useful in treatments involving a combination therapy with:

- (i) antihistamines, such as fexofenadine, loratadine and cetirizine, for the treatment of allergic rhinitis;
- (ii) leukotriene antagonists, such as montelukast and zafirlukast, for the treatment of allergic rhinitis,
- 10 COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc - please specifically refer to the claims in WO 01/78697 A2;
- (iii) beta agonists, such as albuterol, salbutamol and terbutaline, for the treatment of asthma, COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc;
- (iv) antihistamines, such as fexofenadine, loratadine and cetirizine, for the treatment of asthma, COPD,
- 15 allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc;
- (v) PDE4 (Phosphodiesterase 4) inhibitors, such as roflumilast and cilomilast, for the treatment of asthma, COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc; or
- (vi) with TP (Thromboxane A2 receptor) or Cx12 (chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells) antagonists, such as Ramatroban (BAY-u3405), for the treatment of COPD,
- 20 allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc.

A special embodiment of the therapeutic methods of the present invention is the treating of allergic rhinitis.

- 25 Another special embodiment of the therapeutic methods of the present invention is the treating of bronchial asthma.

- According to a further feature of the invention there is provided a method for the treatment of a human, or animal patient suffering from, or subject to, conditions which can be ameliorated by the
- 30 administration of a prostaglandin D2 receptor antagonist, for example conditions as hereinbefore described, which comprises the administration to the patient of an effective amount of compound of the invention or a composition containing a compound of the invention. "Effective amount" is meant to describe an amount of compound of the present invention effective as a prostaglandin D2 receptor antagonist and thus producing the desired therapeutic effect.

35

61

References herein to treatment should be understood to include prophylactic therapy as well as treatment of established conditions.

5 The present invention also includes within its scope pharmaceutical compositions comprising at least one of the compounds of the invention in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.

10 In practice, the compound of the present invention may be administered in pharmaceutically acceptable dosage form to humans and other animals by topical or systemic administration, including oral, inhalational, rectal, nasal, buccal, sublingual, vaginal, colonic, parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous, intradermal, intrathecal and epidural), intracisternal and intraperitoneal. It will be appreciated that the preferred route may vary with for example the condition of the recipient.

15 "Pharmaceutically acceptable dosage forms" refers to dosage forms of the compound of the invention, and includes, for example, tablets, dragées, powders, elixirs, syrups, liquid preparations, including suspensions, sprays, inhalant tablets, lozenges, emulsions, solutions, granules, capsules and suppositories, as well as liquid preparations for injections, including liposome preparations. Techniques and formulations generally may be found in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition.

20 A particular aspect of the invention provides for a compound according to the present invention to be administered in the form of a pharmaceutical composition. Pharmaceutical compositions, according to the present invention, comprise compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable carriers.

25 Pharmaceutically acceptable carriers include at least one component selected from the group comprising pharmaceutically acceptable carriers, diluents, coatings, adjuvants, excipients, or vehicles, such as preserving agents, fillers, disintegrating agents, wetting agents, emulsifying agents, emulsion stabilizing agents, suspending agents, isotonic agents, sweetening agents, flavoring agents, perfuming agents, coloring agents, antibacterial agents, antifungal agents, other therapeutic agents, lubricating agents, adsorption delaying or promoting agents, and dispensing agents, depending on the nature of the mode of administration and dosage forms.

30 Exemplary suspending agents include ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar and tragacanth, or mixtures of these substances.

62

Exemplary antibacterial and antifungal agents for the prevention of the action of microorganisms include parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like.

- 5 Exemplary isotonic agents include sugars, sodium chloride, and the like.

Exemplary adsorption delaying agents to prolong absorption include aluminum monostearate and gelatin.

- 10 Exemplary adsorption promoting agents to enhance absorption include dimethyl sulfoxide and related analogs.

- Exemplary diluents, solvents, vehicles, solubilizing agents, emulsifiers and emulsion stabilizers, include water, chloroform, sucrose, ethanol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, tetrahydrofurfuryl alcohol, benzyl benzoate, polyols, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, glycerol, polyethylene glycols, dimethylformamide, Tween® 60, Span® 60, cetoesteryl alcohol, myristyl alcohol, glyceryl mono-stearate and sodium lauryl sulfate, fatty acid esters of sorbitan, vegetable oils (such as cottonseed oil, groundnut oil, corn germ oil, olive oil, castor oil and sesame oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate, and the like, or suitable mixtures of these substances.
- 15
- 20

- Exemplary excipients include lactose, milk sugar, sodium citrate, calcium carbonate and dicalcium phosphate.

- Exemplary disintegrating agents include starch, alginic acids and certain complex silicates.
- 25

- Exemplary lubricants include magnesium stearate, sodium lauryl sulfate, talc, as well as high molecular weight polyethylene glycols.

- The choice of pharmaceutical acceptable carrier is generally determined in accordance with the chemical properties of the active compound such as solubility, the particular mode of administration and the provisions to be observed in pharmaceutical practice.
- 30

- Pharmaceutical compositions of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as a solid dosage form, such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient, or as a powder or granules; as a liquid dosage form such as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid, or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.
- 35

2/3
63

"Solid dosage form" means the dosage form of the compound of the invention is solid form, for example capsules, tablets, pills, powders, dragées or granules. In such solid dosage forms, the compound of the invention is admixed with at least one inert customary excipient (or carrier) such as sodium citrate or dicalcium phosphate or (a) fillers or extenders, as for example, starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol and silicic acid, (b) binders, as for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose and acacia, (c) humectants, as for example, glycerol, (d) disintegrating agents, as for example, agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates and Na_2CO_3 , (e) solution retarders, as for example paraffin, (f) absorption accelerators, as for example, quaternary ammonium compounds, (g) wetting agents, as for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate, (h) adsorbents, as for example, kaolin and bentonite, (i) lubricants, as for example, talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, (j) opacifying agents, (k) buffering agents, and agents which release the compound(s) of the invention in a certain part of the intestinal tract in a delayed manner.

A tablet may be made by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, preservative, surface active or dispersing agent. Excipients such as lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and disintegrating agents such as starch, alginic acids and certain complex silicates combined with lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc may be used. A mixture of the powdered compounds moistened with an inert liquid diluent may be molded in a suitable machine to make molded tablets. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein.

Solid compositions may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols, and the like.

If desired, and for more effective distribution, the compounds can be micro-encapsulated in, or attached to, a slow release or targeted delivery systems such as a biocompatible, biodegradable polymer matrices (e.g., poly(D,L-lactide co-glycolide)), liposomes, and microspheres and subcutaneously or intramuscularly injected by a technique called subcutaneous or intramuscular depot to provide continuous slow release of the compound(s) for a period of 2 weeks or longer. The compounds may be sterilized, for example, by filtration through a bacteria-retaining filter, or by incorporating sterilizing

b7
6x

agents in the form of sterile solid compositions that can be dissolved in sterile water, or some other sterile injectable medium immediately before use.

5 "Liquid dosage form" means the dose of the active compound to be administered to the patient is in liquid form, for, example, pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active compounds, the liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art, such solvents, solubilizing agents and emulsifiers.

10 -- When aqueous suspensions are used they can contain emulsifying agents or agents which facilitate suspension.

15 Pharmaceutical compositions suitable for topical administration means formulations that are in a form suitable to be administered topically to a patient. The formulation may be presented as a topical ointment, salves, powders, sprays and inhalants, gels (water or alcohol based), creams, as is generally known in the art, or incorporated into a matrix base for application in a patch, which would allow a controlled release of compound through the transdermal barrier. When formulated in an ointment, the active ingredients may be employed with either a paraffinic or a water-miscible ointment base. Alternatively, the active ingredients may be formulated in a cream with an oil-in-water cream base. Formulations suitable for topical administration in the eye include eye drops wherein the active
20 ingredient is dissolved or suspended in a suitable carrier, especially an aqueous solvent for the active ingredient. Formulations suitable for topical administration in the mouth include lozenges comprising the active ingredient in a flavored basis, usually sucrose and acacia or tragacanth; pastilles comprising the active ingredient in an inert basis such as gelatin and glycerin, or sucrose and acacia; and mouthwashes comprising the active ingredient in a suitable liquid carrier.

25 The oily phase of the emulsion pharmaceutical composition may be constituted from known ingredients in a known manner. While the phase may comprise merely an emulsifier (otherwise known as an emulgent), it desirably comprises a mixture of at least one emulsifier with a fat or an oil or with both a fat and an oil. In a particular embodiment, a hydrophilic emulsifier is included together
30 with a lipophilic emulsifier that acts as a stabilizer. Together, the emulsifier(s) with or without stabilizer(s) make up the emulsifying wax, and the wax together with the oil and fat make up the emulsifying ointment base which forms the oily dispersed phase of the cream formulations.

35 If desired, the aqueous phase of the cream base may include, for example, a least 30% w/w of a polyhydric alcohol, i.e. an alcohol having two or more hydroxy groups such as propylene glycol, butane 1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol and polyethylene glycol (including PEG 400) and mixtures

68/56

thereof. The topical formulations may desirably include a compound that enhances absorption or penetration of the active ingredient through the skin or other affected areas.

5 The choice of suitable oils or fats for a composition is based on achieving the desired properties. Thus a cream should preferably be a non-greasy, non-staining and washable product with suitable consistency to avoid leakage from tubes or other containers. Straight or branched chain, mono- or dibasic alkyl esters such as di-isopropyl myristate, decyl oleate, isopropyl palmitate, butyl stearate, 2-ethylhexyl palmitate or a blend of branched chain esters known as Crodamol CAP may be used. These may be used alone or in combination depending on the properties required. Alternatively, high
10 melting point lipids such as white soft paraffin and/or liquid paraffin or other mineral oils can be used.

Pharmaceutical compositions suitable for rectal or vaginal administrations means formulations that are in a form suitable to be administered rectally or vaginally to a patient and containing at least one compound of the invention. Suppositories are a particular form for such formulations that can be
15 prepared by mixing the compounds of this invention with suitable non-irritating excipients or carriers such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax, which are solid at ordinary temperatures but liquid at body temperature and therefore, melt in the rectum or vaginal cavity and release the active component.

20 Pharmaceutical composition administered by injection may be by transmuscular, intravenous, intraperitoneal, and/or subcutaneous injection. The compositions of the present invention are formulated in liquid solutions, in particular in physiologically compatible buffers such as Hank's solution or Ringer's solution. In addition, the compositions may be formulated in solid form and redissolved or suspended immediately prior to use. Lyophilized forms are also included. The
25 formulations are sterile and include emulsions, suspensions, aqueous and non-aqueous injection solutions, which may contain suspending agents and thickening agents and anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic, and have a suitably adjusted pH, with the blood of the intended recipient.

30 Pharmaceutical composition of the present invention suitable for nasal or inhalational administration means compositions that are in a form suitable to be administered nasally or by inhalation to a patient. The composition may contain a carrier, in a powder form, having a particle size for example in the range 1 to 500 microns (including particle sizes in a range between 20 and 500 microns in increments of 5 microns such as 30 microns, 35 microns, etc.). Suitable compositions wherein the carrier is a
35 liquid, for administration as for example a nasal spray or as nasal drops, include aqueous or oily solutions of the active ingredient. Compositions suitable for aerosol administration may be prepared

6/6
66

according to conventional methods and may be delivered with other therapeutic agents. Metered dose inhalers are useful for administering compositions according to the invention for an inhalational therapy.

- 5 Actual dosage levels of active ingredient(s) in the compositions of the invention may be varied so as to obtain an amount of active ingredient(s) that is (are) effective to obtain a desired therapeutic response for a particular composition and method of administration for a patient. A selected dosage level for any particular patient therefore depends upon a variety of factors including the desired therapeutic effect, on the route of administration, on the desired duration of treatment, the etiology and severity of
- 10 the disease, the patient's condition, weight, sex, diet and age, the type and potency of each active ingredient, rates of absorption, metabolism and/or excretion and other factors.

- Total daily dose of the compounds of this invention administered to a patient in single or divided doses may be in amounts, for example, of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight daily and
- 15 preferably 0.01 to 10 mg/kg/day. For example, in an adult, the doses are generally from about 0.01 to about 100, preferably about 0.01 to about 10, mg/kg body weight per day by inhalation, from about 0.01 to about 100, preferably 0.1 to 70, more especially 0.5 to 10, mg/kg body weight per day by oral administration, and from about 0.01 to about 50, preferably 0.01 to 10, mg/kg body weight per day by intravenous administration. The percentage of active ingredient in a composition may be varied,
- 20 though it should constitute a proportion such that a suitable dosage shall be obtained. Dosage unit compositions may contain such amounts of such submultiples thereof as may be used to make up the daily dose. Obviously, several unit dosage forms may be administered at about the same time. A dosage may be administered as frequently as necessary in order to obtain the desired therapeutic effect. Some patients may respond rapidly to a higher or lower dose and may find much weaker maintenance
- 25 doses adequate. For other patients, it may be necessary to have long-term treatments at the rate of 1 to 4 doses per day, in accordance with the physiological requirements of each particular patient. It goes without saying that, for other patients, it will be necessary to prescribe not more than one or two doses per day.

- 30 The formulations can be prepared in unit dosage form by any of the methods well known in the art of pharmacy. Such methods include the step of bringing into association the active ingredient with the carrier that constitutes one or more accessory ingredients. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product.

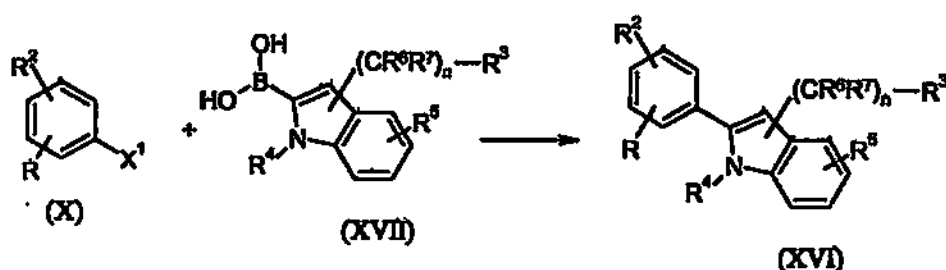
35

The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials with elastomeric stoppers, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

Compounds of the invention may be prepared by the application or adaptation of known methods, by which is meant methods used heretofore or described in the literature, for example those described by R.C. Larock in *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

In the reactions described hereinafter it may be necessary to protect reactive functional groups, for example hydroxy, amino, imino, thio or carboxy groups, where these are desired in the final product, to avoid their unwanted participation in the reactions. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice, for examples see T.W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999. Suitable amine protecting groups include sulfonyl (e.g., tosyl), acyl (e.g., benzyloxycarbonyl or t-butoxycarbonyl) and arylalkyl (e.g., benzyl), which may be removed by hydrolysis or hydrogenolysis as appropriate. Other suitable amine protecting groups include trifluoroacetyl [$-C(=O)CF_3$] which may be removed by base catalyzed hydrolysis, or a solid phase resin bound benzyl group, such as a Merrifield resin bound 2,6-dimethoxybenzyl group (Ellman linker) or a 2,6-dimethoxy-4-[2-(polystyrylmethoxy)ethoxy]benzyl, which may be removed by acid catalyzed hydrolysis, for example with TFA.

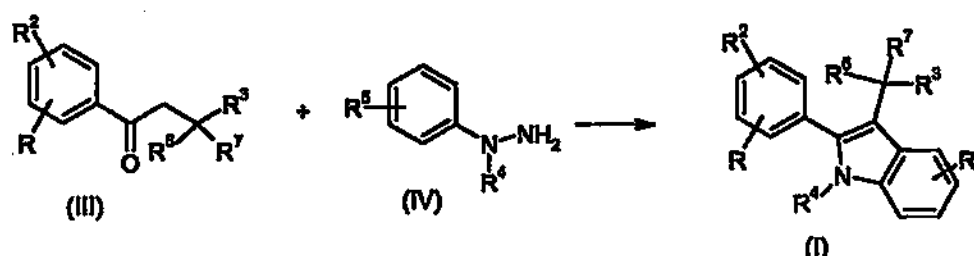
A compound of Formula (XVI), wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and n are as defined herein, may be prepared by a Suzuki coupling reaction of a corresponding compound of Formula (X), wherein X^1 is bromo or chloro, particularly bromo, with a corresponding boronic acid of Formula (XVII) to provide a corresponding compound of Formula (XVI).



68
63

The Suzuki coupling reaction, may conveniently be carried out for example in the presence of $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ and CsF , in an inert solvent, such as a mixture of dioxane and water (10:1), at a temperature about 80°C .

- 5 A compound of Formula (I), wherein $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ and R^7 are as defined herein, may be prepared by Fischer indole reaction of a corresponding compound of Formula (III) coupled with a corresponding compound of Formula (IV):



- 10 The coupling reaction may conveniently be carried out for example in the presence of p-toluene sulfonic acid and zinc chloride, in an inert solvent, such as glacial acetic acid, in a microwave oven at about 150°C to about 180°C . The coupling reaction may also conveniently be carried out for example in the presence of potassium hydroxide or sodium hydroxide, in an inert solvent, such as water and glacial acetic acid, at a temperature at about 100°C . The coupling reaction may also conveniently be
- 15 carried out for example by treating the compound of Formula (III) with HMBA-AM resin from Nova Biochem in the presence of N-hydroxybenzotriazole monohydrate, 1,3-diisopropylcarbodiimide and 4-dimethylaminopyridine, in an inert solvent, such as DCM and DMF, at about room temperature, followed by treating the loaded HMBA-AM resin with the compound of Formula (IV) in the presence of zinc chloride, in an inert solvent, such as glacial acetic acid, at a temperature about 80°C .

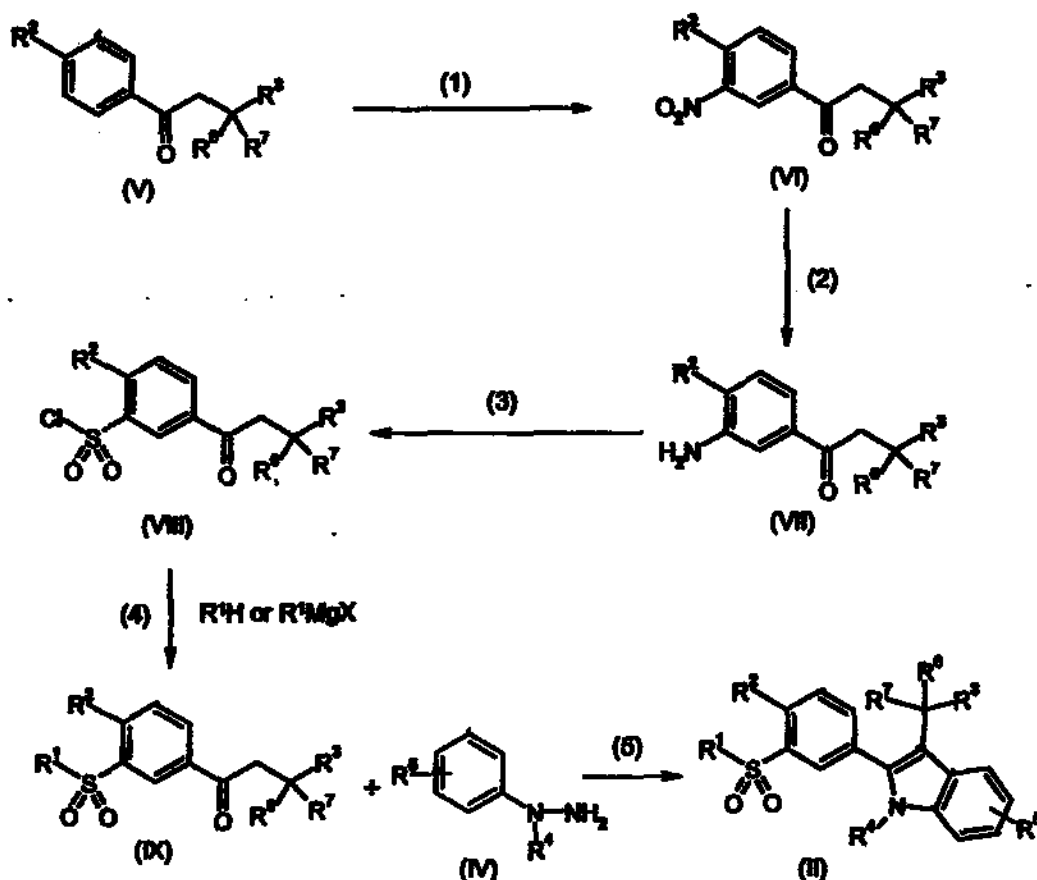
20

- A compound of Formula (II), wherein $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ and R^7 are as defined herein, may be prepared as shown in scheme I, by (1) reacting a corresponding compound of Formula (V) with nitric acid to provide a corresponding compound of Formula (VI), (2) reducing the compound of Formula (VI) to provide a corresponding compound of Formula (VII), (3) converting the compound of Formula (VII) to a corresponding compound of Formula (VIII) by Meerwein reaction, (4) reacting the
- 25 compound of Formula (VIII) with R^1H (wherein R^1 is $-\text{NR}^2\text{R}^3$) or R^1MgX (wherein R^1 is alkyl, aryl or arylalkyl, and X is halo, particularly chloro or bromo) to provide a corresponding compound of Formula (IX), and (5) coupling the compound of Formula (IX) with a corresponding compound of Formula (IV).

30

68
69

Scheme I:

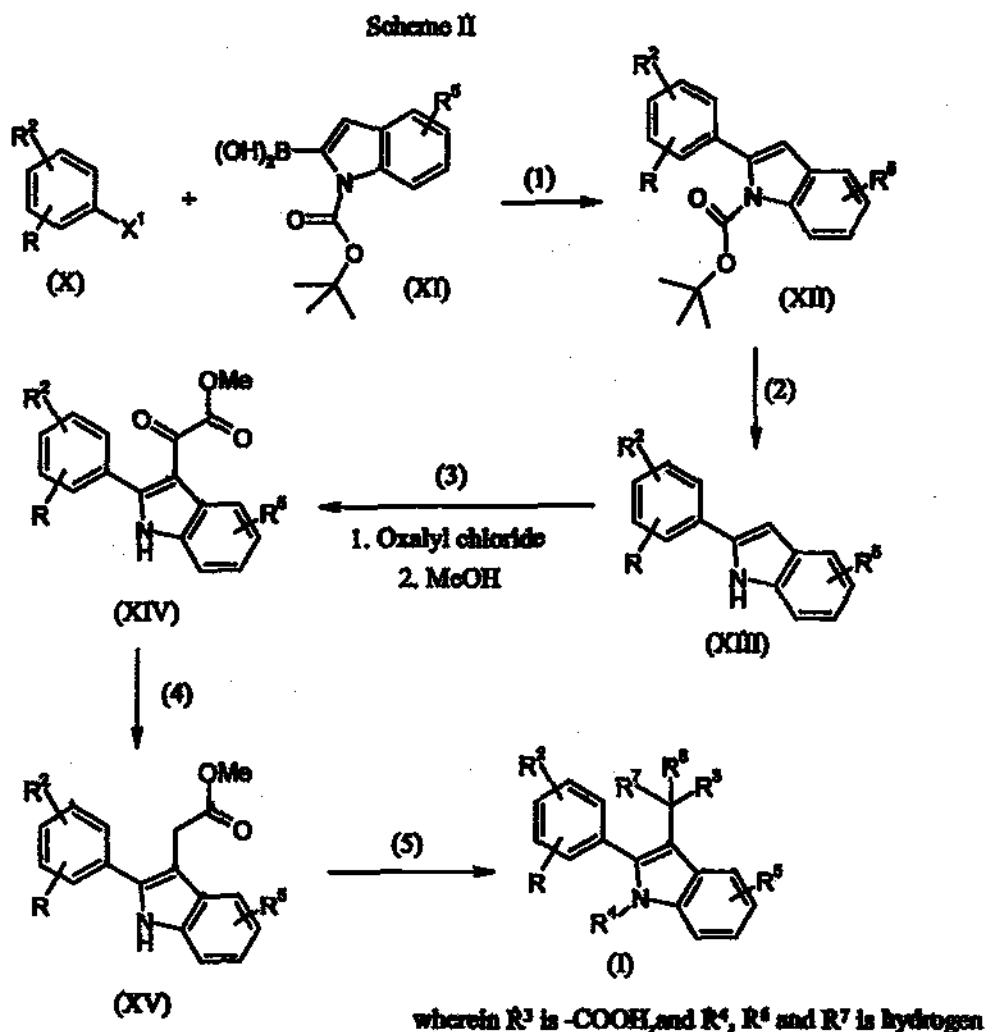


- The first step reaction may conveniently be carried out for example at a temperature about -7°C to 0°C . The second step reaction may conveniently be carried out for example in the presence of sodium bisulfite and hydrochloric acid, in an inert solvent, such as water, at a temperature about 100°C - 105°C . The third step reaction conveniently be carried out for example by first reacting the compound of formula (IX) with sodium nitrite or potassium nitrite in the presence of hydrochloride in an inert solvent, such as THF or DMF, at a temperature about -10°C - 0°C , and then adding Copper (II) chloride and glacial acetic acid saturated with sulfur dioxide to the reaction mixture at a temperature about 0°C to room temperature. The fourth step reaction may conveniently be carried out for example in an inert solvent, such as THF and ether (when R^1MgX is used), or MeOH and DCM (when R^1H is used), at a temperature about 0°C to room temperature. The fifth step reaction may be conveniently carried out under the conditions as described above for preparing a compound of Formula (I).

70

- A compound of Formula (I), wherein R, R² and R³ are as defined herein, R³ is carboxy, and R⁴, R⁶ and R⁷ are all hydrogen, may be prepared as shown in Scheme II, by (1) a Suzuki coupling reaction of a corresponding compound of Formula (X), wherein X¹ is bromo or chloro, particularly bromo, with a corresponding boronic acid of Formula (XI) to provide a corresponding compound of Formula (XII),
- 5 (2) deprotecting the compound of Formula (XII) to provide a corresponding compound of Formula (XIII), (3) reacting the compound of Formula (XIII), first with oxalyl chloride, then with MeOH to provide a corresponding compound of Formula (XIV), (4) reducing the compound of Formula (XIV) to provide a corresponding compound of Formula (XV), and (5) hydrolyzing the compound of Formula (XV) to provide a compound of Formula (I) wherein R³ is -COOH.

10



The first step, a Suzuki coupling reaction, may conveniently be carried out for example in the presence of PdCl₂(dppf)₂ and CsF, in an inert solvent, such as a mixture of dioxane and water (10:1), at a

2/1
7/1

temperature about 80°C. The second step of deprotection may conveniently be carried out for example by treating the compound of Formula (XII) with TFA, in an inert solvent, such as DCM, at room temperature. The third step reaction may conveniently be carried out for example, in an inert solvent, such as DCM, at room temperature. The fourth step reduction may conveniently be carried out for example, by reacting the compound of Formula (XIV) with triethylsilane in TFA. The fifth step hydrolysis may conveniently be carried out for example, by alkaline hydrolysis using a base, such as an alkali metal hydroxide, e.g. lithium hydroxide, or an alkali metal carbonate, e.g. potassium carbonate, in the presence of an aqueous/organic solvent mixture, using organic solvents such as dioxane, THF or MeOH, at a temperature from about ambient to about reflux. The hydrolysis of the esters may also be carried out by acid hydrolysis using an inorganic acid, such as hydrochloric acid, in the presence of an aqueous/inert organic solvent mixture, using organic solvents such as dioxane or THF, at a temperature from about 50°C to about 80°C.

Compounds of the invention may also be prepared by interconversion of other compounds of the invention.

Thus, for example, compounds of Formula (I) wherein R^3 is $-C(O)-NY^1Y^2$ may be prepared by coupling compounds of Formula (I), in which R^3 is carboxy, with an amine of Formula NHY^1Y^2 , to give an amide bond using standard peptide coupling procedures. Examples include (i) coupling in the presence of HBTU and DIEA in DCM at room temperature.

As another example of the interconversion process, an ester prodrugs of the compounds of Formula (XVI) may be prepared by coupling compounds of Formula (XVI), in which R^3 is carboxy, with an alcohol of Formula Y^3OH (wherein Y^3 is alkyl or alkyl substituted by amino, alkylamino or dialkylamino), to give an ester bond using standard coupling procedures. Examples include (i) coupling in the presence of HBTU, and optionally in the presence of DIEA, in DCM at room temperature.

As another example of the interconversion process, compounds of Formula (XVI) wherein R^3 is $-CH_2OH$ may be prepared by the reduction of corresponding compounds of Formula (XVI) in which R^3 is carboxy. The reduction may conveniently be carried out by means of reaction with lithium aluminum hydride, in an inert solvent, such as THF, and at a temperature from about 0°C to about reflux temperature.

As another example of the interconversion process, compounds of Formula (XVI), wherein R^3 is 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl, may be prepared by reaction of the corresponding compounds

72
72

of Formula (XVI), wherein R³ is carboxy with hydrazine in the presence of HBTU and DIPEA, in an inert solvent, such as DCM, and at a temperature at about room temperature followed by treatment of the resulting hydrazone with CDI in the presence of in an inert solvent, such as 1,4-dioxane, and at refluxing temperature.

5

According to a further feature of the invention, acid addition salts of the compounds of this invention may be prepared by reaction of the free base with the appropriate acid, by the application or adaptation of known methods. For example, the acid addition salts of the compounds of this invention may be prepared either by dissolving the free base in water or aqueous alcohol solution or other suitable solvents containing the appropriate acid and isolating the salt by evaporating the solution, or by reacting the free base and acid in an organic solvent, in which case the salt separates directly or can be obtained by concentration of the solution.

10

The acid addition salts of the compounds of this invention can be regenerated from the salts by the application or adaptation of known methods. For example, parent compounds of the invention can be regenerated from their acid addition salts by treatment with an alkali, e.g. aqueous sodium bicarbonate solution or aqueous ammonia solution.

15

Compounds of this invention can be regenerated from their base addition salts by the application or adaptation of known methods. For example, parent compounds of the invention can be regenerated from their base addition salts by treatment with an acid, e.g. hydrochloric acid.

20

Compounds of the present invention may be conveniently prepared, or formed during the process of the invention, as solvates (e.g. hydrates). Hydrates of compounds of the present invention may be conveniently prepared by recrystallization from an aqueous/organic solvent mixture, using organic solvents such as dioxane, THF or MeOH.

25

According to a further feature of the invention, base addition salts of the compounds of this invention may be prepared by reaction of the free acid with the appropriate base, by the application or adaptation of known methods. For example, the base addition salts of the compounds of this invention may be prepared either by dissolving the free acid in water or aqueous alcohol solution or other suitable solvents containing the appropriate base and isolating the salt by evaporating the solution, or by reacting the free acid and base in an organic solvent, in which case the salt separates directly or can be obtained by concentration of the solution.

30

35

73
73

The starting materials and intermediates may be prepared by the methods described in the present application or adaptation of known methods.

5 The compounds of the invention, their methods of preparation and their biological activity will appear more clearly from the examination of the following examples that are presented as an illustration only and are not to be considered as limiting the invention in its scope. Compounds of the invention are identified, for example, by the following analytical methods.

10 High Pressure Liquid Chromatography - Mass Spectrometry (LCMS) experiments to determine retention times (R_f) and associated mass ions are performed using one of the following methods.

Mass Spectra (MS) are recorded using a Micromass LCT mass spectrometer. The method is positive electrospray ionization, scanning mass m/z from 100 to 1000. Liquid chromatography is performed on a Hewlett Packard 1100 Series Binary Pump & Degasser; stationary phase: Phenomenex Synergi 2 μ 15 Hydro-RP 20 X 4.0mm column, mobile phase: A = 0.1% formic acid (FA) in water, B = 0.1% FA in acetonitrile. Injection volume of 5 μ L by CTC Analytical PAL System. Flow is 1 mL/minute. Gradient is 10% B to 90% B in 3 minutes and 90% B to 100% B in 2 minutes. Auxiliary detectors are: Hewlett Packard 1100 Series UV detector, wavelength = 220 nm and Sedere SEDEX 75 Evaporative Light Scattering (ELS) detector temperature = 46°C, N_2 pressure = 4 bar.

20 300MHz ^1H nuclear magnetic resonance spectra (NMR) are recorded at ambient temperature using a Varian Mercury (300 MHz) spectrometer with an ASW 5 mm probe. In the NMR chemical shifts (δ) are indicated in parts per million (ppm) with reference to tetramethylsilane (TMS) as the internal standard.

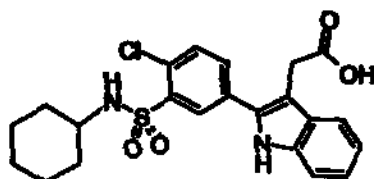
25 As used in the examples and preparations that follow, as well as the rest of the application, the terms used therein shall have the meanings indicated: "kg" refers to kilograms, "g" refers to grams, "mg" refers to milligrams, " μ g" refers to micrograms, "mol" refers to moles, "mmol" refers to millimoles, "M" refers to molar, "mM" refers to millimolar, " μ M" refers to micromolar, "nM" refers to 30 nanomolar, "L" refers to liters, "mL" or "ml" refers to milliliters, " μ L" refers to microliters, "°C" refers to degrees Celsius, "mp" or "m.p." refers to melting point, "bp" or "b.p." refers to boiling point, "mm of Hg" refers to pressure in millimeters of mercury, "cm" refers to centimeters, "nm" refers to nanometers, "abs." refers to absolute, "conc." refers to concentrated, "c" refers to concentration in g/mL, "rt" refers to room temperature, "TLC" refers to thin layer chromatography, "HPLC" refers to 35 high performance liquid chromatography, "i.p." refers to intraperitoneally, "i.v." refers to intravenously, "s" = singlet, "d" = doublet; "t" = triplet; "q" = quartet; "m" = multiplet, "dd" = doublet

- of doublets; "br" = broad, "LC" = liquid chromatograph, "MS" = mass spectrograph, "ESI/MS" = electrospray ionization/mass spectrograph, "R_T" = retention time, "M" = molecular ion, "PSI" = pounds per square inch, "DMSO" = dimethyl sulfoxide, "DMF" = N,N-dimethylformamide, "CDI" = 1,1'-carbonyldiimidazole, "DCM" or "CH₂Cl₂" = dichloromethane, "HCl" = hydrochloric acid,
- 5 "SPA" = Scintillation Proximity Assay, "ATCC" = American Type Culture Collection, "FBS" = Fetal Bovine Serum, "MEM" = Minimal Essential Medium, "CPM" = Counts Per Minute, "EtOAc" = ethyl acetate, "PBS" = Phosphate Buffered Saline, "TMD" = transmembrane domain, "IBMX" = 3-isobutyl-1-methylxanthine, "cAMP" = cyclic adenosine monophosphate, "IUPAC" = International Union of Pure and Applied Chemistry, "MHz" = megahertz, "PEG" = polyethylene glycol, "MeOH" = methanol, "N" = normality, "THF" = tetrahydrofuran, "h" = hours, "min" = minute(s), "MeNH₂" = methyl amine, "N₂" = nitrogen gas, "iPrOH" = isopropyl alcohol, "O.D." = outer diameter, "MeCN" or "CH₃CN" = acetonitrile, "Et₂O" = ethyl ether, "TFA" = trifluoroacetic acid, "Prep LC" = preparatory "flash" liquid chromatography, "SPE" = solid phase extraction, "LAH" = lithium aluminum hydride,
- 10 "pMol" = picomolar, "heptane" = n-heptane, "HMBA-AM" resin = 4-hydroxymethylbenzoic acid amino methyl resin, "PdCl₂(dppf)₂" = 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium (II) dichloride DCM complex, "HBTU" = 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate, "DIEA" = diisopropylethylamine, "CsF" = cesium fluoride, "MeI" = methyl iodide, "-" = approximately.

20

EXAMPLES

Example 1:

(a) 2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl-acetic acid

25

Method A:

- Step 1. Fuming nitric acid (1.5 L) is cooled to about -5°C in an ice/salt bath. Over a period of 30 minutes, 4-(4-chloro-phenyl)-4-oxo-butyric acid (150 g) is added in portions to the mechanically stirred solution, and the reaction mixture is stirred at the temperature between about -5°C and about -
- 30 7°C for 3.5 hours. The reaction mixture is poured onto crushed ice/water (3 L) and stirred overnight at room temperature. The solid material is filtered, washed with water until the washes are neutral, air

75
75

dried, and finally dried in a vacuum oven at about 85°C to afford 4-(4-chloro-3-nitro-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid as a solid (159.1 g).

Step 2. To a mechanically stirred suspension of 4-(4-chloro-3-nitro-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid (150 g) in water (900 mL) and concentrated HCl (12 mL) is added sodium bisulfite solution (393 g, in 800 mL of water) over a period of 40 minutes at 100 - 105°C. After the addition, the mixture is refluxed for 1 hour, and the pH is adjusted to ~2 by the addition of 4 N HCl (100 mL). The mixture is refluxed for an additional 30 minutes, cooled to room temperature and filtered to afford 4-(3-amino-4-chloro-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid as a solid (79.3 g). LCMS: $R_T = 2.39$ minutes, MS: 228 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2.51 (t, J=6 Hz, 2H) 3.11 (t, J=6 Hz, 2H) 5.58 (s, 2H), 7.1 (dd, J=6.2 Hz, J=2 Hz, 1H) 7.29 (d, J=8 Hz, 1H) 7.36 (d, J=2 Hz, 1H) 12.08 (broad s, 1 H).

Step 3: 4-(3-Amino-4-chloro-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid (16.2 g) in DMF (20 mL) is added to a mixture of concentrated HCl (35 mL) and ice (150 g). A solution of sodium nitrite (5.25 g) in water (18 mL) is added via pipette below the surface of the solution over 5 minutes at a temperature between -5°C and -10°C. The reaction mixture is warmed to 0°C and stirred for 15 min. This solution is slowly added at room temperature to a mixture of copper chloride dihydrate (5.58 g) in glacial acetic acid (175 mL) that has been saturated with sulfur dioxide gas. The resulting solution is stirred 45 minutes at room temperature, water (500 mL) is added and the solution is stirred for 1 hour. The flask is cooled to 10°C and the solid is filtered and washed with water to afford 4-(4-chloro-3-chlorosulfonyl-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid as a solid [12.94 g, Intermediate (1)]. LCMS: $R_T = 2.68$ minutes, MS: 310 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.56 (t, J=6 Hz, 2H) 3.19 (t, J=6 Hz, 2H) 7.51 (d, J=8 Hz, 1H) 7.87 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H) 8.39 (d, J=2 Hz, 1H) 12.66 (broad s, 1 H).

Step 4: 4-(4-Chloro-3-chlorosulfonyl-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid (2 g) is added to a stirred solution of cyclohexylamines (1.56 g) in DCM : MeOH mixture (1:1, 50 mL) at 0°C. The reaction mixture is warmed to room temperature and stirred for 20 hours. The reaction mixture is acidified with 2 N aqueous HCl (pH ~ 2) and extracted twice with methylene chloride. The combined organic layer is washed with water, dried over sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to afford 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid as light brown viscous oil (1.7 g). LCMS: $R_T = 2.9$ minutes, MS: 374 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.8 - 1.8 (m, 10H) 2.61 (t, J=6 Hz, 2H) 3.04 (m, 1H) 3.3 (m, 2H) 7.8 (d, J=8 Hz, 1H) 8.06 (d, J=8 Hz, 1H) 8.2 (d, J=8 Hz, 1H) 8.46 (s, 1H) 12.2 (broad s, 1 H).

Step 5: To a mixture of 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid (0.56 g), zinc chloride (205 mg), p-toluene sulfonic acid monohydrate (285 mg) in glacial acetic acid (8 mL) in a

microwave vessel is added phenyl hydrazine (165 mg). The capped vessel is heated in a microwave at 180°C for 40 minutes. The reaction mixture is diluted with EtOAc, transferred to a conical flask, and aqueous 2 N HCl (~50 mL) is added. The organic layer is separated and the aqueous layer is extracted with EtOAc. The combined organic layer is washed with water, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue is purified by flash column chromatography on silica gel eluting with 30% to 100% EtOAc in heptane. The obtained product is rechromatographed on silica gel column eluting with 0% to 30% MeOH in DCM to afford 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (81mg). LCMS: R_f = 3.05 minutes, MS: 447 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 8.08 - 1.7 (m, 10H) 3.05 (m, 1H) 3.74 (s, 2H) 7.05 (t, 1H) 7.15 (t, 1H) 7.05 (t, 1H) 7.15 (t, 1H) 7.41 (d, 1H) 7.56 (d, 1H) 7.8 (d, 1H) 8.3 Hz, 1H) 7.9 (m, 2H) 8.27 (d, 1H) 11.56 (s, 1H) 12.39 (broad s, 1H). IC_{50} = 2.2 nM

Method B:

Step 1: A mixture of 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-4-oxo-butyric acid [2 g, intermediate (1)], HBTU (2.5 g), and DIPEA (1.4 g) in DCM (50 mL) is stirred at room temperature for 16 hours, and anhydrous MeOH (2 mL) is added. The mixture is stirred at room temperature for 24 hours, and diluted with DCM (~100 mL). The solution is washed with aqueous 2 N HCl, water, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The crude is purified by a short silica gel column chromatography eluting with 10% to 40% EtOAc in heptane to afford 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-4-oxo-butyric acid methyl ester (1 g) as an oil. MS: 388 (M+H).

Step 2: A mixture of 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-4-oxo-butyric acid methyl ester (500 mg), phenylhydrazine hydrochloride (225 mg), p-toluene sulfonic acid monohydrate (250 mg) in glacial acetic acid (3 mL) in a capped microwave vessel is heated in a microwave at 150°C for 20 minutes. Zinc chloride (180 mg) is added and the resulting mixture is heated in microwave at 160°C for 20 minutes. The reaction mixture is diluted with EtOAc, transferred to a conical flask and aqueous 2 N HCl (~50 mL) is added. The organic layer is separated. The aqueous layer is extracted with EtOAc. The combined organic layer is washed with water, dried over sodium sulfate and evaporated *in vacuo*. The residue is purified by a combination of repeated flash column chromatography on silica gel eluting with 30-70% EtOAc in heptane and preparative HPLC separation (mobile phase acetonitrile-water with 0.1% TFA; gradient 10-100% over 10 minutes) to afford 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (110 mg).

Method C:

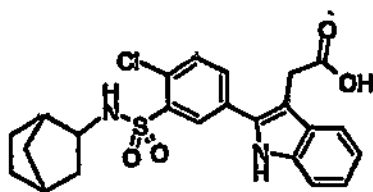
Step 1: HMBHA-AM resin from Nova Biochem (5 g, 1 mmol/g) is swelled in a 9:1 mixture of anhydrous DCM-DMF (75 mL) for 10 minutes. A solution of 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-

76

phenyl)-4-oxo-butyric acid (5.6 g) in 9:1 mixture of anhydrous DCM-DMF (25 mL) is added followed by the addition of N-hydroxybenzotriazole monohydrate (2.6 g), 1,3-diisopropylcarbodiimide (1.9 g) and 4-dimethylaminopyridine (0.2 g). The mixture is shaken for 20 hours at room temperature. The resin is filtered and washed successively three times each with DMF, 3:1 DMF-water, THF, DCM, MeOH and Et₂O. The resin is dried *in vacuo* for 20 hours.

Step 2: 4-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butyric acid loaded HMBA-AM resin from Step 1 (3 g) is swelled in glacial acetic acid (60 mL) for 10 minutes followed by the addition of phenylhydrazine hydrochloride (1.5 g) and zinc chloride (1.4 g). The mixture is shaken for 20 hours at 80°C. The resin is filtered and washed successively three times each with DMF, 3:1 DMF-water, THF, MeOH and DCM. The resin is dried *in vacuo* for 1 hour, and treated with 0.5 M solution of sodium methoxide in MeOH (12 mL) for 1 hour. Water (6 mL) is added, and the mixture is agitated for 30 minutes. The mixture is drained, and the resin is washed with MeOH. The combined filtrates are acidified with 2 N aqueous HCl (pH ~ 2) and extracted with EtOAc. The organic layer is dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by silica gel flash column chromatography eluting with 30% to 100% EtOAc in heptane to afford 2-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylsulfamoyl)-4-chloro-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (50 mg).

(b) 2-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-ylsulfamoyl)-4-chloro-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid



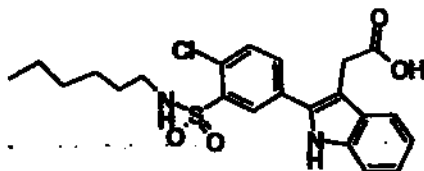
Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting (+/-) *endo*-2-norbornylamine hydrochloride (1.4 g) and DIEA (3.4 mL) for cyclohexylamine, there is prepared 4-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylsulfamoyl)-4-chloro-phenyl]-4-oxo-butyric acid as a solid (1.9 g). LCMS: *R*_T = 2.42 minutes, MS: 386 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.8 - 2.1 (m, 10H) 2.61 (t, *J* = 6 Hz, 2H) 3.29 (t, *J* = 6 Hz, 2H) 3.06 (m, 1H) 7.82 (d, *J* = 8 Hz, 1H) 8.18 (m, 2H) 8.43 (d, *J* = 2 Hz, 1H) 12.2 (broad s, 1 H).

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylsulfamoyl)-4-chloro-phenyl]-4-oxo-butyric acid (0.58 g) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butyric acid, there is prepared 2-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylsulfamoyl)-4-chloro-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid (93 mg). LCMS: *R*_T = 3.12 minutes, MS:

76

459 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.8 – 2.2 (m, 10H) 3.6 (m, 1H) 3.84 (s, 2H) 7.1 (t, J=7.50 Hz, 1H) 7.2 (t, J=7.5 Hz, 1H) 7.42 (d, J=8 Hz, 1H) 7.61 (d, J=7.8 Hz, 1H) 7.71 (d, J=8.2 Hz, 1H) 7.90 (dd, J=6.0, 2.3 Hz, 1H) 8.39 (d, J=2 Hz, 1H). K_m = 3 nM

5 (c) [2-(4-Chloro-3-hexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid



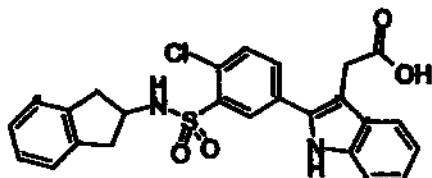
Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting N-hexylamine (1.62 g) for cyclohexylamine, there is prepared 4-(4-chloro-3-hexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butyric acid (1.8 g). LCMS: R_T = 2.57 minutes, MS: 376 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆)

10 δ 0.8 (t, J=7 Hz, 3H) 1 - 1.4 (m, 8H) 2.61 (t, J=6 Hz, 2H) 2.85 (m, 2H) 3.29 (t, J=6 Hz, 2H) 7.82 (d, J=8 Hz, 1H) 8.04 (t, J=5 Hz, 1H) 8.2 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H) 8.42 (d, J=2 Hz, 1H) 12.2 (broad s, 1H)

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5 but substituting 4-(4-chloro-3-hexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butyric acid (0.56 g) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butyric acid, there is prepared [2-(4-chloro-3-hexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (54 mg). LCMS: R_T = 3.21 minutes, MS: 449 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.87

15 (t, J=7 Hz, 3H) 1.3 (m, 6H) 1.48 (m, 2H) 3 (t, J=7 Hz, 2H) 3.82 (s, 2H) 7.06 (t, J=7 Hz, 1H) 7.17 (t, J=7.5 Hz, 1H) 7.42 (d, J=8 Hz, 1H) 7.62 (d, J=8 Hz, 1H) 7.72 (d, J=8 Hz, 1H) 7.93 (dd, J=6, 2 Hz, 1H)
20 8.39 (d, J=2.3 Hz, 1H). K_m = 31 nM

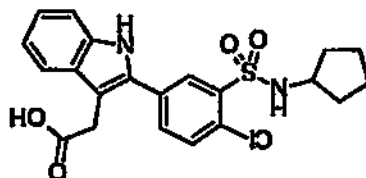
(d) [2-[4-Chloro-3-(inden-2-yl)sulfamoyl]-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid



Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting 2-aminotindan (2.14 g) for cyclohexylamine, there is prepared 4-[4-chloro-3-(inden-2-yl)sulfamoyl]-phenyl]-4-oxo-butyric acid (2.1 g). LCMS: R_T = 2.45 minutes, MS: 408 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 2.6 (t, J=6 Hz, 2H) 2.84 (m, 2H) 2.95 (m, 2H) 3.3 (m, 2H) 4.03 (m, 1H) 7.1 (m, 4H) 7.86

(d, J=8 Hz, 1H) 8.22 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H) 8.5 (m, 2H) 12.2 (broad s, 1H).

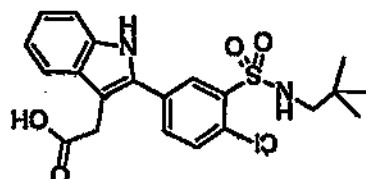
Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-[4-chloro-3-(indan-2-ylsulfonyl)-phenyl]-4-oxo-butanoic acid (0.61 g) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl)-phenyl]-4-oxo-butanoic acid, there is prepared 12-[4-chloro-3-(indan-2-ylsulfonyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid (66 mg). LC/MS: $R_f = 3.11$ minutes, MS: 481 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.88 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 7 - 7.22 (m, 6H), 7.41 (d, J=8 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8 Hz, 1H), 8 (d, J=2 Hz, 1H), 8.44 (d, J=2 Hz, 1H). $IC_{50} = 9.6$ nM



(e) 12-[4-chloro-3-(indan-2-ylsulfonyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid

Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting cyclohexylamine (1.37 g) for cyclohexylamine, there is prepared 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl)-phenyl]-4-oxo-butanoic acid (1.6 g). LC/MS: $R_f = 2.25$ minutes, MS: 360 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1.2 - 1.7 (m, 8H), 2.6 (t, J=6 Hz, 2H), 3.29 (t, J=6 Hz, 2H), 3.5 (m, 1H), 7.82 (d, J=8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8 Hz, 1H), 8.2 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H), 8.46 (d, J=2 Hz, 1H), 12.2 (broad s, 1 H).

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 2(a) method A, step 5, but substituting 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl)-phenyl]-4-oxo-butanoic acid (0.55 g) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl)-phenyl]-4-oxo-butanoic acid, there is prepared 12-[4-chloro-3-(cyclohexylsulfonyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid (48 mg). LC/MS: $R_f = 2.96$ minutes, MS: 433 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.8 - 1.8 (m, 8H), 3.7 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 7.09 (t, J=8 Hz, 1H), 7.19 (t, J=7 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2 Hz, 1H).



(f) 12-[4-chloro-3-(cyclohexylsulfonyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid

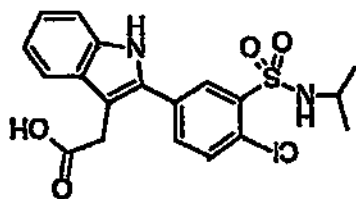
Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting neopentylamine (1.4 g) for cyclohexylamine, there is prepared 4-[4-chloro-3-(2,2-dimethylpropylsulfonyl)-phenyl]-4-oxo-butanoic acid (1.8 g). LC/MS: $R_f = 2.37$ minutes, MS: 362 (M+H); ^1H

Handwritten signature and initials.

NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 8.082 (m, 9H) 2.61 (t, 1-6 Hz, 2H) 2.69 (d, 1-8 Hz, 2H) 3.29 (t, 1-6 Hz, 2H) 7.82 (d, 1-8 Hz, 1H) 8 (t, 1-6 Hz, 1H) 8.2 (dd, 1-6 Hz, 1-2 Hz, 1H) 8.41 (d, 1-2 Hz, 1H) 12.2 (broad s, 1H).

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 2(a) method A, step 5, but substituting 4-[4-chloro-3-(2,2-dimethyl-propyl)sulfamoyl]-phenyl]-4-oxo-butyric acid (0.55 g) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyric acid, there is prepared 12-[4-chloro-3-(2,2-dimethyl-propyl)sulfamoyl]-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid (15 mg). LCMS: R_f = 3.06 minutes, MS: 435 (M+H).

(8) 12-[4-Chloro-3-isopropylsulfamoyl]-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid

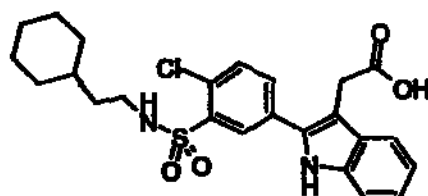


Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting isopropylamine (0.95 g) for cyclohexylamine, there is prepared 4-[4-chloro-3-isopropylsulfamoyl]-phenyl]-4-oxo-butyric acid (1.4 g). LCMS: R_f = 2.02 minutes, MS: 334 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 8.101 (d, 1-6 Hz, 6H) 2.61 (t, 1-6 Hz, 2H) 3.29 (t, 1-6 Hz, 2H) 3.36 (m, 1H) 7.83 (d, 1-8 Hz, 1H) 8.01 (d, 1-8 Hz, 1H) 8.2 (dd, 1-6 Hz, 1-2 Hz, 1H) 8.46 (d, 1-2 Hz, 1H) 12.2 (broad s, 1H).

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-(4-chloro-3-isopropylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyric acid (0.5 g) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyric acid, there is prepared 12-[4-chloro-3-isopropylsulfamoyl]-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid (64 mg). LCMS: R_f = 2.81 minutes, MS: 407 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.112 (d, 1-6 Hz, 6H) 3.53 (m, 1H) 3.85 (s, 2H) 7.09 (t, 1-7.3 Hz, 1H) 7.19 (t, 1-7.4 Hz, 1H) 7.43 (d, 1-8 Hz, 1H) 7.62 (d, 1-8 Hz, 1H) 7.72 (d, 1-8.2 Hz, 1H) 7.95 (dd, 1-6.2 Hz, 1-2 Hz, 1H) 8.41 (d, 1-2.3 Hz, 1H). IC₅₀ = 49 nM

(b) 12-[4-Chloro-3-(2-cyclohexyl-ethyl)sulfamoyl]-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid

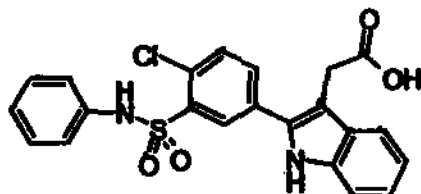
80



Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting 2-cyclohexylethylamine hydrochloride (0.79 g) and DIEA (1.7 mL) for cyclohexylamine, and using 4-(4-chloro-3-chlorosulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butanoic acid [1 g, intermediate (1)], there is prepared 4-(4-chloro-3-(2-cyclohexylethylsulfamoyl)-phenyl)-4-oxo-butanoic acid (1.1 g). LCMS: $R_T = 2.70$ minutes, MS: 402 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.6 - 1.8 (m, 13H) 2.5-3.7 (series of m, 6H) 7.85 (d, $J=6$ Hz, 1H) 8.05 (d, $J=6$ Hz, 1H) 8.2 (d, $J=7$ Hz, 1H) 8.42 (d, $J=2$ Hz, 1H) 12.2 (broad s, 1H).

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-(4-chloro-3-(2-cyclohexylethylsulfamoyl)-phenyl)-4-oxo-butanoic acid (0.6 g) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butanoic acid, there is prepared 2-(4-chloro-3-(2-cyclohexylethylsulfamoyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl)-acetic acid (74 mg). LCMS: $R_T = 3.31$ minutes, MS: 475 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.7 - 1.8 (m, 13H) 3.04 (m, 2H) 3.87 (s, 2H) 7.08 (t, $J=7.2$ Hz, 1H) 7.17 (t, $J=7.5$ Hz, 1H) 7.42 (d, $J=6$ Hz, 1H) 7.62 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.73 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.92 (dd, $J=6.3$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8.40 (d, $J=2$ Hz, 1H). $\text{IC}_{50} = 35$ nM

(i) 2-(4-Chloro-3-phenylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl)-acetic acid

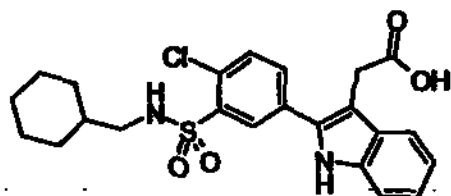


Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting aniline (1.5 g) for cyclohexylamine, there is prepared 4-(4-chloro-3-phenylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butanoic acid (1.8 g). LCMS: $R_T = 2.2$ minutes, MS: 368 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2.59 (t, $J=6$ Hz, 2H) 3.25 (t, $J=6$ Hz, 2H) 7.01 (t, $J=7.4$ Hz, 1H) 7.11 (d, $J=8.5$ Hz, 2H) 7.22 (t, $J=6$ Hz, 2H) 7.8 (d, $J=6$ Hz, 1H) 8.18 (dd, $J=6$ Hz, $J=2$ Hz 1H), 8.47 (d, $J=2$ Hz, 1H) 10.75 (s, 1H).

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-(4-chloro-3-phenylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butanoic acid (0.55 g) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butanoic acid, there is prepared 2-(4-chloro-3-phenylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl)-acetic acid (155 mg). LCMS: $R_T = 2.9$ minutes, MS: 441 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 3.7

(s, 2H) 7.05 (m, 2H) 7.19 (m, 5H) 7.4 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.62 (m, 2H) 7.85 (dd, $J=6.2$, 2 Hz, 1H) 8.4 (d, $J=2$ Hz, 1H). $IC_{50} = 18$ nM

(f) 2-[4-chloro-3-(cyclohexylmethyl-sulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid

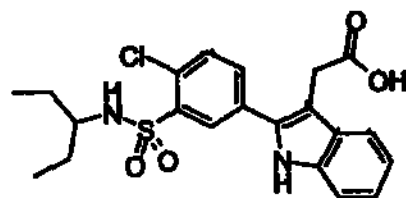


5

Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 2(a) method A, step 4, but substituting aminomethylcyclohexane (1.82 g) for cyclohexylamine, there is prepared 4-[4-chloro-3-(cyclohexylmethyl-sulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyric acid (1.6 g). MS: 388 (M+H).

- 10 Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-[4-chloro-3-(cyclohexylmethyl-sulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyric acid (0.58 g) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butyric acid, there is prepared 2-[4-chloro-3-(cyclohexylmethyl-sulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid (94 mg). LCMS: $R_T = 3.2$ minutes, MS: 461 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.8 - 1.8 (m, 11H) 2.82 (d, $J=7$ Hz, 2H) 3.85 (s, 2H) 7.09 (t, $J=7$ Hz, 1H)
- 15 7.18 (t, $J=7.5$ Hz, 1H) 7.42 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.62 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.72 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.92 (dd, $J=6.3$, 2 Hz, 1H) 8.37 (d, $J=1.7$ Hz, 1H).

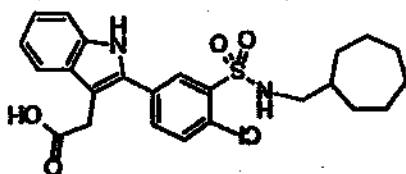
(k) 2-[4-chloro-3-(1-ethyl-propylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid



- 20 Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting 3-aminopentane (1.4 g) for cyclohexylamine, there is prepared 4-[4-chloro-3-(1-ethyl-propylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyric acid (1.6 g). MS: 362 (M+H).
- Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-[4-chloro-3-(1-ethyl-propylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyric acid (0.545 g) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butyric acid, there is prepared 2-[4-chloro-3-(1-ethyl-propylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid (29 mg). LCMS: $R_T = 3.17$ minutes, MS: 435 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-D_6$) δ 0.71 (t, $J=7.5$ Hz, 6H) 1.34 (m, 4H) 3.02 (m, 1H) 3.6 (s,
- 25

2H) 7.0, 7.15 (q, J=7.2 Hz, 1H) 7.39 (d, J=8 Hz, 1H) 7.58 (d, J=8 Hz, 1H) 7.75 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H) 8.03 (d, J=7.2 Hz, 1H) 8.27 (d, J=2 Hz, 1H) 11.48 (s, 1H).

(1) (2-[4-chloro-3-(cyclohexylmethyl)sulfamoyl]phenyl]-1H-indol-3-yl)-acetic acid

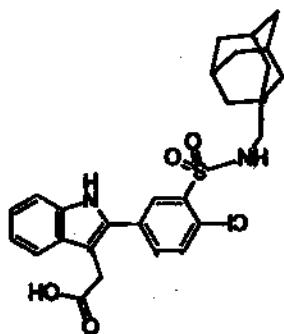


Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting cyclohexylmethyl amino (2 g) for cyclohexylamine, there is prepared 4-[4-chloro-3-(cyclohexylmethyl)sulfamoyl]phenyl]-4-oxo-butynoic acid (1.9 g). MS: 402 (M+H).

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-[4-

chloro-3-(cyclohexylmethyl)sulfamoyl]phenyl]-4-oxo-butynoic acid (500 mg) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylmethyl)sulfamoyl-phenyl]-4-oxo-butynoic acid (161 mg). LC/MS: R_f = 3.43 minutes, MS: 475 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.1-1.8 (m, 13H) 2.8 (d, J=7 Hz, 2H) 3.8 (s, 2H) 7.05 (t, J=7 Hz, 1H) 7.15 (t, J=7 Hz, 1H) 7.39 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.58 (d, J=8 Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.2 Hz, 1H) 7.88 (dd, J=6.2 Hz, J=2 Hz, 1H) 8.34 (d, J=2.2 Hz, 1H).

(m) (2-[4-chloro-3-(cyclohexylmethyl)sulfamoyl]phenyl]-1H-indol-3-yl)-acetic

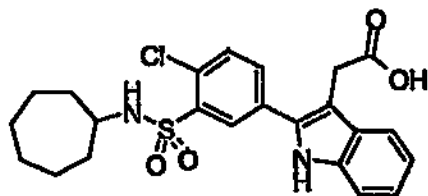


Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting 1-adamantanemethyl amino (1.32 g) for cyclohexylamine, and using 4-(4-chloro-3-chlorosulfonyl-phenyl)-4-oxo-butynoic acid [1 g, intermediate (1)], 1:1 mixture of dichloroethane-ethanol (50 mL) as solvent and the reaction temperature is at 60°C, there is prepared 4-[3-[(adamantan-1-ylmethyl)sulfamoyl]-4-chloro-phenyl]-4-oxo-butynoic acid (0.67 g). MS: 440 (M+H).

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-{3-[(adamantan-1-ylmethyl)-sulfamoyl]-4-chloro-phenyl}-4-oxo-butyrlic acid (660 mg) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid, there is prepared 2-[4-chloro-3-[(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid (68 mg).

- 5 LCMS: $R_T = 3.64$ minutes, MS: 513 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1.2-1.9 (m, 15H) 2.6 (d, $J=6.2$ Hz, 2H) 3.72 (s, 2H) 7.03 (t, $J=8$ Hz, 1H) 7.13 (t, $J=7$ Hz, 1H) 7.4 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.5 (d, $J=7.7$ Hz, 1H) 7.8 (m, 2H) 7.9 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 8.21 (d, $J=2$ Hz, 1H) 11.5 (s, 1H) 12.4 (broad s, 1 H). $\text{IC}_{50} = 8.6$ nM

- 10 (n) 2-[4-Chloro-3-cycloheptylsulfamoyl-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid

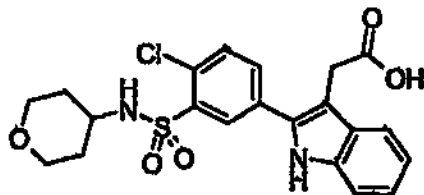


Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting cycloheptylamine (0.45 g) for cyclohexylamine, and using 4-(4-chloro-3-chlorosulfonyl-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid [0.5 g, Intermediate (1)], there is prepared 4-[4-chloro-3-(cycloheptylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyrlic acid (0.51 g). MS: 388 (M+H).

- Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-[4-chloro-3-(cycloheptylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyrlic acid (500 mg) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid, and using zinc chloride (180 mg), p-toluene sulfonic acid monohydrate (250 mg), phenylhydrazine (140 mg) and glacial acetic acid (4 mL), there is prepared 2-[4-chloro-3-cycloheptylsulfamoyl-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (94 mg). LCMS: $R_T = 3.27$ minutes, MS: 461 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1.1-1.8 (m, 12H) 3.25 (m, 1H) 3.72 (s, 2H) 7.03 (t, $J=7$ Hz, 1H) 7.15 (t, $J=7.0$ Hz, 1H) 7.39 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.54 (d, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.78 (d, $J=8.5$ Hz, 1H) 7.9 (m, 2H) 8.25 (d, $J=2.3$ Hz, 1H) 11.54 (s, 1H) 12.38 (broad s, 1 H).

25

- (o) 2-[4-Chloro-3-(tetrahydro-pyran-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid



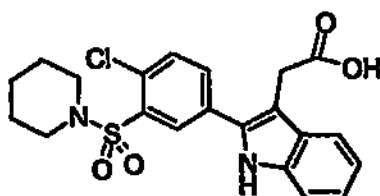
Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting tetrahydro-pyran-4-ylamine (0.4 g) for cyclohexylamine, and using 4-(4-chloro-3-chlorosulfonyl-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid [0.5 g, Intermediate (1)], there is prepared 4-[4-chloro-3-(tetrahydro-pyran-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyrlic acid (0.52 g). MS: 376 (M+H).

5

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-[4-chloro-3-(tetrahydro-pyran-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyrlic acid (500 mg) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid, and using zinc chloride (180 mg), p-toluene sulfonic acid monohydrate (250 mg), phenylhydrazine (140 mg) and glacial acetic acid (4 mL), there is prepared 2-[4-chloro-3-(tetrahydro-pyran-4-ylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid as a powder (140 mg). LCMS: $R_T = 2.69$ minutes, MS: 449 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1.5 (m, 4H) 3.18 (m, 3H) 3.7 (m, 4H) 7.03 (t, $J=7$ Hz, 1H) 7.15 (t, $J=7$ Hz, 1H) 7.39 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.54 (d, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.78 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.9 (dd, $J=6.3, 2.3$ Hz, 1H) 8.08 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.26 (d, $J=8$ Hz, 1H) 11.54 (s, 1H) 12.38 (broad s, 1 H). $\text{IC}_{50} = 52$ nM

15

(p) {2-[4-Chloro-3-(piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid



Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting piperidine (2.1 g) for cyclohexylamine, there is prepared 4-[4-chloro-3-(piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-4-oxo-butyrlic acid as a solid (0.95 g). LCMS: $R_T = 2.73$ minutes, MS: 360 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1.5 (m, 6H) 2.6 (t, $J=6$ Hz, 2H) 3.3 (m, 6H) 7.87 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.23 (dd, $J=6$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8.4 (d, $J=2$ Hz, 1H) 12.19 (broad s, 1 H).

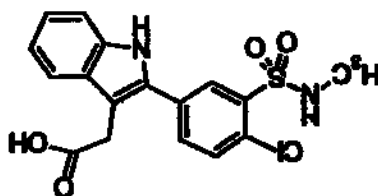
20

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting {2-[4-chloro-3-(piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid (360 mg) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid, and using zinc chloride (140 mg), p-toluene sulfonic acid monohydrate (190 mg), phenylhydrazine (110 mg) and glacial acetic acid (3 mL), and the reaction temperature is at 160°C , there is prepared {2-[4-chloro-3-(piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid (14 mg). LCMS: $R_T = 3.42$ minutes, MS: 433 (M+H). $\text{IC}_{50} = 678$ nM

25

30

(q) {2-[4-Chloro-3-methylsulfamoyl-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid

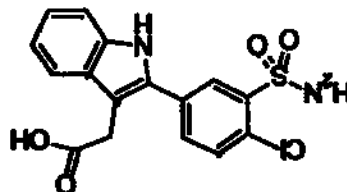


Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting 1 M solution of methylaniline in THF (25 mL) for cyclohexylamine, there is prepared 4-(4-chloro-3-methylsulfonyl-phenyl)-4-oxo-butynoic acid (1.4 g). LC/MS: R_f = 2.01 minutes, MS: 306 (M+H), ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.6 (s, 3H, 5H) 7.85 (m, 2H) 8.21 (dd, 1-6.3 Hz, 1-2 Hz, 1H) 8.4 (d, 1-2 Hz, 1H) 12.19 (broad s, 1 H).

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-(4-chloro-3-methylsulfonyl-phenyl)-4-oxo-butynoic acid (300 mg) for 4-(4-chloro-3-

cyclohexylsulfonyl-phenyl)-4-oxo-butynoic acid, and using xylene chloride (140 mg), p-toluene sulfonic acid monohydrate (190 mg), phenylhydrazine (110 mg) and glacial acetic acid (3 mL), there is prepared 12-(4-chloro-3-methylsulfonyl-phenyl)-1H-indol-3-yl-acetic acid (28 mg). LC/MS: R_f = 2.64 minutes, MS: 379 (M+H), ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (s, 3H, 5H) 7.85 (m, 2H) 8.28 (t, 1-6.5 Hz, 2H) 7.8 (m, 3H) 8.18 (dd, 1-6 Hz, 1-2 Hz, 1H) 8.47 (d, 1-2 Hz, 1H) 12.2 (broad s, 1 H).

(v) 12-(4-chloro-3-methylsulfonyl-phenyl)-1H-indol-3-yl-acetic acid

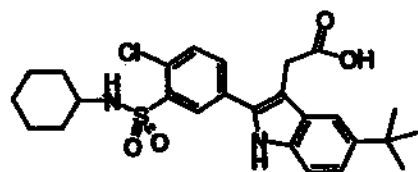


Step 1: 4-(4-chloro-3-chlorosulfonyl-phenyl)-4-oxo-butynoic acid [2 g, intermediate (1)] is added to a 7N solution of ammonia in MeOH (100 mL) at 0°C. Additional anhydrous MeOH (100 mL) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature for 20 hours. The mixture is concentrated in vacuo. The residue is dissolved in EtOAc (~200 mL), washed with aqueous 2 N HCl (~100 mL) and water, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford 4-(4-chloro-3-methylsulfonyl-phenyl)-4-oxo-butynoic acid (1.2 g). LC/MS: R_f = 2.48 minutes, MS: 313 (M+Na).

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 2(a) method A, step 5, but substituting 4-(4-chloro-3-methylsulfonyl-phenyl)-4-oxo-butynoic acid (300 mg) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-4-oxo-butynoic acid, and using xylene chloride (140 mg), p-toluene sulfonic acid monohydrate (190 mg), phenylhydrazine (110 mg) and glacial acetic acid (2 mL), and the reaction temperature is at

160°C, there is prepared [2-(4-chloro-3-sulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (8 mg). LCMS: R_T = 2.47 minutes, MS: 365 (M+H).

(s) [5-tert-Butyl-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid



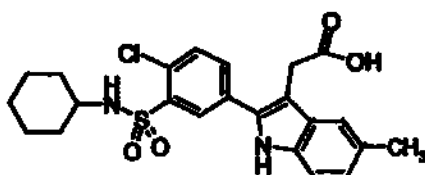
5

By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting (4-tert-butyl-phenyl)-hydrazine (0.33 g) for phenylhydrazine, and using 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butiric acid (0.6 g), zinc chloride (0.22 g) and p-toluenesulfonic acid (0.31 g), there is prepared [5-tert-butyl-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (107 mg). LCMS: R_T = 3.6 minutes, MS: 503 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.8 – 1.8 (m, 19H) 3.1 (m, 1H) 3.8 (s, 2H) 7.3 (d, J=8 Hz, 2H) 7.59 (s, 1H) 7.67 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.88 (dd, J=6 Hz, J=2.2 Hz, 1H) 8.36 (d, J=2.2 Hz, 1H). IC_{50} = 4 nM

10

(t) [2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid

15

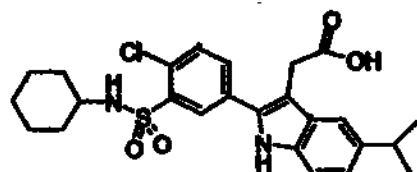


By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting p-tolyl-hydrazine hydrochloride (0.26 g) for phenylhydrazine, and using 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butiric acid (0.6 g), zinc chloride (0.22 g) and p-toluenesulfonic acid (0.31 g), there is prepared [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid (36 mg). LCMS: R_T = 2.82 minutes, MS: 461 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.8 – 1.8 (m, 10H) 2.42 (s, 3H) 3.1 (m, 1H) 3.77 (s, 2H) 6.98 (dd, J=7 Hz, J=1.5 Hz, 1H) 7.27 (d, J=8.5 Hz, 1H) 7.36 (s, 1H) 7.66 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.87 (dd, J=6.3 Hz, J=2.2 Hz, 1H) 8.35 (d, J=2.2 Hz, 1H).

20

25

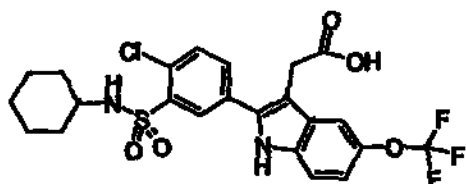
(u) [2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-isopropyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid



By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting (4-isopropyl-phenyl)-hydrazine (0.25 g) for phenylhydrazine, and using 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butiric acid (0.6 g), zinc chloride (0.22 g) and p-toluene sulfonic acid (0.31 g), there is prepared [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-isopropyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid (43 mg).

- 5 LCMS: $R_T = 3.51$ minutes, MS: 489 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.8 – 1.8 (m, 16H) 2.97–3.2 (m, 2H) 3.8 (s, 2H) 7.08 (dd, $J=7$ Hz, $J=1.5$ Hz, 1H) 7.3 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.66 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.89 (dd, $J=6$ Hz, $J=2.2$ Hz, 1H) 8.35 (d, $J=2.2$ Hz, 1H).

(v) [2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid

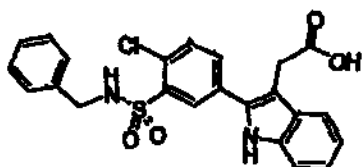


10

By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting (4-trifluoromethoxy-phenyl)-hydrazine (0.25 g) for phenylhydrazine, and using 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butiric acid (0.5 g), p-toluene sulfonic acid (0.26 g), zinc chloride (0.18 g) and glacial acetic acid (4 mL), there is prepared [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (41 mg). LCMS: $R_T = 3.38$ minutes, MS: 531 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.8 – 1.7 m, 10H) 3.04 (m, 1H) 3.76 (s, 2H) 7.14 (d, $J=7.5$ Hz, 1H) 7.49 (d, $J=8.7$ Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.9 (dd, $J=6$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 7.95 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.26 (d, $J=2$ Hz, 1H) 11.86 (s, 1H) 12.46 (broad s, 1 H). $\text{IC}_{50} = 4.2$ nM

15

20 (w) [2-(3-Benzylsulfamoyl-4-chloro-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid



Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting benzylamine (1.73 g) for cyclohexylamine, there is prepared 4-(3-benzylsulfamoyl-4-chloro-phenyl)-4-oxo-butiric acid (1.9 g). LCMS: $R_T = 2.14$ minutes, MS: 382 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.6 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J=6$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7.15 (m, 5H), 7.71 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.1 (dd, $J=6.0$, 2 Hz, 1H), 8.31 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.62 (t, $J=6$ Hz, 1H), 12.2 (broad s, 1 H).

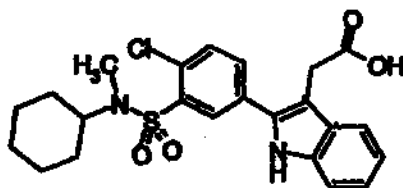
25

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-(3-benzylsulfamoyl-4-chloro-phenyl)-4-oxo-butiric acid (0.5 g) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-

3/1
89

phenyl)-4-oxo-butyrlic acid and using zinc chloride (180 mg), p-toluene sulfonic acid monohydrate (250 mg), phenylhydrazine (150 mg), glacial acetic acid (8 mL), and purification is by preparative HPLC separation (mobile phase: acetonitrile-water with 0.1% TFA; gradient 10-100% over 10 minutes), there is prepared [2-(3-benzylsulfamoyl-4-chloro-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (90 mg). LCMS: R_T = 2.58 minutes, MS: 455 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 3.79 (s, 2H) 4.21 (s, 2H) 7.725 (m, 7H) 7.39 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.58 (apparent m, 2H) 7.8 (dd, $J=6$ Hz, $J=2.2$ Hz, 1H) 8.24 (d, $J=2.1$ Hz, 1H).

(x) [2-(4-chloro-3-(cyclohexyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid



10

Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting cyclohexyl-methyl-amine (1.8 g) for cyclohexylamine, there is prepared 4-[4-chloro-3-(cyclohexyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyrlic acid (1.96 g). LCMS: R_T = 2.57 minutes, MS: 386 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.9-1.8 (m, 10H), 2.6 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.3 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.59 (m, 1H), 7.87 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=6$, 2 Hz, 1H), 8.46 (d, $J=2$ Hz, 1H), 12.2 (broad s, 1H).

15

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-[4-chloro-3-(cyclohexyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyrlic acid (0.5 g) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid and using zinc chloride (180 mg), p-toluene sulfonic acid monohydrate (250 mg), phenylhydrazine (150 mg), glacial acetic acid (8 mL), and purification is by preparative HPLC separation (mobile phase: acetonitrile-water with 0.1% TFA; gradient 10-100% over 10 minutes), there is prepared [2-(4-chloro-3-(cyclohexyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (95 mg). LCMS: R_T = 2.9 minutes, MS: 461 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1-1.8 (m, 10H), 2.9 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 7.08 (t, $J=7$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.4 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.6 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.7 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=6.0$, 2.2 Hz, 1H), 8.4 (d, $J=2.2$ Hz, 1H). EC_{50} = 346 nM

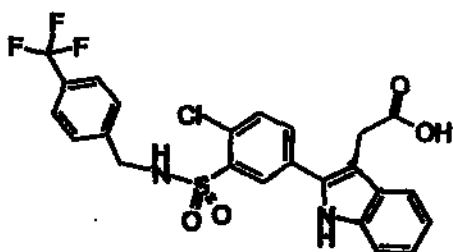
20

25

(y) [2-(4-chloro-3-(4-trifluoromethyl-benzyl-sulfamoyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid

30

90, 90

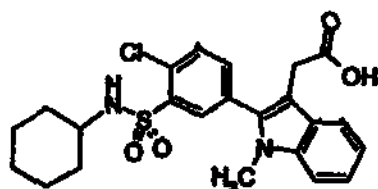


Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 4, but substituting 4-trifluoromethyl-benzylamine (2.8 g) for cyclohexylamine, there is prepared 4-[4-chloro-3-(4-trifluoromethyl-benzylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butanoic acid (2.2 g). LCMS: $R_T = 2.54$ minutes, MS: 432 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.6 (t, J=6 Hz, 2H), 3.23 (t, J=6Hz, 2H), 4.24 (broad s, 2H), 7.42 (d, J=6 Hz, 2H), 7.55 (d, J=6Hz, 2H), 7.7 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.1 (dd, J=6.4 Hz, J=2 Hz, 1 H), 8.3 (d, J=2Hz, 1H), 12.2 (broad s, 1 H).

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-[4-chloro-3-(4-trifluoromethyl-benzylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butanoic acid (0.56 g) for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butanoic acid and using zinc chloride (180 mg), p-toluene sulfonic acid monohydrate (230 mg), phenylhydrazine (150 mg), glacial acetic acid (8 mL), and purification is by preparative HPLC separation (mobile phase: acetonitrile-water with 0.1% TFA; gradient 10-100% over 10 minutes), there is prepared [2-[4-chloro-3-(4-trifluoromethyl-benzylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid (170 mg). LCMS: $R_T = 2.7$ minutes, MS: 523 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 3.8 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.07 (t, J=7 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7 Hz, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.58 (t, J=8 Hz, 2H), 7.84 (dd, J=6 Hz, J=2.2 Hz, 1 H), 8.32 (d, J=2.2 Hz, 1H). $\text{IC}_{50} = 19$ nM

Example 2:

(a) [2-[4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl]-1-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid

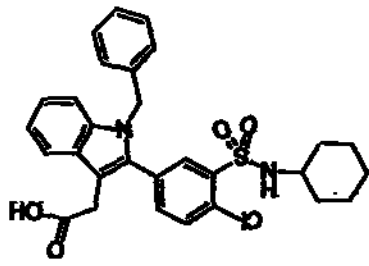


To a mixture of 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butanoic acid [1.5 g, see Example 1(a), Method A, step 4], zinc chloride (550 mg), p-toluene sulfonic acid monohydrate (770 mg) in *tert*-butanol (100 mL) is added 1-methyl-1-phenyl hydrazine (500 mg). The mixture is heated at reflux for 20 hours, cooled to room temperature, poured into aqueous 2 N HCl (~200 mL) and extracted twice with EtOAc. The combined organic layer is washed twice with water, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is crystallized from MeOH to afford [2-[4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-

91

1-methyl-1-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (1.4 g). LC/MS: R_f = 3.25 minutes, MS: 461 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.8 - 1.7 (m, 10H) 3.04 (m, 1H) 3.51 (s, 3H) 7.1 (t, J=7.4 Hz, 1H) 7.3 (t, J=7.7 Hz, 1H) 7.49 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.56 (d, J=8 Hz, 1H) 7.74 (dd, J=6 Hz, 1H) 7.82 (d, J=8 Hz, 1H) 7.95 (d, J=8 Hz, 1H) 8.03 (d, J=2.1 Hz, 1H) 12.28 (broad s, 1 H). KCl = 52 nm

(b) 1-benzyl-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid



Method A:

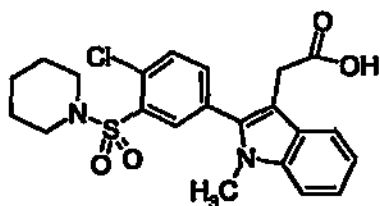
By proceeding in a similar manner to Example 2(a), but substituting N-benzyl-N-phenylhydrazine hydrochloride (5.6 g) for 1-methyl-1-phenylhydrazine, using 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-4-oxo-butanoic acid (6 g), zinc chloride (3 g), p-toluene sulfonic acid monohydrate (4.6 g) and tert-butanol (200 ml), and the purification is by silica gel flash chromatography eluting with 20-60% EtOAc in heptane instead of recrystallization, there is prepared 1-benzyl-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (7 g). LC/MS: R_f = 3.64 minutes, 537 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.8 - 1.7 (section of m, 10H) 2.9 (m, 1H) 3.54 (s, 3H) 5.33 (s, 2H) 6.82 (d, J=7 Hz, 2H) 7.16 (m, 6H) 7.43 (d, J=8 Hz, 1H) 7.61 (d, J=8 Hz, 1H) 7.77 (d, J=8 Hz, 1H) 7.93 (d, J=8.1 Hz, 1H) 8 (d, J=2 Hz, 1H) 12.3 (broad s, 1 H). KCl = 42 nm

Method B:

By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting N-benzyl-N-phenylhydrazine hydrochloride (0.61 g) for phenylhydrazine, using 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-4-oxo-butanoic acid (0.75 g), p-toluene sulfonic acid (0.48 g), zinc chloride (0.34 g) and glacial acetic acid (4 ml), and the reaction temperature is at 160°C, there is prepared 1-benzyl-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (410 mg).

(c) 12-(4-chloro-3-(sulfonyl-1-methyl-1-phenyl-1H-indol-3-yl)-phenyl)-acetic acid

92
92

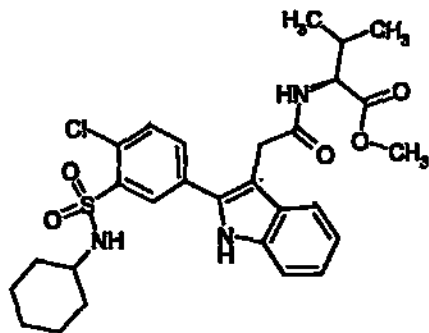


By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-[4-chloro-3-(piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-4-oxo-butiric acid [0.36 g, see Example 1(p), step 1] for 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butiric acid, substituting N-methyl-N-phenyl-hydrazine (0.125 g) for phenyl hydrazine, using p-toluene sulfonic acid (0.19 g), zinc chloride (0.14 g) and glacial acetic acid (2 mL), and the reaction temperature is at 160°C, there is prepared 2-[4-chloro-3-(piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-1-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid (24 mg). LCMS: $R_T = 3.27$ minutes, MS: 447 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.6 (m, 6H) 3.3 (m, 4H) 3.63 (s, 3H) 3.67 (s, 2H) 7.15 -7.4 (m, 3H) 7.63 (m, 3H) 8.13 (s, 1H).

10

Example 3:

(a) (S)-2-[2-[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetylamino]-3-methyl-butiric acid

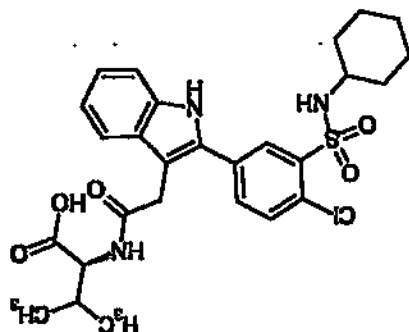


15 A mixture of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid [200 mg, Example 1(a)], HBTU (200 mg), and DIEA (130 mg) in DCM (20 mL) is stirred at room temperature for 16 hours, followed by the addition of (S)-2-amino-3-methyl-butiric acid methyl ester (168 mg). After stirring for 6 hours at room temperature, the reaction mixture is diluted with DCM, washed with aqueous 2 N HCl and water, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue is
20 purified by a short silica gel column chromatography eluting with 50 – 100% EtOAc in heptane and 5% MeOH in EtOAc to afford (S)-2-[2-[2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetylamino]-3-methyl-butiric acid methyl ester (140 mg). LCMS: $R_T = 2.97$ minutes, MS: 560 (M+H). $\text{IC}_{50} = 160 \text{ nM}$

43
93

(b) (S)-2-[2-[2-[4-chloro-3-cyclohexylsulfonylphenyl]-1H-indol-3-yl]-acetyl]amino]-3-methyl-

butyric acid



A mixture of (S)-2-[2-[2-[4-chloro-3-cyclohexylsulfonylphenyl]-1H-indol-3-yl]-acetyl]amino]-3-

5 methylbutyric acid methyl ester [120 mg, Example 3(a)], lithium hydroxide (100 mg) in MeOH (20

mL) and water (10 mL) is heated at 70°C for 6 hours, cooled to room temperature, diluted with EtOAc,

washed with aqueous 2 N HCl and water, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The

residue is purified by a short silica gel column chromatography eluting with 0-20% MeOH in DCM to

10 afford (S)-2-[2-[2-[4-chloro-3-cyclohexylsulfonylphenyl]-1H-indol-3-yl]-acetyl]amino]-3-methyl-

butyric acid as a solid (55 mg), LCMS: $R_f = 2.69$ minutes, MS: 546 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 0.7-1.7 (m, 16H) 2.06 (m, 1H) 3.04 (m, 1H) 3.64 (d, $J=15.5$ Hz, 1H) 3.8 (d, $J=15.3$

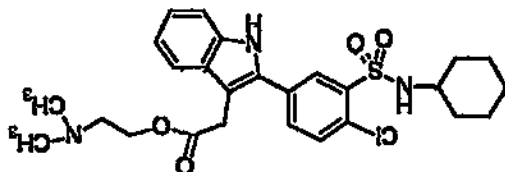
Hz, 1H) 4.08 (m, 1H) 7 (t, $J=7.7$ Hz, 1H) 7.13 (t, $J=8$ Hz, 1H) 7.38 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.66 (d, $J=8$ Hz,

1H) 7.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.9 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8 (broad s, 1H) 8.14 (dd, $J=6.2$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8.32

(d, $J=2$ Hz, 1H) 11.49 (s, 1 H).

Example 4:

~~12-[4-chloro-3-cyclohexylsulfonylphenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid 2-dimethylamino-ethyl ester~~



A mixture of 12-[4-chloro-3-cyclohexylsulfonylphenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid [200 mg,

20 Example 1(a)], HBTU (200 mg), and DIPEA (130 mg) in DCM (20 mL) is stirred at room temperature

for 16 hours, followed by the addition of 2-dimethylamino-ethanol (90 mg). After stirring at room

temperature for 6 hours, the reaction mixture is diluted with DCM, washed with aqueous 2 N HCl and

water, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by a short silica

25 gel column chromatography eluting with 50 to 100% EtOAc in heptane and 5% MeOH in EtOAc to

afford 12-[4-chloro-3-cyclohexylsulfonylphenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid 2-dimethylamino-ethyl

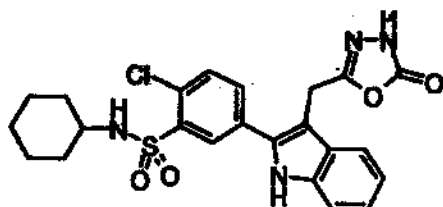
ester (140 mg), LCMS: $R_f = 2.24$ minutes, MS: 518 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.8 -

94

1.7 (m, 10H) 2.1 (s, 6H) 2.44 (m, 2H) 3.04 (m, 1H) 3.84 (s, 2H) 4.1 (t, J=6 Hz, 2H) 7.04 (t, J=7 Hz, 1H) 7.16 (t, J=7 Hz, 1H) 7.4 (d, J=8 Hz, 1H) 7.56 (d, J=8 Hz, 1H) 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.87 (dd, J=6 Hz, J=2.3 Hz, 1H) 7.95 (d, J=8.2 Hz, 1H) 8.23 (d, J=2.2 Hz, 1H) 11.59 (s, 1 H).

5 **Example 5:**

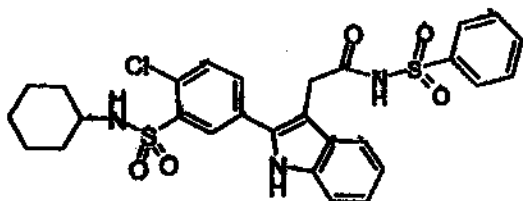
2-Chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-benzenesulfonamide



- A mixture of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid [300 mg, Example 1(a)], HBTU (300 mg), and DIEA (210 mg) in DCM (30 mL) is stirred at room temperature for 4 hours, followed by the addition of hydrazine hydrate (350 mg). After stirring at room temperature for 20 hours, the reaction mixture is diluted with DCM, washed with aqueous 2 N HCl and water, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in 1,4-dioxane and CDI (450 mg) is added. The reaction mixture is heated at reflux for 6 hours, cooled to room temperature and let it stay overnight. The reaction mixture is diluted with EtOAc, washed with aqueous 2 N HCl and water, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by a short silica gel column chromatography eluting with 50-75% EtOAc in heptane to afford 2-chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-ylmethyl)-1H-indol-2-yl]-benzenesulfonamide (70 mg). LCMS: $R_T = 3.17$ minutes, MS: 487 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.8-1.7 (m, 10H) 3.04 (m, 1H) 4.13 (s, 2H) 7.08 (t, J=7.2 Hz, 1H) 7.2 (t, J=7.5 Hz, 1H) 7.44 (d, J=8 Hz, 1H) 7.58 (d, J=8 Hz, 1H) 7.81 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.87 (dd, J=6.2 Hz, J=2 Hz, 1H) 7.95 (d, J=8 Hz, 1H) 8.23 (d, J=2.1 Hz, 1H) 11.7 (s, 1H) 12.1 (broad s, 1H). $\text{IC}_{50} = 33$ nM

Example 6:

- 25 5-[3-(2-Benzene-sulfonylamino-2-oxo-ethyl)-1H-indol-2-yl]-2-chloro-N-cyclohexyl benzenesulfonamide



A mixture of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonylphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid [300 mg,

Example 1(a)], HBTU (256 mg), and DIHA (DIRA, 180 mg) in DCM (30 mL) is stirred at room

temperature for 16 hours, and concentrated *in vacuo*. The residue is azeotroped twice with toluene and

used in the next reaction (intermediate A). To a mixture of benzene sulfonamide (550 mg) in

toluene (30 mL) is added trimethyl aluminum (2N in toluene, 1.8 mL) dropwise at 0°C. After the gas

evolution finishes, the suspension is heated at reflux for 2 hours and a solution of the intermediate A in

a mixture of toluene and anhydrous THF (1:1, 20 mL) is added. The resulting mixture is heated at

reflux for 4 hours. The reaction mixture is quenched with water, acidified with aqueous 2 N HCl, and

extracted twice with EtOAc. The combined organic layer is washed with water, dried over sodium

sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by a silica gel column chromatography

eluting with 50-80% EtOAc in heptane to afford 5-[3-(2-benzenesulfonylamino-2-oxo-ethyl)-1H-

indol-2-yl]-2-chloro-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide as a solid (130 mg). LCMS: $R_f = 2.87$

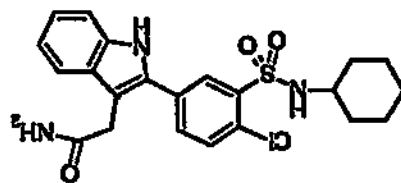
minutes, MS: 586 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.8 – 1.8 (m, 10H) 3 (m, 1H) 3.76 (s,

2H) 6.95 (t, $J=8$ Hz, 1H) 7.1 (t, $J=8$ Hz, 1H) 7.36 (m, 5H) 7.5-7.9 (series of m, 5H) 8.1 (d, $J=2$ Hz, 1H)

11.5 (s, 1H) 12.4 (broad s, 1 H). $\text{IC}_{50} = 5$ nM

Example 7:

(a) 2-[2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonylphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetamide



Step 1: To tetrafluorophenol resin (TFF, 50 mg, 1 mmol/g) swelled in anhydrous DMR (1 mL) is

added [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonylphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid [55 mg, Example 1(a)],

and diisopropylcarbodiimide (30 mg). The mixture is shaken at room temperature for 20 hr, the resin

is washed twice with DMR (2 mL), twice with THF (2 mL) and twice with DCM (2 mL), and dried

under vacuum.

Step 2: The above resin from Step 1 (30 mg) is swelled in anhydrous DCM (0.5 mL) and 7 N ammonia

in MeOH (2 mL) is added. The suspension is left at room temperature for 20 hours, the resin is

filtered, washed twice with MeOH (2 mL) and the combined filtrate and washings are concentrated *in*

vacuo. The residue is purified by a short silica gel column chromatography eluting with 20-60%

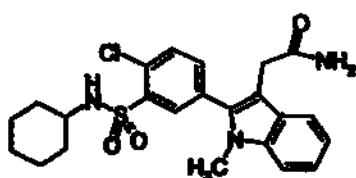
EtOAc in heptane to afford 2-[2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonylphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetamide

(2 mg). LCMS: $R_f = 2.92$ minutes, MS: 446 (M+H). $\text{IC}_{50} = 132$ nM

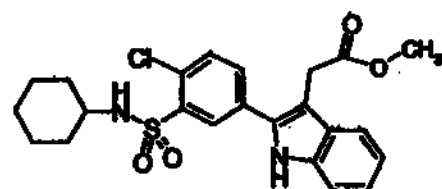
(b) 2-[2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonylphenyl)-1-methyl-1H-indol-3-yl]-acetamide

98/95

9/6/06



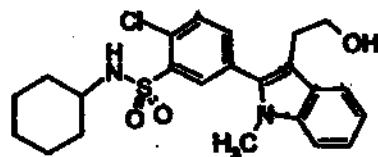
By proceeding in a similar manner to Example 7(a), but at step 1 substituting [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid [0.55 g, Example 2(a)] for [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid, there is prepared 2-(2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1-methyl-1H-indol-3-yl)-acetamide as a solid (7 mg). LCMS: $R_T = 3.07$ minutes, MS: 460 (M+H).

Example 8:**2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester**

10

A mixture of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid [200 mg, Example 1(a)], and HBTU (255 mg) in DCM (50 mL) is stirred at room temperature for 16 hours, followed by the addition of anhydrous MeOH (1 mL). After stirring at room temperature for 22 hours, the reaction mixture is diluted with DCM, washed with water, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by a short silica gel column chromatography eluting with 25 - 40% EtOAc in heptane to afford 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (80 mg). LCMS: $R_T = 3.39$ minutes, MS: 461 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1 - 1.9 (m, 10H) 3.2 (m, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.83 (s, 2H) 4.97 (d, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.2 (m, 2H) 7.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.91 (dd, $J=6.3$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8.3 (s, 1H) 8.35 (d, $J=2$ Hz, 1H).

20

Example 9:**2-Chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-hydroxy-ethyl)-1-methyl-1H-indol-2-yl]-benzenesulfonamide**

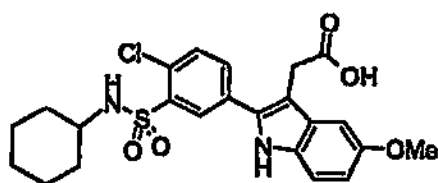
To a solution of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid [100 mg, Example 2(a)] in anhydrous THF (5 mL) cooled to 0°C is added 1 M solution of lithium aluminum

25

- hydride in THF (0.25 mL) and the mixture is stirred for 30 minutes while warming up to room temperature. The reaction mixture is quenched with anhydrous MeOH, diluted with 1 N aqueous HCl (5 mL), and extracted with EtOAc. The organic layer is dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue is chromatographed on a prepacked silica gel column eluting with EtOAc to afford
- 5 2-chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-hydroxy-ethyl)-1-methyl-1H-indol-2-yl]-benzenesulfonamide (12 mg). LCMS: $R_T = 3.37$ minutes, MS: 447 (M+H). $IC_{50} = 8713$ nM

Example 10:

(a) [2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid



10

Method A:

A warm (80°C) solution of 4-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-oxo-butyrlic acid [1.86 g, see Example 1(a), step 4] and potassium hydroxide (0.294 g) in water (20 mL) is added to a solution of 4-methoxyphenylhydrazine hydrochloride (1 g) and potassium hydroxide (0.322 g) in water (20 mL).

- 15 The mixture is refluxed for 4 hours, standing at room temperature 20 hours, followed by evaporation. The residue is dissolved in glacial acetic acid (60 mL) and refluxed for 1 hour. Approximately 150 mL of water is added, and the mixture is stirred at room temperature for 1 hour, followed by the filtration of the solid precipitation. The solid is dissolved in EtOAc, the resulting solution is treated with charcoal, followed by filtration. The filtrate is concentrated *in vacuo* and the residue is
- 20 crystallized with diisopropylether. The resulted material is subjected to medium pressure liquid chromatography (MPLC) on a commercially available Flash silica gel column known as ISOLUTE® (available from Separtis GmbH, Germany) with an eluent-mixture of EtOAc : n-heptane : DCM : MeOH : 28-30% aqueous ammonia (volume parts in the order: 10:5:5:5:1) to afford [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid (3.5 mg). LCMS: $R_T = 3.07$
- 25 minutes, MS: 477 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.8 - 1.7 (m, 10H) 3.04 (m, 1H) 3.7 (s, 2H) 3.78 (s, 3H) 6.84 (d, J=8 Hz, 1H) 7.02 (s, 1H) 7.28 (d, J=7.5 Hz, 1H) 7.78 (d, J=7.5 Hz, 1H) 7.9 (m, 2H) 8.22 (s, 1H) 11.4 (s, 1H) 12.1 (broad s, 1H). $IC_{50} = 3$ nM

Method B:

- 30 **Step 1.** A mixture of 2-chloronitrobenzene (53 g, 0.34 mol), iron (1.5 g) and bromine (23 mL, 0.45 mol) is stirred at reflux under N_2 for 20 hours. The reaction is concentrated and the residue is purified by flash chromatography on silica gel eluting with 10% EtOAc-heptane. The appropriate fractions are

concentrated, filtered, and rinsed with ethanol, and dried. The solid is recrystallized from ethanol to afford 5-bromo-2-chloromethylbenzene (37.9 g). After storage of the mother liquors at 0°C overnight, a second crop of product is isolated and dried to afford an additional 5-bromo-2-chloromethylbenzene (7 g). MS: 235 (M+H); m.p. 65-67°C.

Step 2. A solution of 5-bromo-2-chloromethylbenzene (10.3 g, 43.6 mmol) in EtOAc (200 mL) is hydrogenated over Raney nickel (6 g of 50% in H₂O) at 55 psi H₂ for 5 hours. The mixture is filtered through a bed of celite and rinsed with EtOAc. The filtrate is treated with ethereal HCl (60 mL, 1 M solution in H₂O) under N₂. The resulting suspension is stirred for 1 hour and H₂O (100-200 mL) is added. The mixture is filtered to afford 5-bromo-2-chloromethylbenzene hydrochloride (4.85 g) as a solid. MS: 205 (M+H); m.p. 152-155°C.

Step 3. A suspension of 5-bromo-2-chloromethylbenzene hydrochloride (41.4 g, 0.17 mol) in CH₃CN (380 mL) is cooled to 5°C and concentrated HCl (277 mL) is added over 10 minutes. The suspension is cooled to -5°C and a solution of NaNO₂ (14.2 g, 0.21 mol) in H₂O (40 mL) is added dropwise over 10-15 minutes. The mixture is stirred for additional 5 minutes and 30% (w/w) SO₂ in HOAc (435 mL) is added at 0°C, followed by an addition of a solution of copper(II) chloride dihydrate (15.3 g, 0.09 mol) in H₂O (40 mL). The reaction is stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction mixture is filtered and the solid is dried to afford 5-bromo-2-chloromethylbenzene hydrochloride (18.4 g). The filtrate is stored at 0°C for 18 hours. The precipitate is collected and dried to afford additional 5-bromo-2-chloromethylbenzene hydrochloride (9.6 g). MS: 288 (M+H).

Step 4. A reaction flask is charged with cyclohexylamine (15 mL, 131 mmol), DIBA (30 mL, 172 mmol) and CH₂Cl₂ (150 mL). The mixture is cooled to -5°C under N₂ and a solution of 5-bromo-2-chlorobenzene sulfonyl chloride (25 g, 86.2 mmol) in CH₂Cl₂ (200 mL) is added dropwise over 45 minutes. The mixture is stirred at room temperature for 20 hours, cooled to -10°C and 2 N HCl (150 mL) is added. The organic layer is washed with 2 N HCl (2 x 150 mL) and H₂O (150 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated to afford 5-bromo-2-chloro-N-cyclohexylbenzenesulfonamide 30 g (99%) as a solid. MS: 351 (M+H).

Step 5. To a solution of 1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methoxy-1H-indol-2-ylboronic acid (867 mg), 5-bromo-2-chloro-N-cyclohexylbenzenesulfonamide [700 mg, Intermediate (2)] and CsF (420 mg) in dioxane-H₂O (20 mL, 10:1) is added PdCl₂(dppf) (162 mg) at room temperature under N₂. The reaction is heated to 80°C and stirred for 2 hr. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and filtered through a short silica column. The filtrate is concentrated *in vacuo* and the residue is purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% to 50% EtOAc

99
99

in heptane to afford 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (650 mg). LCMS: $R_T = 3.61$ minutes, MS: 519 (M+H).

5 Step 6. TFA (3 mL) is added to a solution of 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (640 mg) in DCM (6 mL). The reaction mixture is stirred at room temperature overnight. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1 N NaHCO₃. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated to afford 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide as a solid (496 mg). LCMS: $R_T = 3.17$ minutes, MS: 419 (M+H).

10

Step 7. Oxalyl chloride (0.15 mL) is slowly added to a solution of 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide (480 mg) in DCM (11 mL) at room temperature. After stirring for 3 hr, MeOH (3 mL) is added and stirred for 15 minutes. The mixture is concentrated. The residue is purified by flash chromatography on silica gel eluting with 10% to 50% EtOAc in heptane to afford [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester as a solid (390 mg). LCMS: $R_T = 2.8$ minutes, MS: 505 (M+H).

15

Step 8. Triethylsilane (0.24 mL) is slowly added to a solution of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (380 mg) in TFA (4 mL) at room temperature. After stirring for 5 hr, the volatile is removed *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1 N NaHCO₃. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% to 40% EtOAc in heptane to afford [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (123 mg). LCMS: $R_T = 3.07$ minutes, MS: 491 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16-1.29 (m, 5H), 1.49-1.8 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.1 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H).

25

Step 9. To a solution of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (30 mg) in MeOH/H₂O (1:1, 0.6 mL) is added lithium hydroxide monohydrate (5 mg). The reaction mixture is stirred at 70°C for 3 hr. EtOAc (15 mL) is added and the solution is washed with 1 N HCl (10 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated to afford [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (25 mg). LCMS: $R_T = 2.85$ minutes, MS: 477 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.23-1.3 (m, 5H), 1.51-1.74 (m, 5H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H),

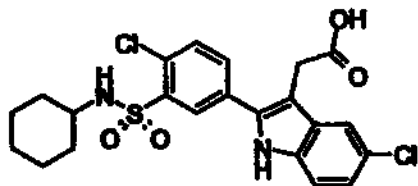
30

35

106
100

7.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

(b) [5-Chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid



5

Step 1. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 5, but substituting 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-chloro-1H-indol-2-ylboronic acid (700 mg) for 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methoxy-1H-indol-2-ylboronic acid and using 5-bromo-2-chloro-*N*-cyclohexyl-benzenesulfonamide (631 mg), there is prepared 5-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (557 mg).

10

Step 2. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 6, but substituting 5-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (557 mg) for 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, there is prepared 2-chloro-5-(5-chloro-1H-indol-2-yl)-*N*-cyclohexyl-benzenesulfonamide as a solid (370 mg).

15

Step 3. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 7, but substituting 2-chloro-5-(5-chloro-1H-indol-2-yl)-*N*-cyclohexyl-benzenesulfonamide (370 mg) for 2-chloro-*N*-cyclohexyl-5-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide, there is prepared [5-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester as a solid (200 mg). LCMS: $R_T = 3.04$ minutes, MS: 509 (M+H).

20

Step 4. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 8, but substituting [5-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (170 mg) for [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester, there is prepared [5-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (80 mg). LCMS: $R_T = 3.39$ minutes, MS: 495 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.23-1.3 (m, 5H), 1.51-1.74 (m, 5H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

25

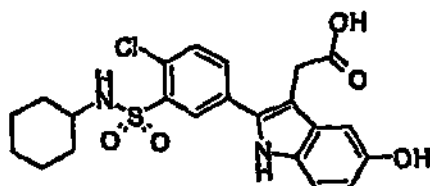
30

201
101

Step 5. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 9, but substituting [5-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (75 mg) for [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester, there is prepared [5-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid

5 (70 mg). LCMS: R_T = 2.85 minutes, MS: 481 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.09-1.33 (m, 5H), 1.51-1.74 (m, 5H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 7.13 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

10 (c) [2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid

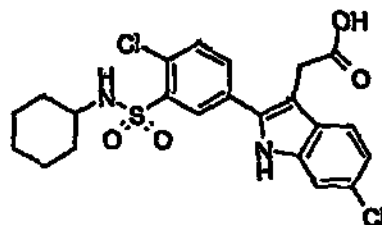


To a solution of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid [80 mg, Example 10(a)] in DCM (2 mL), boron tribromide (0.335 mL, 1M in DCM) is added. The reaction is stirred at room temperature for 18 hr. EtOAc (10 mL) and 1 N NaHCO_3 (10 mL) are added.

15 The organic layer is separated, dried over MgSO_4 and concentrated to afford [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (8 mg). LCMS: R_T = 2.1 minutes, MS: 463 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.09-1.35 (m, 5H), 1.51-1.74 (m, 5H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.76 (brs, 2H), 6.74 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.36 (m, 1H). IC_{50} = 4.2 nM

20

(d) [6-Chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid



Step 1. Di-*tert*-butyl dicarbonate (15.8 g) is added to a solution of 6-chloroindole (10 g) and 4-(dimethylamino) pyridine (0.91 g) in DCM (330 mL). The resulting mixture is stirred at room temperature for 4 hr. The reaction mixture is washed with 1 N HCl (100 mL) and 1 N NaHCO_3 (100 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO_4 and concentrated. The crude is recrystallized from heptane/ether to afford 6-chloro-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (14.9 g).

25

Step 2. To a solution of 6-chloro-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (2 g) in dry THF (10 mL) is added triisopropyl borate (2.74 mL) under N₂. The mixture is cooled to 0°C in an ice bath. Lithium diisopropylamide (4.97 mL, 2 M) is added over an hour at 0°C. The reaction is stirred at 0°C for 30 minutes. 2 N HCl (10 mL) is added. The resulting mixture is extracted with EtOAc. The organic layer is dried, filtered and concentrate. The residue is purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% to 60% EtOAc in heptane to afford 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-chloro-1H-indol-2-ylboronic acid as a solid (1 g).

Step 3. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 5, but substituting 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-chloro-1H-indol-2-ylboronic acid (502 mg) for 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methoxy-1H-indol-2-ylboronic acid and using 5-bromo-2-chloro-N-cyclohexyl-benzene-sulfonamide (500 mg, Intermediate (2)), there is prepared 6-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (429 mg).

Step 4. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 6, but substituting 6-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (557 mg) for 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, there is prepared 2-chloro-5-(6-chloro-1H-indol-2-yl)-N-cyclohexyl-benzene-sulfonamide as a solid (480 mg).

Step 5. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 7, but substituting 2-chloro-5-(6-chloro-1H-indol-2-yl)-N-cyclohexyl-benzene-sulfonamide (480 mg) for 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-benzene-sulfonamide, there is prepared 6-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester as a solid (210 mg).
LCMS: R_T = 2.77 minutes, MS: 509 (M+H).

Step 6. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 8, but substituting 6-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (200 mg) for 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester, there is prepared 6-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (189 mg).

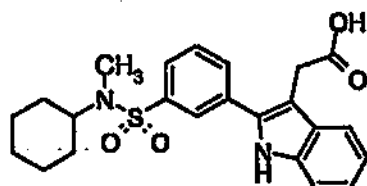
Step 7. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 9, but substituting 6-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (189 mg) for 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester, there is prepared 6-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a

102

103
103

solid (151 mg). LCMS: R_T = 2.83 minutes, MS: 481 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.09-1.35 (m, 5H), 1.51-1.74 (m, 5H), 3.11 (m, 1H), 3.81 (brs, 2H), 7.05 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 11.17 (brs, 1H). IC_{50} = 1 nM

5 (e) 2-[3-(Cyclohexyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid



Step 1. 3-Bromo-benzenesulfonyl chloride (2.82 mL) is slowly added to a solution of cyclohexyl-methyl-amine (3 mL) and DIPA (5.1 mL) in DCM (40 mL) at 0°C. The resulting mixture is allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture is washed with 1 N HCl (20 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO_4 and concentrated. The residue is triturated with heptane to afford 3-bromo-N-cyclohexyl-N-methyl-benzenesulfonamide as a solid (6 g). LCMS: R_T = 3.54 minutes, MS: 332 (M+H).

Step 2. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 5, but substituting 1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-2-boronic acid (1.64 g) for 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methoxy-1H-indol-2-ylboronic acid and using 3-bromo-N-cyclohexyl-N-methyl-benzenesulfonamide (1.04 g), there is prepared 2-[3-(cyclohexyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (1.46 g). LCMS: R_T = 3.69 minutes, MS: 469 (M+H).

Step 3. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 6, but substituting 2-[3-(cyclohexyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.45 g) for 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, there is prepared N-cyclohexyl-3-(1H-indol-2-yl)-N-methyl benzenesulfonamide as a solid (1.06 g). LCMS: R_T = 3.25 minutes, MS: 369 (M+H).

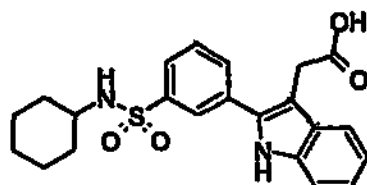
Step 4. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 7, but substituting N-cyclohexyl-3-(1H-indol-2-yl)-N-methyl benzenesulfonamide (1.06 g) for 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide, there is prepared 2-[3-(cyclohexyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester as a solid (910 mg). LCMS: R_T = 3.35 minutes, MS: 455 (M+H).

104
104

Step 5. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 8, but substituting 2-[3-(cyclohexyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (300 mg) for 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester, there is prepared 2-[3-(cyclohexyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (190 mg). LCMS: $R_T = 3.59$ minutes, MS: 441 (M+H).

Step 6. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 9, but substituting 2-[3-(cyclohexyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (157 mg) for 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester, there is prepared 2-[3-(cyclohexyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (147 mg). LCMS: $R_T = 2.74$ minutes, MS: 427 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.4 (m, 5H), 1.52-1.62 (m, 3H), 1.72-1.75 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.78-3.85 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 7.18-7.31 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.6-7.71 (m, 2H), 7.82-7.89 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 8.35 (brs, 1H). $\text{IC}_{50} = 346$ nM

(f) 2-[3-Cyclohexylsulfamoyl-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid



Step 1. 3-Bromo-benzenesulfonyl chloride (5 g) is slowly added to a solution of cyclohexylamine (3.4 mL) and DIEA (6.6 mL) in DCM (100 mL) at 0°C. The resulting mixture is warmed to room temperature and stirred for 20 hours. The reaction mixture is acidified with 2 N aqueous HCl (~50 mL). The organic layer is separated, washed with water, brine, dried over sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to afford 3-bromo-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide as a solid (5.1 g). LCMS: $R_T = 2.94$ minutes, MS: 318 (M+H).

Step 2. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 5, but substituting 1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-2-boronic acid (1.64 g) for 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methoxy-1H-indol-2-ylboronic acid and using 3-bromo-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (1 g), there is prepared 2-[3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl]-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a white solid (1.13 g).

Step 3. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 6, but substituting 2-(3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.06 g) for 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, there is prepared N-

200
105

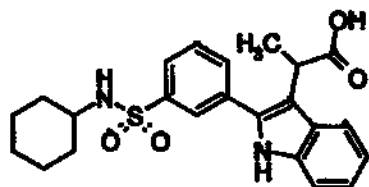
cyclohexyl-3-(1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide as a solid (700 mg). LCMS: R_T = 3.45 minutes, MS: 355 (M+H);

5 Step 4. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 7, but substituting N-cyclohexyl-3-(1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide (700 mg) for 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide, there is prepared 2-(3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl-oxo-acetic acid methyl ester as a solid (730 mg).

10 Step 5. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 8, but substituting 2-(3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl-oxo-acetic acid methyl ester (700 mg) for 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl-oxo-acetic acid methyl ester, there is prepared 2-(3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl-acetic acid methyl ester as a solid (550 mg). LCMS: R_T = 3.32 minutes, MS: 427 (M+H).

15 Step 6. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 9, but substituting 2-(3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl-acetic acid methyl ester (120 mg) for 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl-acetic acid methyl ester, there is prepared 2-(3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl-acetic acid as a solid (105 mg). LCMS: R_T = 2.54 minutes, MS: 413 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.13-1.27 (m, 5H), 1.51-1.75 (m, 5H), 3.13 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.4 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.6 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 10.92 (brs, 1H). IC_{50} = 106 nM

(g) 2-[2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-propionic acid



25

30 Step 1. Di-*tert*-butyl dicarbonate (450 mg) is added to a solution of 2-(3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl-acetic acid methyl ester (400 mg) triethylamine (0.3 mL) and 4-(dimethylamino)pyridine (23 mg) in DCM (5 mL). The reaction is stirred at room temperature for 1.5 hr. The reaction mixture is washed with 1 N HCl (5 mL) and 1 N NaHCO_3 (5 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO_4 , and concentrated to afford 2-[2-(3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (400 mg). LCMS: R_T = 3.32 minutes, MS: 427 (M+H).

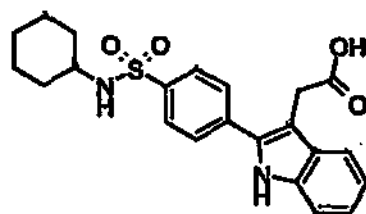
106
106

Step 2. To a solution of 2-[3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl)-cyclohexylsulfamoyl-phenyl]-3-methoxycarbonylmethyl-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (590 mg) in DMF (5 mL) is added NaH (113 mg) in portion at 0°C. The resulting mixture is stirred at 0°C for 15 minutes and MeI is added at 0°C. The reaction mixture is allowed to warm up to room temperature and stirred for 3 hr. The reaction is quenched by adding saturated NH₄Cl (10 mL). The mixture is extracted with EtOAc (20 mL). The organic layer is washed with water (3 x 10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified by flash chromatography on silica gel eluting with 10% to 45% EtOAc in heptane to afford 2-[3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl)-cyclohexylsulfamoyl-phenyl]-3-(1-methoxycarbonyl-ethyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (445 mg). LCMS: R_T = 3.82 minutes, MS: 649 (M+Na).

Step 3. TFA (1 mL) is added to a solution of 2-[3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl)-cyclohexylsulfamoyl-phenyl]-3-(1-methoxycarbonyl-ethyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (100 mg) in DCM (6 mL). The reaction mixture is stirred at room temperature overnight. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1 N NaHCO₃. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified by flash chromatography on silica gel eluting with 10% to 50% EtOAc in heptane to afford 2-[2-(3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-propionic acid methyl ester as a solid (65 mg). LCMS: R_T = 3.94 minutes, MS: 663 (M+Na).

Step 4. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 9, but substituting 2-[2-(3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-propionic acid methyl ester (65 mg) for [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester, there is prepared 2-[2-(3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-propionic acid as a solid (41 mg). LCMS: R_T = 3.02 minutes, MS: 427 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.08-1.27 (m, 5H), 1.39-1.79 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 4.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.44 (brs, 1H).

(h) [2-(4-Cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid



107
107

Step 1. 4-Bromo-benzenesulfonyl chloride (20 g) is slowly added to a solution of cyclohexylamine (14 mL) and DIEA (26 mL) in DCM (300 mL) at 0°C. The resulting mixture is warmed to room temperature and stirred for 20 hours. The reaction mixture is acidified with 2 N aqueous HCl (~ 150 mL). The organic layer is separated, washed with water, brine, dried over sodium sulfate and
5 evaporated *in vacuo* to afford 4-bromo-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide as a solid (19 g). LCMS: $R_T = 2.94$ minutes, MS: 318 (M+H).

Step 2. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 5, but substituting 1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-2-boronic acid (1.64 g) for 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methoxy-1H-indol-2-ylboronic acid and using 4-bromo-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (1 g), there is prepared 2-(4-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (1.38 g). LCMS: $R_T = 3.97$ minutes, MS: 455 (M+H).

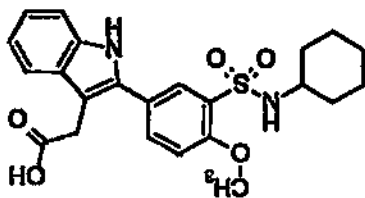
Step 3. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 6, but substituting 2-(4-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.38 g) for 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, there is prepared N-cyclohexyl-4-(1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide as a solid (1.02 g).

Step 4. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 7, but substituting N-cyclohexyl-4-(1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide (1 g) for 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide, there is prepared [2-(4-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester as a solid (121 mg).

Step 5. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 8, but substituting [2-(4-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (121 mg) for [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester, there is prepared [2-(4-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (102 mg).

Step 6. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 9, but substituting [2-(4-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (120 mg) for [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester, there is prepared [2-(4-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (60 mg). LCMS: $R_T = 2.5$ minutes, MS: 413 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.17-1.27 (m, 5H), 1.51-1.74 (m, 5H), 3.07 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 7.04 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 10.86 (s, 1H). $\text{IC}_{50} = 1162$ nM

(1) [2-(3-cyclohexylsulfonyl-4-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid



Step 1. 5-Bromo-2-methoxy-benzenesulfonyl chloride (10 g) is slowly added to a solution of cyclohexylamine (6 mL) and DIPA (12 mL) in DCM (200 mL) at 0°C. The resulting mixture is warmed to room temperature and stirred for 20 hours. The reaction mixture is acidified with 2 N aqueous HCl (~100 mL). The organic layer is separated, washed with water, brine, dried over sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to afford 5-bromo-2-methoxy-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide as a solid (9.8 g). LCMS: $R_f = 2.84$ minutes, MS: 348 (M+H).

Step 2. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 5, but substituting 1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-2-boric acid (1.64 g) for 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methoxy-1H-indol-2-ylboronic acid and using 5-bromo-2-methoxy-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (1.09 g), there is prepared 2-(3-cyclohexylsulfonyl-4-methoxyphenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (1.48 g). LCMS: $R_f = 3.99$ minutes, MS: 485 (M+H).

Step 3. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 6, but substituting 2-(3-cyclohexylsulfonyl-4-methoxyphenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.48 g) for 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-5-methoxyphenyl)-5-methoxyindole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, there is prepared N-cyclohexyl-5-(1H-indol-2-yl)-2-methoxy-benzenesulfonamide as a solid (1.17 g).

Step 4. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 7, but substituting N-cyclohexyl-5-(1H-indol-2-yl)-2-methoxy-benzenesulfonamide (500 mg) for 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide, there is prepared [2-(3-cyclohexylsulfonyl-4-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester as a solid (413 mg).

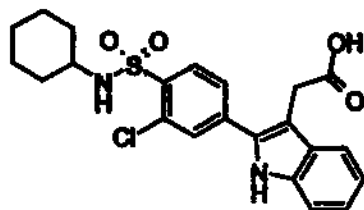
Step 5. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 8, but substituting [2-(3-cyclohexylsulfonyl-4-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester for [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-5-methoxyphenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester, there is prepared [2-(3-cyclohexylsulfonyl-4-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (312 mg).

108

Step 6. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 9, but substituting [2-(3-cyclohexylsulfamoyl-4-methoxy-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (312 mg) for [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester, there is prepared [2-(3-cyclohexylsulfamoyl-4-methoxy-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (19 mg).

- 5 LCMS: R_T = 2.54 minutes, MS: 443 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.15-1.37 (m, 5H), 1.5-1.74 (m, 5H), 3.08 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 4 (s, 3H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H). IC_{50} = 63 nM

10 (i) [2-(3-Chloro-4-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid



Step 1. By proceeding in a similar manner to Example 10(e), step 1, but substituting cyclohexylamine (2.06 g) for cyclohexyl-methyl-amine and using 4-bromo-2-chloro-benzenesulfonyl chloride (5.3 g), there is prepared 4-bromo-2-chloro-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (6.4 g). LCMS: R_T = 3.02

- 15 minutes, MS: 352 (M+H).

Step 2. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 5, but substituting 1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-2-boronic acid (1.26 g) for 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methoxy-1H-indol-2-ylboronic acid and using 4-bromo-2-chloro-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (1 g), there is prepared 2-(3-chloro-4-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (1.14 g).

- 20

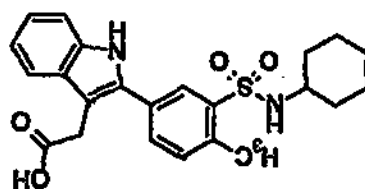
Step 3. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 6, but substituting 2-(3-chloro-4-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.14 g) for 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, there is prepared 2-chloro-N-cyclohexyl-4-(1H-indol-2-yl) benzenesulfonamide as a solid (901 mg).

- 25
- Step 4. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 7, but substituting 2-chloro-N-cyclohexyl-4-(1H-indol-2-yl) benzenesulfonamide (500 mg) for 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide, there is prepared [2-(3-chloro-4-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (600 mg).
- 30

Step 5. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 8, but substituting [2-(3-chloro-4-cyclohexylsulfonylphenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (500 mg) for [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonylphenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester, there is prepared 12-(3-chloro-4-cyclohexylsulfonylphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (310 mg). LCMS: $R_f = 3.50$ minutes, MS: 461 (M+H).

Step 6. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 9, but substituting [2-(3-chloro-4-cyclohexylsulfonylphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (277 mg) for [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonylphenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester, there is prepared 12-(3-chloro-4-cyclohexylsulfonylphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a white solid (158 mg). LCMS: $R_f = 2.54$ minutes, MS: 447 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.37 (m, 5H), 1.5-1.79 (m, 5H), 3.19 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 5.1 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H). $\text{IC}_{50} = 1222$ nM.

(k) 12-(3-Cyclohexylsulfonyl-4-methylphenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid



Step 1. Chlorosulfonic acid (7.3 mL) is slowly added to a solution of 4-bromotoluene (3 g) in DCM (29 mL) at 0°C. The resulting mixture is stirred at 0°C for 4 hr, and poured onto crushed ice (500 mL). The mixture is extracted with DCM (250 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO_4 , and concentrated to afford 5-bromo-2-methylbenzenesulfonyl chloride as an oil (2.65 g).

Step 2. By proceeding in a similar manner to Example 10(e), step 1, but substituting cyclohexylamine (1.17 g) for cyclohexyl-methyl-amine and using 5-bromo-2-methylbenzenesulfonyl chloride (2.65 g), there is prepared 5-bromo-2-methyl-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide as a crystal (2.7 g). LCMS: $R_f = 2.97$ minutes, MS: 332 (M+H).

Step 3. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 5, but substituting 1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-2-boronic acid (668 mg) for 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methoxy-1H-indol-2-ylboronic acid and using 5-bromo-2-methyl-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (500 mg), there is prepared 2-(3-cyclohexylsulfonyl-4-methylphenyl)-indol-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (361 mg).

110

Step 4. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 6, but substituting 2-(3-cyclohexylsulfonyl-4-methyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (360 mg) for 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-5-methoxy-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, there is prepared N-cyclohexyl-5-(1H-indol-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide as a solid (280 mg).

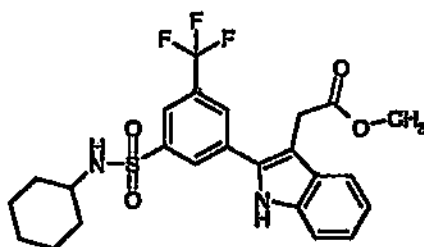
Step 5. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 7, but substituting N-cyclohexyl-5-(1H-indol-2-yl)-2-methyl-benzenesulfonamide (280 mg) for 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide, there is prepared [2-(3-cyclohexylsulfonyl-4-methyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester as a solid (230 mg). LCMS: $R_f = 2.8$ minutes, MS: 455 (M+H).

Step 6. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 8, but substituting [2-(3-cyclohexylsulfonyl-4-methyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester for [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester, there is [2-(3-cyclohexylsulfonyl-4-methyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (162 mg). LCMS: $R_t = 3.3$ minutes, MS: 441 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09-1.28 (m, 5H), 1.5-1.62 (m, 3H), 1.78-1.81 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15-7.28 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.8$, 1.8 Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H).

Step 7. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 9, but substituting [2-(3-cyclohexylsulfonyl-4-methyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (150 mg) for [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester, there is prepared [2-(3-cyclohexylsulfonyl-4-methyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a beige solid (133 mg). LCMS: $R_t = 2.94$ minutes, MS: 427 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.11-1.28 (m, 5H), 1.5-1.54 (m, 2H), 1.64-1.7 (m, 3H), 2.69 (brs, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.84 (brs, 2H), 7.05 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H). $IC_{50} = 2$ nM.

Example 11:

[2-(3-cyclohexylsulfonyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester

112
112

Step 1. 3-Bromo-5-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride (2 g) is dissolved in anhydrous acetonitrile (50 mL). Potassium carbonate (0.85 g) is added and the solution is cooled to 0°C. Cyclohexyl amine (0.61 g) is added dropwise at 0°C as a solution in anhydrous acetonitrile (5 mL). The reaction mixture is allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The reaction mixture is filtered. The filtrate is evaporated under reduced pressure. The residue is partitioned between EtOAc and 10% aqueous HCl and the layers are separated. The organic layer is washed with saturated 10% NaHCO₃ solution and brine. The organic layer is dried (MgSO₄), filtered, and evaporated to dryness. The crude material is chromatographed on silica gel eluting with heptane, and 10% EtOAc/heptane. Product containing fractions are combined and evaporated under reduced pressure. The residue is triturated with heptane and the resulting solid is filtered, washed with heptane, and dried under vacuum to afford 3-bromo-N-cyclohexyl-5-trifluoromethyl-benzenesulfonamide (1.72 g). LCMS: R_T = 3.09 minutes, MS: 384 (M-H).

Step 2. 3-Bromo-N-cyclohexyl-5-trifluoromethyl-benzenesulfonamide (0.5 g), 1-N-Boc-2-indoleboronic acid (0.67 g), and CsF (0.39 g) are suspended in 10:1 dioxane:water (22 mL). The solution is purged with N₂ and PdCl₂(dppf)₂ (105 mg) is added. The solution is heated to 80°C for 5 hours. The mixture is evaporated under reduced pressure. The residue is treated with EtOAc/heptane, filtered and washed with heptane. The filtrate is evaporated under reduced pressure and the residue is chromatographed on silica gel eluting with 3-4% EtOAc/heptane to afford 2-(3-cyclohexylsulfamoyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.61 g) as a tan solid. LCMS: R_T = 3.64 minutes; MS: 523 (M+H).

Step 3. 2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.58 g) is dissolved in TFA (8 mL) and stirred at room temperature for 1 hour. The TFA is removed under reduced pressure and the residue is triturated with heptane. The resulting precipitate is filtered, washed and dried under vacuum. The crude material is partitioned between EtOAc and saturated NaHCO₃ and the layers are separated. The organic layer is washed with saturated NaHCO₃, water, and brine. The organic layer is dried (MgSO₄), filtered, and evaporated under reduced pressure. The material is recrystallized from DCM/heptane to afford N-cyclohexyl-3-(1H-indol-2-yl)-5-trifluoromethyl-benzenesulfonamide (0.35 g) as a solid. LCMS: R_T = 3.29 minutes, MS: 423 (M+H).

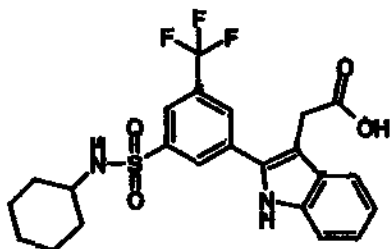
113
113

Step 4. N-Cyclohexyl-3-(1H-indol-2-yl)-5-trifluoromethyl-benzenesulfonamide (0.3 g) is suspended in anhydrous Et₂O (25 mL). Oxalyl chloride (0.14 g) in Et₂O (1 mL) is added dropwise at room temperature and the mixture is stirred for 7 hours. MeOH (2 mL) is added and the reaction mixture is stirred for 10 minutes, and evaporated under reduced pressure. The residue is partitioned between EtOAc and saturated NaHCO₃ and the layers separated. The organic layer is washed with saturated NaHCO₃. The organic layer is dried (MgSO₄), filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude material is chromatographed on silica gel eluting with 15% EtOAc/Heptane to afford [2-(3-cyclohexylsulfamoyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (0.35 g) as a solid. LCMS: R_T = 3.19 minutes, MS: 509 (M+H).

Step 5. [2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (0.32 g) is dissolved in TFA (6 mL). Triethylsilane (0.15 g) is added and the solution is stirred at room temperature for 7 hours. The reaction mixture is evaporated and the residue is dissolved in EtOAc. The organic layer is washed with saturated NaHCO₃, water, and brine. The organic layer is dried (MgSO₄), filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude material is chromatographed on silica gel eluting with 15% EtOAc/heptane. The material is recrystallized from DCM/heptane to afford [2-(3-cyclohexylsulfamoyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (0.17 g) as a solid. LCMS: R_T = 4.27 minutes, MS: 495 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.08-1.83 (m, 10H), 3.28 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.77 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.19-7.3 (m, 2H), 7.42 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.13 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.44 (m, 2H).

Example 12:

[2-(3-cyclohexylsulfamoyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid

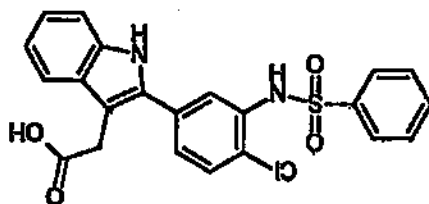


[2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (144 mg, see Example 11) is suspended in 1:1 MeOH:H₂O (6 mL). Lithium hydroxide monohydrate (24 mg) is added and the suspension is heated to 80°C for 4 hours, and stirred at room temperature overnight. The solvent is removed under reduced pressure. The residue is partitioned between EtOAc

and 10% aqueous HCl and the layers separated. The organic layer is washed with additional 10% HCl and brine, dried (MgSO₄), filtered, and evaporated. The residue is recrystallized from EtOAc/heptane to afford 12-(3-cyclohexylamino-5-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (89 mg).
 LCMS: R_T = 2.59 minutes, MS: 481 (M+H); (H₂O), 7.21 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 3.87 (s, 2H), 7.10 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 11.16 (s, 1H). IC₅₀ = 232 nM

Example 13:

12-(3-benzesulfonylamino-4-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid



Step 1. 5-Bromo-2-chloro-phenylamine (0.48 g) is dissolved in pyridine (6 mL) and the solution is

cooled to 0°C. Benzenesulfonyl chloride (0.41 g) in DCM (2 mL) is added dropwise. The solution is stirred at 0°C for 30 minutes and at room temperature for 2 hours. Pyridine is removed under reduced pressure and the residue is dissolved in EtOAc. The organic layer is washed with 10% aqueous HCl, saturated NaHCO₃, and brine. The organic layer is dried (MgSO₄), filtered and evaporated and the

crude material is recrystallized from EtOAc/heptane to afford N-(5-bromo-2-chloro-phenyl)-benzenesulfonamide (0.62 g) as a solid. LCMS: R_T = 3.06 minutes, MS: 346 (M+H).

Step 2. N-(5-Bromo-2-chloro-phenyl)-benzenesulfonamide (0.61 g), 1-N-boc-2-indole boronic acid (0.92 g), and CsF (0.54 g) are suspended in 10:1 dioxane:water (22 mL) and the solution is purged

with N₂. PdCl₂(dppf)₂ (145 mg) is added and the mixture is heated to 80°C for 3 hours. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure and the residue is passed through a plug of silica gel eluting with EtOAc. The EtOAc filtrate is evaporated to dryness and the residue is treated with

KIOAc/heptane. The precipitate is filtered, washed with heptane and dried. The material is purified by chromatography on silica gel eluting with heptane and 4-20 % EtOAc/heptane to afford 2-F3-

benzenesulfonylamino-4-chloro-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (0.72 g). LCMS: R_T = 3.39 minutes, MS: 483 (M+H).

Step 3. 2-(3-Benzenesulfonylamino-4-chloro-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.6 g) is dissolved in TFA (6 mL) and stirred at room temperature for 1 hour. The TFA is removed under reduced pressure and the residue is dissolved in EtOAc. The solution is washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution, water, and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue is

The resulting residue is recrystallized from EtOAc/heptane to afford N-[2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-phenyl]-benzenesulfonamide as a solid (430 mg). LCMS: $R_f = 2.94$ minutes, MS: 383 (M+H).

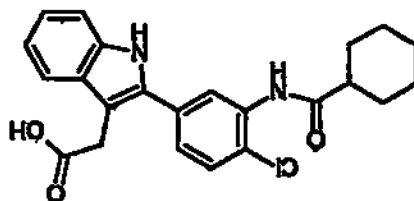
- 5 Step 4. N-[2-Chloro-5-(1H-indol-2-yl)-phenyl]-benzenesulfonamide (0.4 g) is suspended in anhydrous Et₂O (25 mL) and oxaly chloride (0.2 g) is added dropwise at room temperature. The resulting suspension is stirred for 10 hours. MeOH (5 mL) is added and the solution is stirred 10 minutes. The mixture is concentrated under reduced pressure. The residue is recrystallized from DCM/heptane to afford 12-(3-benzenesulfonylamino-4-chlorophenyl)-1H-indole-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (379 mg) as a powder. LCMS: $R_f = 2.65$ minutes, MS: 469 (M+H).

- 10 Step 5. 12-(3-Benzenesulfonylamino-4-chlorophenyl)-1H-indole-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (120 mg) is dissolved in TFA (2 mL). Triethylsilane (59 mg) is added and the solution is stirred at room temperature for 6 hours. The reaction mixture is concentrated and the residue is dissolved in EtOAc and washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution. The organic layer is dried (MgSO₄), filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude material is chromatographed on silica gel eluting with 10-15 % EtOAc/heptane to afford 12-(3-benzenesulfonylamino-4-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (41 mg). LCMS: $R_f = 2.92$ minutes, MS: 455 (M+H).

- 20 Step 6. 12-(3-Benzenesulfonylamino-4-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (40 mg) is dissolved in 1:1 MeOH:water (2 mL). Lithium hydroxide monohydrate (7.4 mg) is added and the mixture is heated to 80°C for 6 hours. MeOH is removed under reduced pressure and the residue is partitioned between EtOAc and 10 % aqueous HCl. The EtOAc layer is washed with 10% aqueous HCl, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue is treated with Et₂O/heptane to afford 12-(3-benzenesulfonylamino-4-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (38 mg). LCMS: $R_f = 2.47$ minutes, MS: 441 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3.83 (s, 2H), 7.05 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.15 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.47 (m, 7H), 7.78 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.9 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz). IC₅₀ = 39 nM

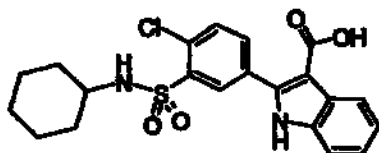
Example 14:

30 12-[4-chloro-3-(cyclohexanecarbonylamino)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid



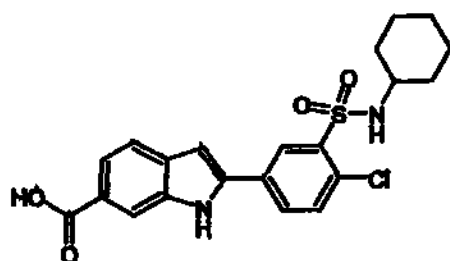
- Step 1. By proceeding in a manner similar to Example 13, step 1, but substituting cyclohexanecarbonyl chloride (0.5 g) for benzoesulfonyl chloride, there is prepared cyclohexanecarboxylic acid (5-bromo-2-chloro-phenyl)-amide (420 mg) as a powder. LC/MS: $R_f = 3.51$ minutes, MS: 316 (M+H).
- 5 Step 2. By proceeding in a manner similar to Example 13, step 2, but substituting cyclohexanecarboxylic acid (5-bromo-2-chloro-phenyl)-amide (400 mg) for N-(5-bromo-2-chloro-phenyl)-benzenesulfonamide, there is prepared 2-[4-chloro-3-(cyclohexanecarbonylamino)-phenyl]-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (410 mg) as an oil. LC/MS: $R_f = 3.74$ minutes, MS: 453 (M+H).
- 10 Step 3. By proceeding in a manner similar to Example 13, step 3, but substituting 2-[4-chloro-3-(cyclohexanecarbonylamino)-phenyl]-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (400 mg) for 2-[3-benzenesulfonylamino-4-chloro-phenyl]-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, there is prepared cyclohexanecarboxylic acid [2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-phenyl]-amide (230 mg). LC/MS: $R_f = 3.57$ minutes, MS: 353 (M+H).
- 15 Step 4. By proceeding in a manner similar to Example 13, step 4, but substituting cyclohexanecarboxylic acid [2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-phenyl]-amide (200 mg) for N-[2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-phenyl]-benzenesulfonamide, there is prepared 2-[4-chloro-3-(cyclohexanecarbonylamino)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (200 mg).
- 20 Step 5. By proceeding in a manner similar to Example 13, step 5, but substituting 2-[4-chloro-3-(cyclohexanecarbonylamino)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (180 mg) for 2-[3-benzenesulfonylamino-4-chlorophenyl]-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester, there is prepared 2-[2-(4-chloro-3-(cyclohexanecarbonylamino)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (156 mg). LC/MS: $R_f = 3.12$ minutes, MS: 425 (M+H).
- 25 Step 6. By proceeding in a manner similar to Example 13, step 6, but substituting 2-[4-chloro-3-(cyclohexanecarbonylamino)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (150 mg) for 2-[3-benzenesulfonylamino-4-chlorophenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester, there is prepared 2-[4-chloro-3-(cyclohexanecarbonylamino)-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid (35 mg). LC/MS: $R_f = 2.86$ minutes, MS: 411 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.27-1.99 (m, 10H), 2.51 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 7.04 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.14 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.57 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 10.81 (s, 1H). $IC_{50} = 5856$ nM.
- 30 Example 15:
- 35

116

11A
11X2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-1H-indole-3-carboxylic acid

- Step 1: To a solution of 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide (500 mg) in 1,2-dichloroethane (20 mL) is added anhydrous DMF (145 mg) followed by phosphorus oxychloride (364 mg). The reaction mixture is heated at 90°C for 6 hrs and is allowed to cool down to room temperature. The mixture is diluted with ice-water (10 mL) and stirred for 1 hr with a 1 M aqueous solution of sodium acetate (5 mL). The mixture is extracted with DCM, washed with water, brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The crude is purified by preparative HPLC separation (mobile phase: acetonitrile-water with 0.1% TFA; gradient 10-100% over 10 minutes), to afford 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(3-formyl-1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide (350 mg). LCMS: R_f = 2.83 minutes, MS: 417 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.8-1.8 (m, 10 H), 3.08 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.55 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J =8.3 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.22 (d, J =7.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J =2.2 Hz, 1H), 9.98 (s, 1H), 12.65 (s, 1H).
- Step 2: To a solution of 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(3-formyl-1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide (200 mg) in 1,4-dioxane (10 mL) and water (5 mL) is added anhydrous sodium chlorite (75 mg) followed by sulfamic acid (350 mg). The reaction mixture is stirred for 1 hour. Aqueous saturated sodium bicarbonate solution (3 mL) is added slowly and stirred for 10 minutes. The mixture is concentrated. The residue is diluted with EtOAc (50 mL), washed with 2N aqueous HCl (25 mL), water, dried over sodium sulfate and concentrated. The crude is purified by preparative HPLC separation (mobile phase: acetonitrile-water with 0.1% TFA; gradient 10-100% over 10 minutes) to afford 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-1H-indole-3-carboxylic acid (5 mg). LCMS: R_f = 2.6 minutes, MS: 433 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.8-1.8 (m, 10 H), 3.06 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.47 (d, J =7 Hz, 1H), 7.77 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.09 (d, J =7 Hz, 1H), 8.3 (d, J =2.2 Hz, 1H), 12.15 (broad s, 1H), 12.25 (s, 1H). IC_{50} = 741 nM

Example 16:2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfonyl-phenyl)-1H-indole-6-carboxylic acid



Step 1. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 5, but substituting 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-methoxycarbonyl-indol-2-yl boronic acid (150 mg) for 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methoxy-1H-indol-2-ylboronic acid and using 5-bromo-2-chloro-N-cyclohexylbenzenesulfonamide (128 mg), there is prepared 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1,6-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 6-methyl ester as a solid (90 mg).

Step 2. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 6, but substituting 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1,6-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 6-methyl ester (90 mg) for 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, there is prepared 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indole-6-carboxylic acid methyl ester as a solid (69 mg).

Step 3. By proceeding in a similar manner to Example 10(a), method B, step 9, but substituting 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indole-6-carboxylic acid methyl ester (64 mg) for [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester, there is prepared 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indole-6-carboxylic acid as a solid (45 mg). LCMS: $R_f = 4.75$ minutes, MS: 433.11 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1.1-1.63 (m, 10H), 3.07 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.02-8.14 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 12.61 (s, 1H). $\text{IC}_{50} = 510$ nM

PHARMACOLOGICAL TESTING

The inhibitory effects of the compounds according to the invention are assessed in a human DP functional assay. A cAMP assay is employed using the human cell line LS174T, which expresses the endogenous DP receptor. The protocol is similar to that described previously (Wright DH, Ford-Hutchinson AW, Chadee K, Metters KM, The human prostanoic DP receptor stimulates mucin secretion in LS174T cells, *Br J Pharmacol.* 131(8):1537-45 (2000)).

119

Protocol for SPA cAMP Assay in Human L8174 T Cells**Materials**

- PGD2 (Cayman Chemical Cat#12010)
- 5 • IBMX (Sigma Cat# 5879)
- cAMP SPA direct screening assay system (Amersham code RPA 559)
- 96-well cell plates (Wallac Cat# 1450-516)
- Wallac 1450 Microplate TriLux scintillation counter (PerkinElmer)
- Plate scalers
- 10 • Eppendorf tubes
- Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline (PBS) (Invitrogen Cat#14040-133)
- Distilled water
- Vortex
- Magnetic stirrer and stirrer bars

15

Reagent Preparation:

All reagents should be allowed to equilibrate to room temperature before reconstitution.

20 **1X assay buffer**

Transfer the contents of the bottle to a 500 mL graduated cylinder by repeated washing with distilled water. Adjust the final volume to 500 mL with distilled water and mix thoroughly.

Lysis reagent 1 & 2

- 25 Dissolve each of the lysis reagents 1 and 2 in 200 mL assay buffer respectively. Leave at room temperature for 20 minutes to dissolve.

SPA anti-rabbit beads

Add 30 mL of lysis buffer 2 to the bottle. Gently shake the bottle for 5 minutes.

30

Antiscrub

Add 15 mL of lysis buffer 2 to each vial, and gently mix until the contents are completely dissolved.

Tracer (^{125} -cAMP)

- 35 Add 14 mL lysis buffer 2 to each vial and gently mix until the contents are completely dissolved.

120
120**Preparation of immunoreagent**

- 1) Add equal volumes of tracer, antiserum and SPA anti-rabbit reagent to a bottle, ensuring that a sufficient volume of this mixture is prepared for the desired number of wells (150 μ L/well).
- 2) Mix thoroughly.
- 5 3) This immunoreagent solution should be freshly prepared before each assay and not re-used.

Standard

- 1) Add 1 mL lysis buffer 1 and gently mix until contents are completely dissolved.
- 2) The final solution contains cAMP at a concentration of 512 pmol/mL.
- 10 3) Label 7 polypropylene or polystyrene tubes, 0.2 pmol, 0.4 pmol, 0.8 pmol, 1.6 pmol, 3.2 pmol, 6.4 pmol and 12.8 pmol.
- 4) Pipette 500 μ L of lysis buffer 1 into all the tubes.
- 5) Into the 12.8 pmol tube pipette 500 μ L of stock standard (512 pmol/mL) and mix thoroughly. Transfer 500 μ L from 12.8 pmol tube to the 6.4 pmol tube and mix thoroughly. Repeat this doubling dilution successively with the remaining tubes.
- 15 6) 50 μ L aliquots in duplicate from each serial dilution and the stock standard will give rise to 8 standard levels of cAMP ranging from 0.2-25.6 pmol standard

Compound dilution buffer

- 20 Add 50 μ L of 1 mM IBMX into 100 mL PBS to make a final concentration of 100 μ M and sonicate at 30° C for 20 minutes.

PGD2 preparation

- 25 Dissolve 1 mg PGD2 (FW, 352.5) in 284 μ L DMSO to make 10 mM stock solution and store at 20°C. Before each assay, it is freshly prepared. Add 3 μ L of 10 mM stock solution to 20 mL DMSO, mix it thoroughly, and transfer 10 mL to 40 mL PBS.

Compound Dilution

Compound dilution is carried out in Biotek 2000 (Beckman) using Method 1_cAMP DP 11 points.

- 30 5 μ L of each compound from the 10 mM stock compound plates is transferred to the wells of a 96-well plate respectively as below.

17
121

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1											
B	2											
C	3											
D	4											
E	5											
F	6											
G	7											
H	reference											

Fill the plate with 45 μL of DMSO except column 7 is filled with 28 μL DMSO. Pipette column 1 thoroughly, and transfer 12 μL into column 7 parallel. Perform 1:10 serial dilution from column 1 to column 6 and from column 7 to column 11 by transfer 5 μL to 45 μL DMSO to make following concentrations:

5

First plate	Final concentration
Column 12	0
Column 11	0.03 μM
Column 10	0.3 μM
Column 9	3 μM
Column 8	0.03 mM
Column 7	0.3 mM
Column 6	0.01 μM
Column 5	0.1 μM
Column 4	1 μM
Column 3	0.01 mM
Column 2	0.1 mM
Column 1	1 mM

Fill a new 96-well plate with 247.5 μL of compound dilution buffer. Transfer 2.5 μL of serially diluted compounds from above plate to the new plate (1:100 dilution) as following:

10

172
172

First plate	Second plate	Final concentration
Column 12	Column 1	0
Column 6	Column 2	0.1 nM
Column 11	Column 3	0.3 nM
Column 5	Column 4	1 nM
Column 10	Column 5	3 nM
Column 4	Column 6	0.01 μ M
Column 9	Column 7	0.03 μ M
Column 3	Column 8	0.1 μ M
Column 8	Column 9	0.3 μ M
Column 2	Column 10	1 μ M
Column 7	Column 11	3 μ M
Column 1	Column 12	10 μ M

Cell Growth

1. LS174 T are always grown in MEM (ATCC Cat# 30-2003), 10% FBS (ATCC Cat# 30-2020) and additional 2 mM L-glutamine, at 37°C and 5% CO₂.
2. Warm 0.05% Trypsin and Versene (Invitrogen Cat# 25300-054) at 37°C water bath.
3. Remove growth medium from cells. Cells in T165 flask are washed twice with 4 mL Trypsin followed by incubation at 37°C and 5% CO₂ for 3 minutes.
4. Add 10 mL of medium and pipette thoroughly to separate the cells and count the cells.
5. Bring the cell density to 2.25×10^5 cells/mL and seed 200 μ L cells/well (45,000 cells/well) in 96-well plates 1 day before the assay.

Assay Procedure

15 Day 1

Seed 45,000 cells/well in 200 μ L medium in 96-well plates. Incubate the cell plate at 37°C, 5% CO₂ and 95% humidity overnight.

Day 2

20

1. Perform compound dilution.
2. Prepare assay buffer, lysis buffer 1 & 2, PGD₂ and standard.

123
10

3. Aspirate media from the cells and add 100 μ L of compound solution using Zymark Seiclone-ALH/FD protocol cAMP DP.
4. Incubate the cells at 37°C, 5% CO₂ and 95% humidity for 15 minutes.
5. Add 5 μ L of 300 nM PGD2 (20X 15 nM final concentration) into each well using Zymark protocol cAMP DP PGD2, and incubate the cells at 37° C, 5% CO₂ and 95% humidity for additional 15 minutes.
6. Aspirate media from the cells and add 50 μ L of lysis buffer 1 using Zymark protocol cAMP DP lysis, and incubate at room temperature with shaking for 30 minutes.
7. Add 150 μ L immunoreagent to all wells (a total volume of 200 μ L/well).
10. Seal the plates and shake for 2 minutes, put into the chamber of the Wallac microtitre plate μ scintillation counter for 16 hours.

Day 3

Count the amount of [¹²⁵I] cAMP for 2 minutes in 1450 Trilux scintillation counter.

15

Data Processing

Set up standard curve of cAMP versus CPM.

20 Table 1. Typical assay data for standard

cAMP (pmol/mL)	CPM		Average CPM
0.2	5725	5769	5530
0.4	5367	5259	5317
0.8	4695	4796	4507
1.6	4251	4178	4581
3.2	3434	3429	3601
6.4	2758	2716	3711
12.8	2094	2054	3680
25.6	1531	1573	3653

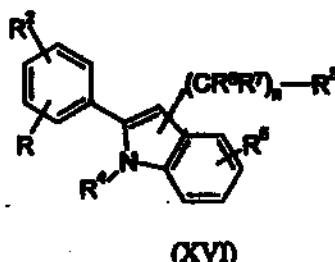
The cAMP concentrations (pmol/mL) of unknown samples are calculated from a standard curve of cAMP versus CPM. % inhibition is calculated using the following formula:

25

128
175

We claim:

1. A compound of Formula (XVI):



wherein:

R is R^1SO_2 , R^1SO , R^1S , R^1CO , $R^1C(=O)NH$, or R^1SO_2NH ;

R¹ is alkyl, alkenyl, or alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents,

cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclyl, or multicyclic alkaryl, each of which is optionally substituted by one or more ring group substituents, or $-NR^2R^3$ when R is R^1SO_2 or R^1CO ;

R² is hydrogen,

aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclyl, or multicyclic alkaryl, each of which is optionally substituted by one or more ring group substituents, or

alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents;

R³ is hydrogen, alkyl, alkenyl or alkynyl;

R⁴ is hydrogen, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, alkoxy, alkoxyloxy or alkynylloxy;

R⁵ is acyl, cyano, carboxy, acid bioisostere, $-C(O)NY^1Y^2$,

aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by one or more ring group substituents,

alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents, or

alkoxy, alkoxyloxy or alkynylloxy, each of which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents;

Y¹ and Y² are each independently hydrogen, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylamino, heteroarylsulfonyl, heteroarylamino, or

127
127

alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more aliphatic substituent groups;

R^4 is hydrogen, acyl, aryl, heteroaryl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, heteroarylalkylsulfonyl, heteroarylalkylsulfonyl, $-C(O)-NY^1Y^2$, $-C(O)-O-Y^4$,

5 alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is optionally substituted by aryl, heteroaryl, carbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, acyl, heteroaryl or acyl, or (C_2-C_6) -alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is substituted by halo, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino;

10 Y^1 and Y^2 are each independently hydrogen, alkyl, alkenyl or alkynyl;

Y^4 is alkyl, alkenyl or alkynyl;

R^5 is hydrogen, halo, carbonyl, cyano, nitro, hydroxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, alkoxy, alkylalkoxy, alkylalkoxy, haloalkoxy, haloalkylalkoxy or haloalkylalkoxy;

R^6 and R^7 are each independently, hydrogen, alkyl, alkenyl or alkynyl;

15 R^8 is alkyl, alkenyl, or alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents, or aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclyl, or multicyclic alkaryl, each of which is optionally substituted by one or more ring group substituents; and

n is 1 to 6, or 0 when R^3 is carboxy, acid bioisostere, or $-C(O)-NY^1Y^2$;

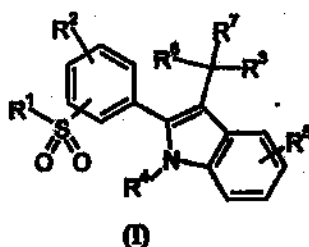
20 provided that when R^1 is amino, then R^4 is hydrogen and n is 1 to 6;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

2. The compound according to claim 1, wherein n is 1 to 3, or 0 when R^3 is carboxy, acid bioisostere, or $-C(O)-NY^1Y^2$, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

3. The compound according to claim 1, wherein n is 1 to 3, or 0 when R^3 is carboxy, acid bioisostere, or $-C(O)-NY^1Y^2$, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

4. The compound according to claim 1, wherein the compound is of Formula (I):

128
128

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

5

5. The compound according to claim 4, wherein:

R is R^1SO_2 , R^1SO , R^1S , $R^6-C(=O)-NH$ or R^6-SO_2-NH ;

R¹ is alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents,

10 aryl, heteroaryl, or heterocyclyl, each of which is optionally substituted by one or more ring group substituents, or

$-NR^*R^*$ when R is R^1SO_2 ;

R^{*} is hydrogen,

aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, or cycloalkylaryl, each of

15 which is optionally substituted by one or more ring group substituents, or
alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents;

R^{*} is hydrogen, alkyl;

R² is hydrogen, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, or alkoxy;

20 R³ is acyl, cyano, carboxy, acid bioisostere, $-C(O)-NY^1Y^2$,

alkyl, which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents, or
alkoxy, which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents,

Y¹ and Y² are each independently hydrogen, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylamino,
heteroarylsulfonyl, heteroarylamino, or

25 alkyl, which is optionally substituted by one or more aliphatic substituent groups;

R⁴ is hydrogen, acyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, heteroarylsulfonyl,

heteroarylalkylsulfonyl, $-C(O)-NY^3Y^4$, $-C(O)-O-Y^4$,

alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is optionally substituted by carboxy, alkoxycarbonyl
or acyl, or

30 (C_2-C_6) -alkyl, alkenyl or alkynyl, each of which is substituted by hydroxy, alkoxy, amino,
alkylamino or dialkylamino;

129
129

- Y⁴ and Y⁵ are each independently hydrogen, or alkyl;
 Y⁶ is alkyl;
 R⁵ is hydrogen, halo, carboxy, cyano, nitro, hydroxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, haloalkoxy, haloalkenyloxy or haloalkynyloxy;
 5 R⁶ and R⁷ are each independently, hydrogen, or alkyl; and
 R⁸ is alkyl, which is optionally substituted by one or more aliphatic group substituents, or aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, cycloalkylaryl, heteroarylcyloalkyl, or cycloalkylheteroaryl, each of which is optionally substituted by one or more ring group substituents;
 10 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
6. The compound according to claim 4, wherein:
 R is R¹SO₂-, R⁸-C(=O)-NH- or R⁸-SO₂-NH-;
 15 R¹ is alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, or -NR¹R²;
 R¹ is hydrogen, cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, cycloalkylaryl, heteroarylcyloalkyl, cycloalkylheteroaryl, aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo or haloalkyl, or
 20 alkyl, which is optionally substituted by cycloalkyl, aryl, or heteroaryl, wherein the cycloalkyl, aryl or heteroaryl is optionally substituted by alkyl, halo or haloalkyl;
 R² is hydrogen or alkyl;
 R² is hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl or alkoxy;
 25 R³ is acyl, cyano, carboxy, acid bioisostere, -C(O)-NY⁴Y⁵, alkyl, which optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino, or alkoxy, which is optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino,
 Y¹ and Y² are each independently hydrogen, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, arylamino, heteroarylamino, or
 30 alkyl, which is optionally substituted by carboxy or alkoxycarbonyl;
 R⁴ is hydrogen, acyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, heteroarylalkyl, heteroarylsulfonyl, heteroarylalkylsulfonyl, arylalkyl, -C(O)-NY⁴Y⁵, -C(O)-O-Y⁶, alkyl, which is optionally substituted by carboxy, alkoxycarbonyl or acyl, or
 35 (C₂-C₆)-alkyl, which is substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino;
 Y⁴ and Y⁵ are each independently hydrogen or alkyl;

130
130

Y^6 is alkyl;

R^5 is hydrogen, halo, carboxy, cyano, nitro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, alkoxy or haloalkoxy;

R^6 and R^7 are each independently, hydrogen or alkyl; and

R^8 is alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, or cycloalkylaryl;

- 5 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

7. The compound according to claim 4, wherein:

R is R^1SO_2 , $R^1-C(=O)-NH$ - or R^1-SO_2-NH -;

- 10 R^1 is alkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl or $-NR^2R^3$;

R^2 is hydrogen, cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, cycloalkylaryl, aryl, which is optionally substituted by alkyl, halo or haloalkyl, or alkyl, which is optionally substituted by cycloalkyl or aryl, wherein the aryl is optionally substituted by alkyl, halo or haloalkyl;

- 15 R^4 is hydrogen or alkyl;

R^5 is hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl or alkoxy;

R^6 is acyl, cyano, carboxy, acid bioisostere, $-C(O)-NY^1Y^2$,

alkyl, which optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino, or alkoxy, which is optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino,

20

Y^1 and Y^2 are each independently hydrogen, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylamino, or alkyl, which is optionally substituted by carboxy or alkoxy carbonyl;

R^7 is hydrogen, acyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, arylalkyl, $-C(O)-NY^4Y^5$, $-C(O)-O-Y^6$,

25

alkyl, which is optionally substituted by carboxy, alkoxy carbonyl or acyl, or

(C_2-C_6) -alkyl, which is substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino;

Y^4 and Y^5 are each independently hydrogen or alkyl;

Y^6 is alkyl;

R^5 is hydrogen, halo, carboxy, cyano, nitro, hydroxy, alkyl, haloalkyl, alkoxy or haloalkoxy;

- 30 R^6 and R^7 are each independently, hydrogen or alkyl; and

R^8 is aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, or cycloalkylaryl;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

131
131

8. The compound according to claim 4, wherein R is R^1SO_2 , or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 5 9. The compound according to claim 4, wherein R is R^1SO_2 , and R^1 is $-NR'R''$, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 10 10. The compound according to claim 4, wherein
R is R^1SO_2 ;
R¹ is $-NR'R''$;
R' is cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl or cycloalkylaryl; and
R'' is hydrogen or alkyl;
or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable
15 prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
11. The compound according to claim 4, wherein R is R^1SO_2 , R^1 is $-NR'R''$, R' is cycloalkyl, and
R'' is hydrogen or alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a
pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate
20 of the prodrug.
12. The compound according to claim 4, wherein R is R^1-SO_2-NH , or a pharmaceutically
acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a
pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
25
13. The compound according to claim 4, wherein R^2 is halo, or a pharmaceutically acceptable salt,
hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically
acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 30 14. The compound according to claim 4, wherein R^2 is chloro, or a pharmaceutically acceptable
salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically
acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
15. The compound according to claim 4, wherein R^2 is alkyl, alkoxy or haloalkyl, or a
35 pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug
thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

132
132

16. The compound according to claim 4, wherein R^2 is methyl, methoxy or $-CF_3$, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 5
17. The compound according to claim 4, wherein R^3 is $-C(O)-NY^1Y^2$, carboxy, acid bioisostere; or alkyl substituted by hydroxy; or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 10
18. The compound according to claim 4, wherein R^3 is $-COOH$, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 15
19. The compound according to claim 4, wherein R^4 is hydrogen, alkyl or arylalkyl, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 20
20. The compound according to claim 4, wherein R^4 is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 25
21. The compound according to claim 4, wherein R^5 is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, halo or haloalkoxy, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 30
22. The compound according to claim 4, wherein R^6 and R^7 are both hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 35
23. The compound according to claim 4, wherein:
 R is R^1SO_2 ;
 R^1 is $-NR^1R^2$;
 R^2 is halo;
 R^3 is $-C(O)-NY^1Y^2$, carboxy, acid bioisostere; or alkyl substituted by hydroxy;
 R^4 is hydrogen, alkyl or arylalkyl;

133
133

R^5 is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, halo or haloalkoxy; and

R^6 and R^7 are both hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

5

24. The compound according to claim 4, wherein:

R is R^1SO_2 ;

R^1 is $-NRR^2$;

10

R^2 is cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, cycloalkylaryl, or alkyl, which is optionally substituted by cycloalkyl or aryl, wherein the aryl is optionally substituted by haloalkyl;

R^3 is hydrogen or alkyl;

R^4 is halo;

R^5 is $-C(O)NY^1Y^2$, carboxy, or acid bisesters;

15

Y^1 and Y^2 are each independently hydrogen, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, or alkyl substituted by carboxy or alkoxy carbonyl;

R^6 is hydrogen, alkyl or arylalkyl;

R^7 is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, halo or haloalkoxy; and

R^6 and R^7 are both hydrogen;

20

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

25. The compound according to claim 4, wherein:

R is R^1SO_2 ;

25

R^1 is piperidinyl or $-NRR^2$;

R^2 is hydrogen, cycloheptane, cycloheptane-methylene, cyclohexane, cyclohexane-methylene, cyclohexane-ethylene, cyclopentane, bicyclo[2.2.1]heptane, indanyl, phenyl, tetrahydropyranyl, tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-methylene, methyl, isopropyl, isopentyl, n-hexanyl, benzyl, or 4-trifluoromethyl-benzyl;

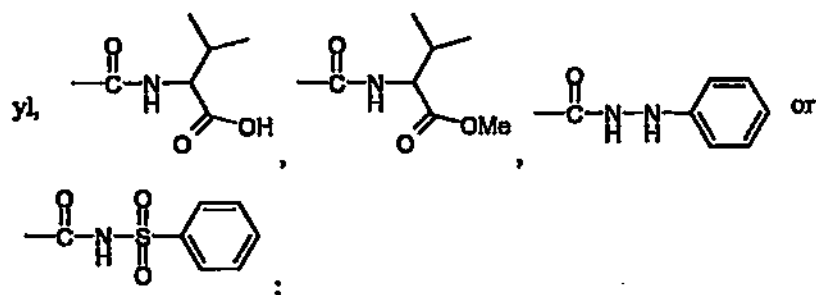
30

R^3 is hydrogen or methyl;

R^4 is chloro;

134

R³ is carboxy, -CH₂-OH, -C(O)-NH₂, -C(=O)-NH-SO₂-CH₃, 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-



5 R⁴ is hydrogen, methyl or benzyl;

R⁵ is hydrogen, chloro, hydroxy, methyl, isopropyl, t-butyl, methoxy or trifluoromethoxy; and

R⁶ and R⁷ are both hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

10

26. The compound according to claim 4, wherein:

R is R¹SO₂;

R¹ is -NR¹R²;

R¹ is cycloheptane, cycloheptane-methylene, cyclohexane, cyclohexane-methylene, cyclohexane-ethylene, cyclopentane, bicyclo[2.2.1]heptane, indanyl, tetrahydropyranyl,

15

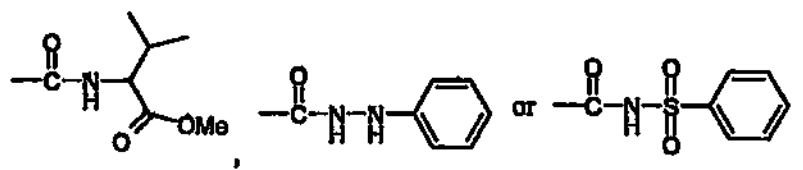
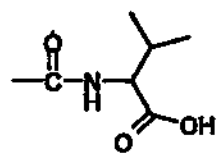
tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-methylene, isopropyl, isopentyl, n-hexanyl, benzyl, or 4-trifluoromethyl-benzyl;

R² is hydrogen or methyl;

20

R² is chloro;

R³ is carboxy, -C(O)-NH₂, 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl,



R⁴ is hydrogen, methyl or benzyl;

25

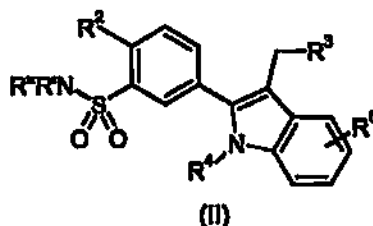
R⁵ is hydrogen, chloro, hydroxy, methyl, isopropyl, t-butyl, methoxy or trifluoromethoxy; and

135
135

R^6 and R^7 are both hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

- 5 27. The compound according to claim 4, wherein the compound is of Formula (II):



or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

10

28. The compound according to claim 27, wherein R' is cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl or cycloalkylaryl, and R'' is hydrogen or alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

15

29. The compound according to claim 27, wherein R' is cycloalkyl, and R'' is hydrogen or alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

20

30. The compound according to claim 27, wherein R^2 is halo, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

25

31. The compound according to claim 27, wherein R^2 is chloro, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

30

32. The compound according to claim 27, wherein R^2 is alkyl, alkoxy or haloalkyl, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

1/5/06

33. The compound according to claim 27, wherein R^2 is methyl, methoxy or $-CF_3$, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 5 34. The compound according to claim 27, wherein R^3 is $-C(O)-NY^1Y^2$, carboxy, acid bioisostere; alkyl substituted by hydroxy; or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 10 35. The compound according to claim 27, wherein R^3 is $-COOH$, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
36. The compound according to claim 27, wherein R^4 is hydrogen, alkyl or arylalkyl, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 15 37. The compound according to claim 27, wherein R^4 is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 20 38. The compound according to claim 27, wherein R^5 is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, halo or haloalkoxy, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 25 39. The compound according to claim 27, wherein:
 R^1 is cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl, cycloalkylaryl, or alkyl, optionally substituted by cycloalkyl or aryl, wherein the aryl is optionally substituted by haloalkyl;
 R^2 is hydrogen or alkyl;
 R^3 is $-C(O)-NY^1Y^2$, carboxy, acid bioisostere; alkyl substituted by hydroxy;
 R^4 is hydrogen, alkyl or arylalkyl; and
 R^5 is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, halo or haloalkoxy,
 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 30
35

137
133

40. The compound according to claim 27, wherein:

R¹ is cycloalkyl, heterocyclyl, arylcycloalkyl or cycloalkylaryl, or alkyl or alkyl substituted by cycloalkyl;

R² is hydrogen or alkyl;

5 R³ is halo;

R³ is -C(O)-NY¹Y², carboxy, or acid bioisostere;

Y¹ and Y² are each independently hydrogen, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, or alkyl substituted by carboxy or alkoxycarbonyl;

R⁴ is hydrogen, alkyl or arylalkyl; and

10 R⁵ is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, halo or haloalkoxy,

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

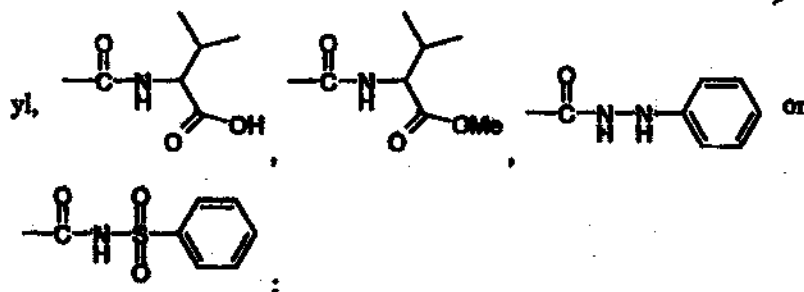
41. The compound according to claim 27, wherein:

15 R¹ is hydrogen, cycloheptane, cycloheptane-methylene, cyclohexane, cyclohexane-methylene, cyclohexane-ethylene, cyclopentane, bicyclo[2.2.1]heptane, indanyl, phenyl, tetrahydropyranyl, tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-methylene, methyl, isopropyl, isopentyl, n-hexanyl, benzyl or 4-trifluoromethyl-benzyl;

R² is hydrogen or methyl;

20 R³ is chloro;

R³ is carboxy, -CH₂-OH, -C(O)-NH₂, -C(=O)-NH-SO₂-CH₃, 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-



25 R⁴ is hydrogen, methyl or benzyl; and

R⁵ is hydrogen, chloro, hydroxy, methyl, isopropyl, t-butyl, methoxy or trifluoromethoxy, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

30 42. The compound according to claim 27, wherein

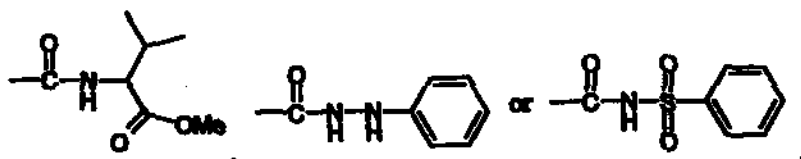
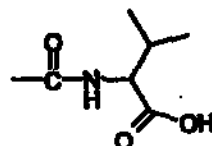
258
137

R¹ is cycloheptane, cycloheptane-methylene, cyclohexane, cyclohexane-methylene, cyclohexane-ethylene, cyclopentane, bicyclo[2.2.1]heptane, indanyl, tetrahydropyranyl, tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane-methylene, isopropyl, isopentyl, n-hexanyl, benzyl or 4-trifluoromethyl-benzyl;

5 R² is hydrogen or methyl;

R² is chloro;

R³ is carboxy, -C(O)-NH₂, 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl,



10 R⁴ is hydrogen, methyl or benzyl; and

R⁵ is hydrogen, chloro, hydroxy, methyl, isopropyl, t-butyl, methoxy or trifluoromethoxy, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

15 43. The compound or the pharmaceutically acceptable ester prodrug according to claim 1, which is:

[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;

[2-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-ylsulfamoyl)-4-chloro-phenyl]-1H-indol-3-yl]-acetic acid;

[2-(4-Chloro-3-hexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;

20 [2-(4-Chloro-3-(indan-2-ylsulfamoyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;

[2-(4-Chloro-3-cyclopentylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;

[2-(4-Chloro-3-(2,2-dimethyl-propylsulfamoyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;

[2-(4-Chloro-3-isopropylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;

[2-(4-Chloro-3-(2-cyclohexyl-ethylsulfamoyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;

25 [2-(4-Chloro-3-phenylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;

[2-(4-Chloro-3-(cyclohexylmethyl-sulfamoyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;

[2-(4-Chloro-3-(1-ethyl-propylsulfamoyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;

[2-(4-Chloro-3-(cycloheptylmethyl-sulfamoyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;

[2-(4-Chloro-3-[(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic

30 acid;

139

- [2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(4-Chloro-3-(4-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-1H-indol-2-yl]-
benzenesulfonamide;
5-[3-(2-Benzene-sulfonamino-2-oxo-ethyl)-1H-indol-2-yl]-2-chloro-N-cyclohexyl
benzenesulfonamide;
2-Chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-hydroxy-ethyl)-1-methyl-1H-indol-2-yl]-benzenesulfonamide;
[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1-methyl-1H-indol-3-yl]-acetamide;
2-[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1-methyl-1H-indol-3-yl]-acetamide;
2-[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetamide;
5-[3-(2-Benzene-sulfonamino-2-oxo-ethyl)-1H-indol-2-yl]-2-chloro-N-cyclohexyl
benzenesulfonamide;
2-Chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-1H-indol-2-yl]-
[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid 2-dimethylamino-ethyl ester;
acid;
(S)-2-[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetylaminol-3-methyl-butyl
acid;
(S)-2-[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetylaminol-3-methyl-butyl
[2-(4-Chloro-3-(piperidine-1-sulfonyl)-phenyl)-1-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[1-Benzyl-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(4-Chloro-3-(4-trifluoromethyl-benzylsulfamoyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(4-Chloro-3-(cyclohexyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(3-Benzylsulfamoyl-4-chloro-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-isopropyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-5-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[5-tert-Butyl-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(4-Chloro-3-sulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(4-Chloro-3-methylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(4-Chloro-3-(piperidine-1-sulfonyl)-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(4-Chloro-3-(4-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)sulfamoyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;

240
140

- [2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-4-methoxy-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(3-Chloro-4-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-4-methyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester;
5 [2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
[2-(3-Benzenesulfonylamino-4-chlorophenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid;
{2-[4-Chloro-3-(cyclohexanecarbonyl-amino)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid;
2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indole-3-carboxylic acid; or
2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indole-5-carboxylic acid;
10 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof.
44. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate
15 of the prodrug, in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.
45. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 4, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate
20 of the prodrug, in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.
46. A method for treating an allergic disease, systemic mastocytosis, a disorder accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, a diseases accompanied by itch, a disease which is generated secondarily as a result of behavior
25 accompanied by itch, inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, or ulcerative colitis, in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate
30 of the prodrug.
47. The method according to claim 43, wherein the a disease which is generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch is cataract, retinal detachment, inflammation, infection or sleeping disorder.
35

141

48. A method for treating allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma, food allergy, systemic mastocytosis, a disorder accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, atopic dermatitis, urticaria, inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy or ulcerative colitis, in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

49. A method of treating a patient suffering from an allergic disease, in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

50. A method of treating bronchial asthma, in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

51. A method of treating allergic rhinitis, in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

52. A method of treating allergic dermatitis, in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

53. A method of treating allergic conjunctivitis, in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

142
142

54. A method of treating chronic obstructive pulmonary disease, in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

55. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of a compound according to claim 1, a compound selected from the group consisting of an antihistamine, a leukotriene antagonist, a beta agonist, a PDE4 inhibitor, a TP antagonist and a CrTh2 antagonist, in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.

56. The pharmaceutical composition according to claim 51, wherein the antihistamine is fexofenadine, loratadine or cetirizine, the leukotriene antagonist is montelukast or zafirlukast, the beta agonist is albuterol, salbutamol or terbutaline, the PDE4 inhibitor is roflumilast or cilomilast, the TP antagonist is Ramatroban, and the CrTh2 antagonist is Ramatroban.

143
143

- 1 -

2-FENILINDOLES COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA PROSTAGLANDINA D2

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 60/647.307, presentada el 26 de enero de 2005.

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos de 2-fenilindol, a su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y a su uso farmacéutico en el tratamiento de estados de enfermedades capaces de ser modulados por la inhibición del receptor de la prostaglandina D2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se ha demostrado que la exposición local a alérgenos en pacientes con rinitis alérgica, asma bronquial, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica produce una rápida elevación de los niveles de prostaglandina D2 "(PGD2)" en los fluidos de lavado nasal y bronquial, lágrimas y fluidos de cámaras cutáneas. La PGD2 tiene muchas acciones inflamatorias, tales como aumentar la permeabilidad vascular en la conjuntiva y en la piel, aumentar la resistencia de las vías respiratorias nasales, el estrechamiento de las vías respiratorias y la infiltración de eosinófilos en la conjuntiva y en la tráquea.

La PGD2 es el producto principal de la reacción catalizada por la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico producido por los mastocitos tras una exposición inmunológica [Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, Prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE, *J. Immunol.*, 129, 1627-1631, 1982]. Los mastocitos activados, una fuente importante de PGD2, son uno de los participantes clave en la creación de la respuesta alérgica en trastornos, tales como el asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica y otras enfermedades [Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights into the role of the mast cell in asthma, *Clin. Exp. Allergy*, 33, 550-556, 2003].

Muchas de las acciones de la PGD2 están mediadas a través de su acción sobre el receptor de prostaglandina de tipo D ("DP"), un receptor acoplado a la proteína G expresado en el epitelio y en el músculo liso.

En el asma, desde hace mucho tiempo se ha reconocido que el epitelio respiratorio es una fuente clave de citoquinas inflamatorias y quimioquinas que dirigen

148
148

la progresión de la enfermedad [Holgate S, Lackie P, Wilson S, Roche W, Davies D, Bronchial Epithelium as a Key Regulator of Airway Allergen Sensitization and Remodeling in Asthma, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **162**, 113-117, 2000]. En un modelo experimental murino de asma, el receptor de DP está espectacularmente
5 sobrerregulado en el epitelio de las vías respiratorias tras la exposición a antígenos [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma, *Science*, **287**, 2013-2017, 2000]. En ratones "knockout" que carecen del receptor DP,
10 hay una notable reducción de la hiperactividad de las vías respiratorias y la inflamación crónica [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma, *Science*, **287**, 2013-2017, 2000]; dos de las características cardinales
15 del asma humana.

También se piensa que el receptor de DP está implicado en la rinitis alérgica humana, una enfermedad alérgica frecuente que se caracteriza por los síntomas de estornudos, picores, rinorrea y congestión nasal. La administración local de PGD2 en la nariz produce un aumento dependiente de la dosis de la congestión nasal [Doyle
20 WJ, Boehm S, Skoner DP, Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **86**(6 Pt 1), 924-935, 1990].

Se ha demostrado que los antagonistas del receptor DP reducen la inflamación de las vías respiratorias en un modelo de asma experimental de cobaya [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H (2001), Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **298**(2), 411-419, 2001]. Por lo tanto, la PGD2 parece actuar sobre el receptor DP y desempeña un papel importante en la aparición de
25 ciertas características clave del asma alérgico.
30

Se ha demostrado que los antagonistas de DP son eficaces para aliviar los síntomas de la rinitis alérgica en múltiples especies y, más específicamente, se ha demostrado que inhiben la congestión nasal inducida por antígenos, el síntoma más patente de la rinitis alérgica [Jones, T. R., Savoie, C., Robichaud, A., Sturino, C.,
35 Schelgetz, J. Lachance, N., Roy, B., Boyd, M., Abraham, W., Studies with a DP

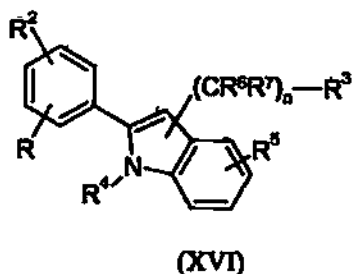
245
145

receptor antagonist in sheep and guinea pig models of allergic rhinitis, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, **167**, A218, 2003; y Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **298**(2),
 5 411-419, 2001].

Los antagonistas de la DP también son eficaces en modelos experimentales de conjuntivitis alérgica y dermatitis alérgica [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **298**(2),
 10 411-419, 2001; y Torisu K, Kobayashi K, Iwahashi M, Nakai Y, Onoda T, Nagase T, Sugimoto I, Okada Y, Matsumoto R, Nanbu F, Ohuchida S, Nakai H, Toda M, Discovery of a new class of potent, selective and orally active prostaglandin D₂ receptor antagonists, *Bioorg. & Med. Chem.*, **12**, 5361-5378, 2004].

15 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (XVI)



en la que:

- 20 R es R¹SO₂-, R¹SO-, R¹S-, R¹CO-, R²-C(=O)-NH-, o R³-SO₂-NH-;
 R¹ es alquilo, alquenio, o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos, cicloalquilo, cicloalquenio, aro, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, o alcarilo multicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente
 25 sustituido con uno o más grupos sustituyentes de anillo, o -NR¹R² cuando R es R¹SO₂- o R¹CO-;
 R² es hidrógeno, aro, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenio, heterociclilo, heterociclenilo, o alcarilo multicíclico, cada uno de los cuales

148
146

está opcionalmente sustituido con uno o más grupos
sustituyentes de anillo, o
alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente
sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos;

- 5 R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;
 R^2 es hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo,
haloalquinilo, alcoxi, alqueniloxi o alquiniloxi;
 R^3 es acilo, ciano, carboxi, ácido bioisótero, $-C(O)-NY^1Y^2$,
arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con
10 uno o más grupos sustituyentes de anillo,
alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente
sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos, o
alcoxi, alqueniloxi o alquiniloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente
sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos;
- 15 Y^1 e Y^2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilsulfonilo,
arilsulfonilo, arilamino, heteroarilsulfonilo, heteroarilamino, o
alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente
sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos;
- 20 R^4 es hidrógeno, acilo, arilo, heteroarilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo,
arilalquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, $-C(O)-NY^4Y^5$, $-$
 $C(O)-O-Y^6$,
alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente
sustituido con arilo, heteroarilo, carboxi, alcoxycarbonilo,
aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilo,
25 heteroarilo o acilo, o
alquilo (C_2-C_8), alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido con
halo, hidroxil, alcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino;
 Y^4 e Y^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo o
alquinilo;
- 30 Y^6 es alquilo, alquenilo o alquinilo;
 R^5 es hidrógeno, halo, carboxi, ciano, nitró, hidroxil, alquilo, alquenilo, alquinilo,
haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi,
haloalcoxi, haloalqueniloxi o haloalquiniloxi;
 R^6 y R^7 son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;

127
149

- R^3 es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos, o arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heterociclenilo, o alcarilo multicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes de anillo; y
- n es de 1 a 6, o 0 cuando R^3 es carboxi, ácido biolsótero, o $-C(O)-NY^1Y^2$; con la condición de que cuando R^1 es amino, entonces R^4 es hidrógeno y n es de 1 a 6;
- o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la fórmula (XVI), o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar a un paciente que padece un trastorno mediado por PGD2 incluyendo, pero sin limitación, una enfermedad alérgica (tal como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y alergia alimentaria), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por activación de mastocitos sistémica, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eccema, enfermedades acompañadas por picor (tales como dermatitis atópica y urticaria), enfermedades (tales como cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección y trastornos del sueño) que se generan de forma secundaria como resultado del comportamiento que acompaña al picor (tales como escarificaciones y contusiones), inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión por reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuresía, colitis ulcerosa y similares por medio de la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (XVI), o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

35 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

148
148

Definición de los términos

Como se ha usado anteriormente y a lo largo de la descripción de la invención, debe entenderse que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

- 5 "Ácido bioisótero" significa un grupo que tiene similitudes químicas y físicas que producen, en términos generales, propiedades biológicas similares a un grupo carboxi (véase Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, "Bioisosterism in Drug Design", 21, 283 (1986); Yun, Hwahak Sekye, "Application of Bioisosterism To New Drug Design", 33, 576-579, (1933); Zhao, Huaxue Tongbao, "Bioisosteric Replacement
- 10 And Development Of Lead Compounds In Drug Design", 34-38, (1995); Graham, Theochem, "Theoretical Studies Applied To Drug Design ab Initio Electronic Distributions In Bioisosteres", 343, 105-109, (1995)). Los ejemplos de los ácidos bioisóteros incluyen -C(O)-NHOH, -C(O)-CH₂OH, -C(O)-CH₂SH, -C(O)-NH-CN, sulfo, fosfono, alquilsulfonilcarbamoilo, tetrazoilo, arilsulfonilcarbamoilo, N-
- 15 metoxicarbamoilo, heteroarilsulfonilcarbamoilo, 3-hidroxi-3-ciclobuten-1,2-diona, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, o hidroxiheteroarilo tal como 3-hidroxisoxazoilo, 3-hidroxi-1-metilpirazoilo, y similares.

- "Acilo" significa H-CO- o (grupo alifático o ciclil)-CO-. Un acilo particular incluye alcanilo inferior que contiene un alquilo inferior. Los ejemplos de acilo
- 20 incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, butanoilo, palmitoilo, acríloilo, propinoilo y ciclohexilcarbonilo.

"Alifático" significa alquilo, alquenoilo o alquínilo.

- Los "grupos sustituyentes alifáticos" incluyen acilo, halo, nitro, clano, hidroxil, alcoxi, alquenoilo, alquínilo, haloalcoxi, haloalquenoilo, haloalquínilo, arilo, heteroarilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, heteroarilamino, carboxi,
- 25 alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, heteroarilóxicarbonilo, arilalquilóxicarbonilo, heteroarilalquilóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aroilo, heteroaróilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, o alcarilo multicíclico, en los que el arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, o alcarilo multicíclico, en los que el arilo,
- 30 heteroarilo, arilóxicarbonilo, heteroarilóxicarbonilo, arilalquilóxicarbonilo, heteroarilalquilóxicarbonilo, arilamino, heteroarilamino, aroilo, heteroaróilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, o alcarilo multicíclico independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes de anillo.

24/149

"Alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado que contiene un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono. Un alquenilo particular tiene de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Un alquenilo más particular tiene de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Ramificado significa que uno o más de los grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo se unen a una cadena de alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos de alquenilo incluyen etenilo, propenilo, *n*-butenilo, *i*-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, *n*-pentenilo, heptenilo, octenilo, ciclohexilbutenilo y decenilo.

"Alqueniloxi" significa un grupo alquenil-O- en el que el grupo alquenilo es como se ha descrito en el presente documento. Los ejemplos de grupos alqueniloxi incluyen aliloxi, 3-buteniloxi, y similares.

"Alcoxi" significa alquil-O-. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi y heptoxi.

"Alcoxycarbonilo" significa alquil-O-CO-. Los ejemplos de alcoxycarbonilo incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y *t*-butiloxycarbonilo.

"Alquilo" significa un hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. Un alquilo particular tiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Un alquilo más particular es alquilo inferior. Ramificado significa que uno o más de los grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo se unen a una cadena de alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono en una cadena de alquilo lineal que puede ser lineal o ramificada.

"Alquilamino" significa alquil-NH-. Un alquilamino particular es alquilamino (C₁-C₆). Los ejemplos de alquilamino incluyen metilamino y etilamino.

"Alquileo" significa un hidrocarburo bivalente lineal o ramificado que tiene de 1 a aproximadamente 15 átomos de carbono. Un alquileo particular es el alquileo inferior que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquileo incluyen metileno, etileno, propileno y butilenos.

"Alquilsulfonilo" significa alquil-SO₂-. Un alquilsulfonilo particular es alquilsulfonilo (C₁-C₆). Los ejemplos de alquilsulfonilo incluyen CH₃-SO₂- y CH₃CH₂-SO₂-.

"Alquilio" significa un alquil-S-. Los ejemplos de alquilio incluyen CH₃-S-.

150
150

- "Alquínilo" significa un hidrocarburo alifático lineal o ramificado que contiene un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono. Un alquínilo particular tiene de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Un alquínilo más particular tiene de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono.
- 5 Ramificado significa que uno o más de los grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo se unen a una cadena alquínilo lineal. "Alquínilo inferior" significa de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en una cadena de alquínilo lineal que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos de alquínilo incluyen etínilo, propínilo, *n*-butínilo, 2-butínilo, 3-metilbutínilo, *n*-pentínilo, heptínilo, octínilo y decínilo.
- 10 "Alquínilo" significa un grupo alquínilo-O- en el que el grupo alquénilo es como se ha descrito en este documento. Los ejemplos de grupos alquínilo incluyen 2-propínilo, 3-butínilo, y similares.
- "Aroilo" significa aril-CO-. Los ejemplos de aroilo incluyen benzoilo y 1- y 2-naftoilo.
- 15 "Aroilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos aromáticos de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono. Un aroilo particular incluye de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los ejemplos de aroilo incluyen fenilo y naftilo.
- "Aroilcoxi" significa arilalquil-O-. Los ejemplos de aroilcoxi incluyen bencilcoxi y
- 20 1- o 2-naftilenmetoxi.
- "Aroilcoxycarbonilo" significa arilalquil-O-CO-. Los ejemplos de aroilcoxycarbonilo incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo.
- "Aroilquilo" significa aril-alquil-. Un aroilquilo particular contiene un resto alquilo (C₁-C₈). Los ejemplos de aroilquilo incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftilenmetilo.
- 25 "Aroilquilsulfonilo" significa aril-alquil-SO₂-. Un aroilquilsulfonilo particular contiene un resto alquilo (C₁-C₈). Los ejemplos de aroilquilsulfonilo incluyen bencilsulfonilo.
- "Aroilquilitio" significa arilalquil-S-. Los ejemplos de aroilquilitio incluyen benciltio.
- 30 "Aroilamino" significa aril-NH-. Los ejemplos de aroilamino incluyen fenilamino.
- "Aroilcicloalquénilo" significa un aroilo y cicloalquénilo condensados. Un aroilcicloalquénilo particular es aquel en el que su aroilo es fenilo y el cicloalquénilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. Un aroilcicloalquénilo se une a través de cualquier átomo del resto cicloalquénilo del mismo

160
151

capaz de tal unión. Los ejemplos de arilcicloalquenilo incluyen 1,2-dihidronaftileno e indeno.

5 "Aricicloalquilo" significa un arilo y cicloalquilo condensados. Un aricicloalquilo particular es aquel en el que su arilo es fenilo y el cicloalquenilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un aricicloalquilo se une a través de cualquier átomo del resto cicloalquilo del mismo capaz de tal unión. Los ejemplos de aricicloalquilo incluyen 1,2,3,4-tetrahidro-naftileno.

10 "Ariheterociclenilo" significa un arilo y heterociclenilo condensados. Un ariheterociclenilo particular es aquel en el que su arilo es fenilo y el heterociclenilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un ariheterociclenilo se une a través de cualquier átomo del heterociclenilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heterociclenilo del ariheterociclenilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un ariheterociclenilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heterociclenilo del ariheterociclenilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de ariheterociclenilo incluyen 3H-indolinilo, 1H-2-oxoquinolilo, 2H-1-oxoisoquinolilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 3,4-dihidroquinolinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo y 3,4-dihidroisoquinolinilo.

20 "Ariheterociclilo" significa un arilo y heterociclilo condensados. Un heterociclarilo particular es aquel en el que su arilo es fenilo y el heterociclilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un ariheterociclilo se une a través de cualquier átomo del resto heterociclilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heterociclilo del ariheterociclilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un ariheterociclilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heterociclilo del ariheterociclilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de ariheterociclilo incluyen indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1H-2,3-dihidroisoindol-2-ilo, 2,3-dihidrobenz[f]isoindol-2-ilo y 1,2,3,4-tetrahidrobenz[g]-isoquinolin-2-ilo.

30 "Arioxi" significa un aril-O-. Los ejemplos de arioxi incluyen fenoxi y naftoxi.

152

"Arlloxycarbonilo" significa aril-O-CO-. Los ejemplos de arlloxycarbonilo incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo.

"Arlsulfonilo" significa aril-SO₂-. Los ejemplos de arlsulfonilo incluyen fenilsulfonilo y naftilsulfonilo.

5 "Arlitio" significa aril-S-. Los ejemplos de arlitio incluyen fenilitio y naftilitio.

"Compuestos de la presente invención" y las expresiones equivalentes, pretenden abarcar los compuestos de la fórmula (XVI) que se han descrito anteriormente en este documento, cuya expresión incluye los profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, cuando el
10 contexto así lo permita. De forma similar, respecto a los intermedios, estén o no reivindicados los mismos, se pretende incluir sus sales, y solvatos, cuando el contexto así lo permita.

"Cicloalquenilo" significa un sistema de anillos mono- o multicíclicos no aromáticos de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono y
15 que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los anillos particulares del sistema de anillos incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo; y tales tamaños de anillo particulares se denominan también "inferiores". Los ejemplos de cicloalquenilo monocíclico incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Un ejemplo de cicloalquenilo multicíclico es norbornilenilo.
20

"Cicloalquenilarilo" significa un arilo y cicloalquenilo condensados. Un cicloalquenilarilo particular es aquel en el que su arilo es fenilo y el cicloalquenilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un cicloalquenilarilo se une a través de cualquier átomo del resto arilo del mismo capaz
25 de tal unión. Los ejemplos de cicloalquenilarilo incluyen 1,2-dihidronaftileno e indeno.

"Cicloalquenilheteroarilo" significa un heteroarilo y cicloalquenilo condensados. Un cicloalquenilheteroarilo particular es aquel en el que su heteroarilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el cicloalquenilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un
30 cicloalquenilheteroarilo se une a través de cualquier átomo del heteroarilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo del cicloalquenilheteroarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un cicloalquenilheteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El
35 átomo de nitrógeno de la porción heteroarilo del cicloalquenilheteroarilo puede

162
153

oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. Los ejemplos de cicloalquéniheteroarilo incluyen 5,6-dihidroquinolino, 5,6-dihidroisoquinolino, 5,6-dihidroquinoxalino, 5,6-dihidroquinazolino, 4,5-dihidro-1H-benzimidazolilo y 4,5-dihidrobenzoxazolilo.

- 5 "Cicloalquilo" significa un sistema de anillos saturados mono- o multicíclicos no aromáticos de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillos particulares incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo; y tales sistemas de anillos particulares se denominan también "inferiores". Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen
- 10 ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilo multicíclico incluyen 1-decalina, norbornilo y adamant-(1- o 2-)ilo.

- 15 "Cicloalquilarilo" significa un arilo y cicloalquilo condensados. Un cicloalquilarilo particular es aquel en el que su arilo es fenilo y el cicloalquilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un cicloalquilarilo se une a través de cualquier átomo del resto cicloalquilo del mismo capaz de tal unión. Los ejemplos de cicloalquilarilo incluyen 1,2,3,4-tetrahidro-
- naftileno.

- 20 "Cicloalquileno" significa un grupo cicloalquilo bivalente que tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 átomos de carbono. Un cicloalquileno particular incluye de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo; y tales sistemas de anillos particulares se denominan también "inferiores". Los puntos de unión sobre el grupo cicloalquileno incluyen patrones de unión 1,1-, 1,2-, 1,3- o 1,4- y cuando puede aplicarse, la relación estereoquímica de los puntos de unión es *cis* o
- 25 *trans*. Los ejemplos de cicloalquileno monocíclico incluyen (1,1-, 1,2- o 1,3-)ciclohexileno y (1,1- o 1,2-)ciclopentileno.

- 30 "Cicloalquilheteroarilo" significa heteroarilo y cicloalquilo condensados. Un cicloalquilheteroarilo particular es aquel en el que su heteroarilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el cicloalquilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un cicloalquilheteroarilo se une a través de cualquier átomo del heteroarilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo del cicloalquilheteroarilo condensado define que está presente el menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El
- 35 átomo de nitrógeno de un cicloalquilheteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno

183
154

básico. El átomo de nitrógeno de la porción heteroarilo del cicloalquilheteroarilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. Los ejemplos de cicloalquilheteroarilo incluyen 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazolilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzoxazolilo.

"Ciclilo" significa cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo.

"Dialquilamino" significa (alquil)₂N-. Un dialquilamino particular es (alquil C₁-C₈)₂N-. Los ejemplos de grupos dialquilamino incluyen dimetilamino, dietilamino y metiletetilamino.

10 "Halo" o "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Los halo o halógenos particulares son fluoro o cloro.

"Haloalcoxi" significa alcoxi sustituido con uno a tres grupos halo. Los haloalcoxi particulares son los alcoxi inferiores sustituidos con uno a tres halógenos. Los haloalcoxi más particulares son los alcoxi inferiores sustituidos con un halógeno.

15 "Haloalquenilo" significa alquenilo sustituido con uno a tres grupos halo. Los haloalquenilo particulares son alquenilo inferiores sustituidos con uno a tres halógenos. Los haloalcoxi más particulares son los alquenilo inferiores sustituidos con un halógeno.

20 "Haloalquinilo" significa alquinilo sustituido con uno a tres grupos halo. Los haloalquinilo particulares son alquinilo inferiores sustituidos con uno a tres halógenos. Los haloalquinilo más particulares son alquinilo inferiores sustituidos con un halógeno.

25 "Haloalqueno" significa alqueno sustituido con uno a tres grupos halo. Los haloalqueno particulares son alqueno inferiores sustituidos con uno a tres halógenos. Los haloalquilo más particulares son alquilo inferior sustituidos con un halógeno.

"Haloalquilo" significa alquilo sustituido con uno a tres grupos halo. Los haloalquilo particulares son alquilo inferior sustituidos con uno a tres halógenos. Los haloalquilo más particulares son alquilo inferior sustituidos con un halógeno.

30 "Haloalquínilo" significa alquínilo sustituido con uno a tres grupos halo. Los haloalquínilo particulares son alquínilo inferiores sustituidos con uno a tres halógenos. Los haloalquínilo más particulares son alquínilo inferiores sustituidos con un halógeno.

35 "Heteroarilo" significa heteroaril-CO-. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tofenilo, nicotinoilo, pirrol-2-ilcarbonilo, y piridinilo.

164
155

"Heteroarilo" significa un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o multicíclicos de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en el sistema de anillos es/son heteroelemento(s) diferentes de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre.

- 5 Preferiblemente, los sistemas de anillos aromáticos incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, e incluyen de 1 a 3 heteroátomos. Los tamaños de anillos más preferidos del sistema de anillos incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes del heteroarilo define que está presente al menos un
- 10 átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico y puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. Cuando un heteroarilo está sustituido con un grupo hidroxil, también incluye su tautómero correspondiente. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirazinilo, tienilo, isotiazolilo,
- 15 oxazolilo, pirazolilo, furanilo, pirrolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofuranilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, tienopiridilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indolizínilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo,
- 20 piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo.

"Heteroarilalquilo" significa heteroaril-alquil-. Un heteroarilalquilo particular contiene un resto alquilo (C_1-C_4). Los ejemplos de heteroarilalquilo incluyen tetrazol-5-ilmetilo.

- 25 "Heteroarilalcoxi" significa heteroaril-alquil-O-.

"Heteroarilalcoxicarbonilo" significa heteroarilalquil-O-CO-.

"Heteroarilalquilsulfonilo" significa heteroaril-alquil-SO₂-. Un heteroarilalquilsulfonilo particular contiene un resto alquilo (C_1-C_6).

- 30 "Heteroarilalquiltio" significa heteroarilalquil-S-. Un heteroarilalquiltio particular contiene un resto alquilo (C_1-C_6).

"Heteroarilamino" significa heteroaril-NH-.

- "Heteroarilcicloalquenilo" significa un heteroarilo y cicloalquenilo condensados. Un heteroarilcicloalquenilo particular es aquel en el que su heteroarilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el cicloalquenilo se
- 35 compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un

168
156

heteroarilcicloalquenilo se une a través de cualquier átomo del cicloalquenilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo del heteroarilcicloalquenilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El

5 átomo de nitrógeno de un heteroarilcicloalquenilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno de la porción heteroarilo del heteroarilcicloalquenilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. Los ejemplos de heteroarilcicloalquenilo incluyen 5,6-dihidroquinolino, 5,6-dihidroisoquinolino, 5,6-dihidroquinoxalino, 5,6-dihidroquinazolino, 4,5-dihidro-1H-bencimidazolo y 4,5-dihidrobenzoxazolo.

10

"Heteroarilcicloalquilo" significa un heteroarilo y cicloalquilo condensados. Un heteroarilcicloalquilo particular es aquel en el que su heteroarilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el cicloalquilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un

15 heteroarilcicloalquilo se une a través de cualquier átomo del cicloalquilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo del heteroarilcicloalquilo condensado define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heteroarilcicloalquilo puede ser un átomo de nitrógeno

20 básico. El átomo de nitrógeno de la porción heteroarilo del heteroarilcicloalquilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. Los ejemplos de heteroarilcicloalquilo incluyen 5,6,7,8-tetrahydroquinolino, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolino, 5,6,7,8-tetrahydroquinoxalino, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolino, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolo y 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazolo.

25 "Heteroarilheterociclenilo" significa un heteroarilo y heterociclenilo condensados. Un heteroarilheterociclenilo particular es aquel en el que su heteroarilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el heterociclenilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heteroarilheterociclenilo se une a través de cualquier átomo del

30 heterociclenilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo o heterociclenilo del heteroarilheterociclenilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heteroarilazaheterociclenilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de

35 nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo del heteroarilheterociclenilo también puede

260
157

oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o heterociclilo del heteroarilheterociclilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heteroarilheterociclilo incluyen 7,8-dihidro[1,7]naftiridinilo, 1,2-
 5 dihidro[2,7]-naftiridinilo, 6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridilo, 1,2-dihidro-1,5-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,6-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,7-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,8-naftiridinilo y 1,2-dihidro-2,6-naftiridinilo.

"Heteroarilheterociclilo" significa un heteroarilo y heterociclilo condensados. Un heteroarilheterociclilo particular es aquel en el que su heteroarilo se compone de
 10 aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el heterociclilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heteroarilheterociclilo se une a través de cualquier átomo del heterociclilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo o heterociclilo del heteroarilheterociclilo condensado define que está
 15 presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heteroarilheterociclilo condensado puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo del heteroarilheterociclilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o
 20 heterociclilo del heteroarilheterociclilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heteroarilheterociclilo incluyen 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidrobenz[b][1,7]naftiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidrobenz[b][1,6]naftiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirido[3,4-b]indol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirido[4,3-b]indol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirolo[3,4-b]indol-2-ilo, 1H-2,3,4,5-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2-ilo, 1H-2,3,4,5-tetrahidroazepino[4,3-b]indol-3-ilo, 1H-2,3,4,5-tetrahidroazepino[4,5-b]indol-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro[1,7]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[2,7]naftiridinilo, 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridilo, 3,4-dihidro-2H-1-oxa[4,6]diazanaftalenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridilo, 6,7-
 25 dihidro[5,8]diazanaftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,5]-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,6]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,7]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,8]naftiridinilo y 1,2,3,4-tetrahidro[2,6]naftiridinilo.

"Heteroariloxi" significa heteroaril-O-. Los ejemplos de heteroariloxi incluyen piridiloxi.

15A
158

"Heterociclenilo" significa un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclicos o multicíclicos no aromáticos de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en el sistema de anillos es/son heteroelemento(s) diferentes de carbono, por ejemplo átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Preferiblemente, el sistema de anillos no aromáticos incluye de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos. Los tamaños de anillo más preferidos de los anillos del sistema de anillos incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo; y tales tamaños de anillo particulares se denominan también "inferiores". La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de heterociclenilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heterociclenilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de azaheterociclenilo monocíclico incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo y 2-pirazolinilo. Los ejemplos de oxaheterociclenilo incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo y fluorodihidrofuranilo. Un ejemplo de oxaheterociclenilo multicíclico es 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo. Los ejemplos de tiorheterociclenilo monocíclico incluyen dihidrotiofenilo y dihidrotiopiranilo.

"Heterociclenilarilo" significa un anillo y heterociclenilo condensados. Un heterociclenilarilo particular es aquel en el que su anillo es fenilo y el heterociclenilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heterociclenilarilo se une a través de cualquier átomo del anillo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heterociclenilo del heterociclenilarilo condensado define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heterociclenilarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heterociclenilo del heterociclenilarilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterociclenilarilo incluyen 3H-indolinilo, 1H-2-oxoquinolilo, 2H-1-oxoisoquinolilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 3,4-dihidroquinolinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo y 3,4-dihidroisoquinolinilo.

158
159

"Heterociclenilheteroarilo" significa un heteroarilo y heterociclenilo condensados. Un heterociclenilheteroarilo particular es aquel en el que su heteroarilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el heterociclenilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heterociclenilheteroarilo se une a través de cualquier átomo del heteroarilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo o heterociclenilo del heterociclenilheteroarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un azaheterociclenilheteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo del heterociclenilheteroarilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o heterociclenilo del heterociclenilheteroarilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterociclenilheteroarilo incluyen 7,8-dihidro[1,7]naftiridinilo, 1,2-dihidro[2,7]-naftiridinilo, 6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 1,2-dihidro-1,5-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,6-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,7-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,8-naftiridinilo y 1,2-dihidro-2,6-naftiridinilo.

"Heterociclilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos saturados no aromáticos de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos del sistema de anillos es/son heteroelemento(s) diferentes de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferiblemente, el sistema de anillos contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos. Los tamaños de anillo particulares de los anillos del sistema de anillos incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo; y tales tamaños de anillo particulares se denominan también "inferiores". La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de heterociclilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heterociclilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterociclilo monocíclico incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidrotiopirranilo.

160
160

"Heterociclilarilo" significa un arilo y heterociclilo condensados. Un heterociclilarilo particular es aquel en el que su arilo es fenilo y el heterociclilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heterociclilarilo se une a través de cualquier átomo del resto arilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heterociclilo del heterociclilarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heterociclilarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heterociclilo del heterociclilarilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterociclilarilo incluyen indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1H-2,3-dihidroisoindol-2-ilo y 2,3-dihidrobenz[f]isoindol-2-ilo y 1,2,3,4-tetrahidrobenz[g]isoquinolín-2-ilo.

"Heterociclilheteroarilo" significa un heteroarilo y heterociclilo condensados. Un heterociclilheteroarilo particular es aquel en el que su heteroarilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el heterociclilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heterociclilheteroarilo se une a través de cualquier átomo del heterociclilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo o heterociclilo del heterociclilheteroarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heterociclilheteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo del heterociclilheteroarilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o heterociclilo del heterociclilheteroarilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterociclilheteroarilo incluyen 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolín-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidrobenz[b][1,7]naftiridín-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidrobenz[b][1,6]naftiridín-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirido[3,4-b]indol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirido[4,3-b]indol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirolo[3,4-b]indol-2-ilo, 1H-2,3,4,5-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2-ilo, 1H-2,3,4,5-tetrahidroazepino[4,3-b]indol-3-ilo, 1H-2,3,4,5-tetrahidroazepino[4,5-b]indol-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro[1,7]naftiridilo, 1,2,3,4-tetrahidro[2,7]naftiridilo, 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridilo, 3,4-dihidro-2H-1-oxa[4,6]diazanaftalenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridilo, 6,7-

170
161

dihidro[5,8]diazanaftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,5]-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,6]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,7]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,8]naftiridinilo y 1,2,3,4-tetrahidro[2,6]naftiridinilo.

5 "Alcarilo multicíclico" significa un sistema de anillos multicíclicos que incluye al menos un anillo aromático condensado con al menos un anillo no aromático que puede estar saturado o insaturado, y también puede contener en el sistema de anillos uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de alcarilo multicíclico incluyen arilcicloalquenilo, arilcicloalquilo, arilheterociclenilo, arilheterociclilo, cicloalquenilarilo, cicloalquilarilo, cicloalquenilheteroarilo, 10 cicloalquilheteroarilo, heteroarilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilheterociclenilo, heteroarilheterociclilo, heterociclenilarilo, heterociclenilheteroarilo, heterociclilarilo y heterociclilheteroarilo. Los grupos alcarilos multicíclicos particulares son anillos bicíclicos que incluyen un anillo aromático condensado a un anillo no aromático y que pueden contener también en el sistema de 15 anillos uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre.

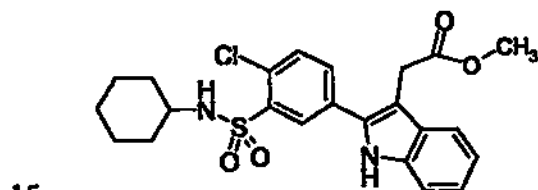
"Paciente" incluye los seres humanos y otros mamíferos.

"Profármacos farmacéuticamente aceptables" tal como se usa en este documento se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para el uso en 20 contacto con los tejidos de pacientes con toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para el uso deseado de los compuestos de la invención. El término "profármaco" significa un compuesto que se transforma *in vivo* para dar un compuesto de la fórmula (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del compuesto. La transformación 25 puede tener lugar por diferentes mecanismos, tales como a través de la hidrólisis en la sangre. Los compuestos que tienen grupos metabólicamente escindibles tienen la ventaja de que pueden presentar una mejor biodisponibilidad como resultado de una mejor solubilidad y/o velocidad de absorción otorgada por el compuesto de origen en virtud de la presencia del grupo metabólicamente escindible, y de este modo, tales 30 compuestos actúan como profármacos. Una discusión minuciosa se proporciona en Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology; K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, 309-396 (1985); Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen y H. Bandaged, ed., capítulo 5; "Design and Applications of Prodrugs" 113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews, H. 35 Bundgard, 8, 1-38, (1992); J. Pharm. Sci., 77, 285 (1988); Chem. Pharm. Bull., N.

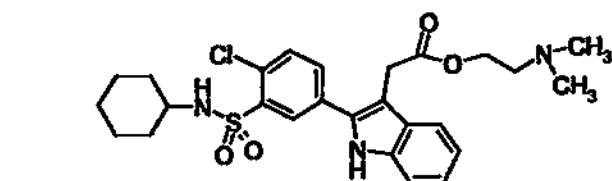
171
162

5 Nakeya et al, 32, 692 (1984); Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, 14 A.C.S. Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; J. Med. Chem., Vol. 47, No. 10, 1-12 (2004), que se incorporan en este documento como referencia.

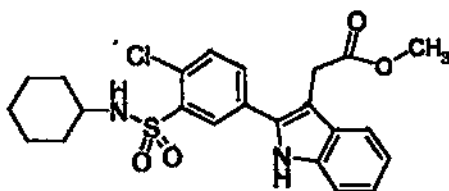
10 Un ejemplo de los profármacos de un compuesto de la presente invención es un profármaco de éster. "Profármaco de éster" significa un compuesto que se puede convertir *in vivo*, por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis), en un compuesto de la fórmula (XVI). Por ejemplo, un profármaco de éster de un compuesto de la fórmula (XVI) que contiene un grupo carboxi puede convertirse por hidrólisis *in vivo* en el correspondiente compuesto de la fórmula (XVI), tal como el profármaco de éster metílico, profármaco de éster etílico o profármaco de éster 2-dimetilaminoetilico. Son ejemplos de profármacos de éster:



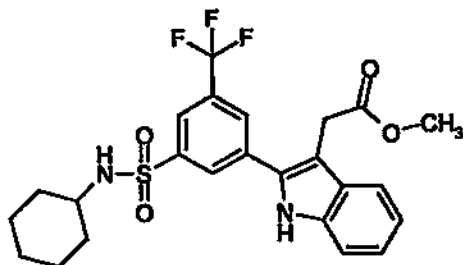
éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;



20 éster 2-dimetilaminoetilico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;



éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético; y

172
163

éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-5-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos y a las sales de adición de bases, no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de compuesto o compuestos según la presente invención eficaz que produce el efecto terapéutico deseado descrito en este documento, tal como un efecto de alivio de la alergia, o un efecto de alivio de la inflamación.

"Los grupos sustituyentes de anillo" incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, acilo, halo, nitro, ciano, hidroxil, alcoxi, alquenilo, alquinilo, haloalcoxi, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo, heteroarilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, heteroarilamino, carboxil, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aroilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, o alcarilo multicíclico.

"Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física incluye un enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando una o más de las moléculas de disolvente se incorporan en la red de cristal del sólido cristalino. "Solvato" incluye tanto los solvatos aislables como los que están en fase de disolución. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

Algunos de los compuestos de la presente invención son de carácter básico, y los compuestos de este tipo son útiles en forma de la base libre o en forma de una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las sales de adición de ácidos son una forma más conveniente para su utilización; y, en la práctica, el uso de la forma salina equivale, de forma inherente, al

V73
164

- uso de la forma de base libre. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar las sales de adición de ácidos incluyen, preferiblemente, aquellos que cuando se combinan con la base libre, producen sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos aniones no son tóxicos para el paciente en las dosis farmacéuticas de las sales, de forma que los efectos inhibidores beneficiosos inherentes a la base libre no se ven alterados por los efectos secundarios atribuibles a los aniones. A pesar de que se prefieren sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de carácter básico, todas las sales de adición de ácido son útiles como fuentes de la forma de base libre, incluso si la sal particular, *per se*, se desea sólo como un producto intermedio, tal como, por ejemplo, cuando la sal se forma sólo con fines de purificación y de identificación, o cuando se utiliza como producto intermedio para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable por procesos de intercambio de iones. En particular, las sales de adición de ácidos pueden prepararse haciendo reaccionar de forma separada el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de esta manera. Las sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención incluyen las derivadas de ácidos minerales y de ácidos orgánicos. Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen las sales hidrobromuro, hidrocianuro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, quínatos, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, sulfamates, malonatos, salicilatos, propionatos, metilen-bis- β -hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-*para*-toluoliltartratos, etansulfonatos, bencensulfonatos, ciclohexilsulfamatos y laurilsulfonato. Véase, por ejemplo S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977), que se incorpora en este documento como referencia.

Cuando el compuesto de la invención está sustituido con un resto ácido, pueden formarse sales de adición de bases y son simplemente una forma de uso más conveniente; y, en la práctica, el uso de la forma salina equivale, de forma inherente, al uso de la forma de ácido libre. Las bases que pueden usarse para preparar las sales de adición de bases incluyen, preferiblemente, las que producen, cuando se combinan con el ácido libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos cationes no son tóxicos para el paciente en las dosis farmacéuticas de las sales, de forma que los efectos inhibidores beneficiosos inherentes de la base libre no se ven alterados por los efectos secundarios atribuibles a los cationes. Las sales de adición de bases también pueden prepararse haciendo reaccionar de forma separada el compuesto

137
165

- purificado en su forma de ácido con una base inorgánica u orgánica adecuada derivada de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, y aislando la sal formada de esta manera. Las sales de adición de bases incluyen sales de metales y sales de aminas farmacéuticamente aceptables. Las sales de metales adecuadas incluyen las
- 5 sales de sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio y aluminio. Las sales particulares son las sales de sodio y potasio. Las sales de adición de bases inorgánicas adecuadas se preparan a partir de bases de metales que incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc y similares. Las sales de
- 10 adición de bases de aminas adecuadas se preparan a partir de aminas que tienen suficiente basicidad para formar una sal estable y preferiblemente incluyen las aminas que se usan frecuentemente en la química médica por su baja toxicidad y aceptabilidad para el uso médico. Amonio, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaina, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano,
- 15 hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina, y dicitclohexilamina.
- 20 Además de ser útiles por sí mismas como compuestos activos, las sales de los compuestos de la invención son útiles para los propósitos de purificación de los compuestos, por ejemplo por aprovechamiento de las diferencias de solubilidad entre las sales y los compuestos de origen, productos secundarios y/o materiales de partida por técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica.
- 25 Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar independientemente en la configuración R o S. Para los expertos en la técnica será evidente que ciertos compuestos de la invención también pueden mostrar isomería geométrica. Se entenderá que la presente invención incluye los isómeros geométricos y
- 30 estereoisómeros individuales y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, de los compuestos de fórmula (XVI) anteriores. Tales isómeros pueden separarse de sus mezclas, mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización, o se preparan de forma separada a partir de los isómeros apropiados de sus intermedios. Además, en las
- 35 situaciones en las que son posibles los tautómeros de los compuestos de la fórmula

128
166

(XVI), la presente invención pretende incluir todas las formas tautoméricas de los compuestos.

Realizaciones particulares de la invención

5

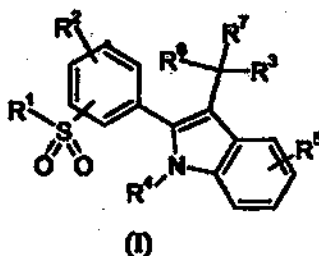
Una realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (XVI), en la que n es de 1 a 3, o 0 cuando R^2 es carboxi, ácido biotínico, o $-C(O)-NY^1Y^2$, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

10

Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (XVI), en la que n es 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

15

Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (XVI), en la que el compuesto es de la fórmula (I):



o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

20

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que:

R es R^1SO_2 , R^1SO , R^1S , $R^2-C(=O)-NH$ o R^2-SO_2-NH ;

R^1 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos,

25

arilo, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes de anillo, o

$-NRR^2$ cuando R es R^1SO_2 ;

R^2 es hidrógeno,

(78)
167

- arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo, o cicloalquilarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes de anillo, o alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos;
- 5 R^1 es hidrógeno, alquilo;
- R^2 es hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, o alcoxi;
- R^3 es acilo, ciano, carboxi, ácido bioisótero, $-C(O)-NY^1Y^2$, alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos, o
- 10 alcoxi, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos,
- Y^1 e Y^2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilamino, heteroarilsulfonilo, heteroarilamino, o
- 15 alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos;
- R^4 es hidrógeno, acilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, $-C(O)-NY^4Y^5$, $-C(O)-O-Y^6$, alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con carboxi, alcóxicarbonilo o acilo, o
- 20 alquilo (C_2-C_6), alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido con hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino;
- Y^4 e Y^5 son cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo;
- Y^6 es alquilo;
- 25 R^5 es hidrógeno, halo, carboxi, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi o haloalquiniloxi;
- R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo; y
- R^8 es alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos, o
- 30 arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo, cicloalquilarilo, heteroarilcicloalquilo, o cicloalquilheteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes de anillo;
- 35 con la condición de que cuando R^1 es amino, entonces R^4 es hidrógeno;

177
103

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la

5 que:

R es R^1SO_2 , $R^2-C(=O)-NH-$ o R^3-SO_2-NH- ;

R^1 es alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o $-NR^4R^5$;

R^2 es hidrógeno, cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo, cicloalquilarilo, heteroarilcicloalquilo, cicloalquilheteroarilo,

10 arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o haloalquilo, o

alquilo, que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en el que el cicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o haloalquilo;

15 R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcoxi;

R^5 es acilo, ciano, carboxi, ácido bloisótero, $-C(O)-NY^1Y^2$,

alquilo, que está opcionalmente sustituido con hidroxil, alcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino, o

20 alcoxi, que está opcionalmente sustituido con hidroxil, alcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino,

Y^1 e Y^2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, arilamino, heteroarilamino, o

alquilo, que está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxycarbonilo;

25 R^6 es hidrógeno, acilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, arilalquilo, $-C(O)-NY^4Y^5$, $-C(O)-O-Y^6$, alquilo, que está opcionalmente sustituido con carboxi, alcoxycarbonilo o acilo, o

30 alquilo (C_2-C_6), que está sustituido con hidroxil, alcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino;

Y^4 e Y^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

Y^6 es alquilo;

R^7 es hidrógeno, halo, carboxi, ciano, nitro, hidroxil, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

35 R^8 y R^9 son cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo; y

178
169

R^4 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilicicloalquilo, o cicloalquilario;
con la condición de que cuando R^1 es amino, entonces R^4 es hidrógeno;
o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco
farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o
5 solvato del profármaco.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la
que:

R es R^1SO_2 , $R^5-C(=O)-NH$ o R^5-SO_2-NH ;

R^1 es alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, o $-NRR''$;

10 R' es hidrógeno, cicloalquilo, heterociclilo, arilicicloalquilo, cicloalquilario,
arilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o haloalquilo, o
alquilo, que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo o arilo, en el
que el arilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o
haloalquilo;

15 R'' es hidrógeno o alquilo;

R^2 es hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcoxi;

R^3 es acilo, ciano, carboxi, ácido biolístico, $-C(O)-NY^1Y^2$,

alquilo, que está opcionalmente sustituido con hidroxil, alcoxi, amino,
alquilamino o dialquilamino, o

20 alcoxi, que está opcionalmente sustituido con hidroxil, alcoxi, amino, alquilamino
o dialquilamino,

Y^1 e Y^2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilsulfonilo,
arilsulfonilo, arilamino, o

alquilo, que está opcionalmente sustituido con carboxi o alcóxicarbonilo;

25 R^4 es hidrógeno, acilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, arilalquilo, $-C(O)-$
 NY^4Y^5 ,

$-C(O)-O-Y^6$,

alquilo, que está opcionalmente sustituido con carboxi, alcóxicarbonilo o acilo,
o

30 alquilo (C_2-C_6), que está sustituido con hidroxil, alcoxi, amino, alquilamino o
dialquilamino;

Y^4 e Y^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

Y^6 es alquilo;

35 R^5 es hidrógeno, halo, carboxi, ciano, nitró, hidroxil, alquilo, haloalquilo, alcoxi o
haloalcoxi;

179
170

R^6 y R^7 son cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo; y

R^8 es alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo, o cicloalquilarilo;

con la condición de que cuando R^1 es amino, entonces R^4 es hidrógeno;

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco
5 farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o
solvato del profármaco.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en
la que R es R^1SO_2 , o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su
profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable,
10 hidrato o solvato del profármaco.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en
la que R es R^1SO_2 , y R^1 es $-NR^2R^3$, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o
solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente
aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

15 Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la
que:

R es R^1SO_2 ;

R^1 es $-NR^2R^3$;

R^2 es cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo o cicloalquilarilo; y

20 R^3 es hidrógeno o alquilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco
farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o
solvato del profármaco.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la
25 que, R es R^1SO_2 , R^1 es $-NR^2R^3$, R^2 es cicloalquilo, y R^3 es hidrógeno o alquilo, o su sal
farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente
aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en
la que R es R^4-SO_2-NH- , o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su
30 profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable,
hidrato o solvato del profármaco.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en
la que R^2 es halo, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su
profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable,
35 hidrato o solvato del profármaco.

180
(71)

Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en la que R^2 es cloro, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 5 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que R^2 es alquilo, alcoxi o haloalquilo, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 10 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en la que R^2 es metilo, metoxi o $-CF_3$, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 15 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en la que R^3 es $-C(O)-NY^1Y^2$, carboxi, ácido bioisómero; o alquilo sustituido con hidroxilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 20 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en la que R^3 es $-COOH$, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 25 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en la que R^4 es hidrógeno, alquilo o arilalquilo, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en la que R^4 es hidrógeno, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 30 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en la que R^5 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo o haloalcoxi, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 35 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en la que R^6 y R^7 son ambos hidrógeno, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o

solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la

que:
R es R¹SO₂;

R¹ es -N(R²)₂;

R² es halo;

R² es -C(O)-N¹Y², carboxi, ácido biotélico; o alquilo sustituido con hidrox;

R¹ es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

R² es hidrógeno, alquilo, alcox, hidroxi, halo o haloalcox; y

R¹ y R² son ambos hidrógeno;

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

15 Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la

que:

R es R¹SO₂;

R¹ es -N(R²)₂;

R² es cicloalquilo, heterociclo, arilcicloalquilo, cicloalquilarilo, o

20 alquilo, que esta opcionalmente sustituido con cicloalquilo o arilo, en el

que el arilo esta opcionalmente sustituido con haloalquilo;

R² es hidrógeno o alquilo;

R² es halo;

R² es -C(O)-N¹Y², carboxi, ácido biotélico;

25 Y¹ y Y² son cada uno independientemente hidrógeno, alquilsulfonilo,

arilsulfonilo, o alquilo sustituido con carboxi o alcoxycarbonilo;

R¹ es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

R² es hidrógeno, alquilo, alcox, hidroxi, halo o haloalcox; y

R¹ y R² son ambos hidrógeno;

30 o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la

que:

35 R es R¹SO₂;

187
172

R¹ es piperidilo, o -N(R²)₂;

R² es hidrógeno, cicloheptano, cicloheptano-metileno, ciclohexano,

ciclohexano-etileno, ciclohexano-2,1-heptano, indanilo, fenilo,

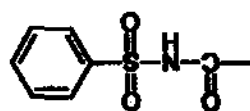
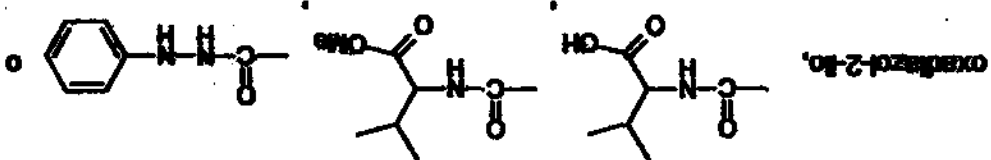
tetrahidropiridilo, ciclo[3.3.1.3.7]decano-metileno, metilo, isopropilo, isopentilo, n-

hexanilo, bencilo, o 4-trifluorometilbencilo;

R³ es hidrógeno o metilo;

R⁴ es cloro;

R⁵ es carbonil, -CH₂-OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-RO₂-CH₃, 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-



R⁶ es hidrógeno, metilo o bencilo;

R⁷ es hidrógeno, cloro, nitruilo, metilo, isopropilo, t-butilo, metilid o trifluorometilid; y

R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno;

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o

solvato del profármaco.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la

que:

R¹ es R¹SO₂;

R² es -N(R³)₂;

R³ es cicloheptano, cicloheptano-metileno, ciclohexano, ciclohexano-metileno,

ciclohexano-etileno, ciclohexano-2,1-heptano, indanilo, fenilo,

tetrahidropiridilo, ciclo[3.3.1.3.7]decano-metileno, isopropilo,

isopentilo, n-hexanilo, bencilo, o 4-trifluorometilbencilo;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es cloro;

5

10

15

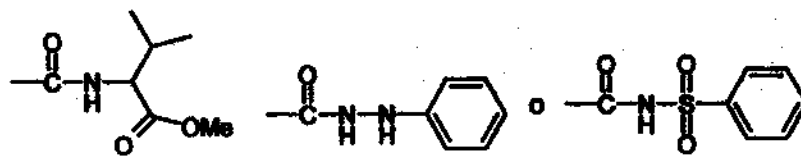
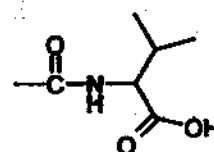
20

25

173

3
PH

R³ es carboxi, -C(O)-NH₂, 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo,

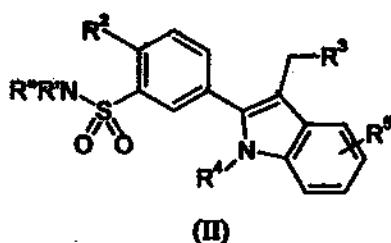


R⁴ es hidrógeno, metilo o bencilo;

- 5 R⁵ es hidrógeno, cloro, hidroxil, metilo, isopropilo, t-butilo, metoxi o trifluorometoxi; y R⁶ y R⁷ son ambos hidrógeno;

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 10 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en la que el compuesto es de la fórmula (II):



- 15 o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 20 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que R¹ es cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo o cicloalquilario, y R² es hidrógeno o alquilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 25 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que R¹ es cicloalquilo, y R² es hidrógeno o alquilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

184
175

Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que R^2 es halo, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 5 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que R^2 es cloro, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 10 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que R^2 es alquilo, alcoxi o haloalquilo, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 15 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que R^2 es metilo, metoxi o $-CF_3$, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 20 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que R^3 es $-C(O)-NY^1Y^2$, carboxi, ácido biséstero; o alquilo sustituido con hidroxilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 25 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que R^3 es $-COOH$, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que R^4 es hidrógeno, alquilo o arilalquilo, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 30 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que R^4 es hidrógeno, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 35 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que R^5 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo o haloalcoxi, o su sal

185
176

farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que:

- 5 R¹ es cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo, cicloalquilarilo, o alquilo, opcionalmente sustituido con cicloalquilo o arilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con haloalquilo;

R² es hidrógeno o alquilo;

R³ es halo;

- 10 R⁴ es -C(O)-NY¹Y², carboxi, ácido bioisómero; o alquilo sustituido con hidroxil;

R⁵ es hidrógeno, alquilo o arilalquilo; y

R⁶ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxil, halo o haloalcoxi,

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o

- 15 solvato del profármaco.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que:

R¹ es cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo o cicloalquilarilo, o alquilo o alquilo sustituido con cicloalquilo;

- 20 R² es hidrógeno o alquilo;

R³ es halo;

R⁴ es -C(O)-NY¹Y², carboxil, o ácido bioisómero;

Y¹ y Y² son cada uno independientemente hidrógeno, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, o alquilo sustituido con carboxil o alcóxicarbonilo;

- 25 R⁵ es hidrógeno, alquilo o arilalquilo; y

R⁶ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxil, halo o haloalcoxi,

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

- 30 Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que:

R¹ es hidrógeno, cicloheptano, cicloheptano-metileno, ciclohexano, ciclohexano-metileno, ciclohexano-etileno, ciclopentano, biciclo[2.2.1]heptano, indanilo, fenilo, tetrahidropirranilo, triciclo[3.3.1.1³.7]decano-metileno, metilo, isopropilo, isopentilo, n-hexanilo, bencilo o 4-trifluorometilbencilo;

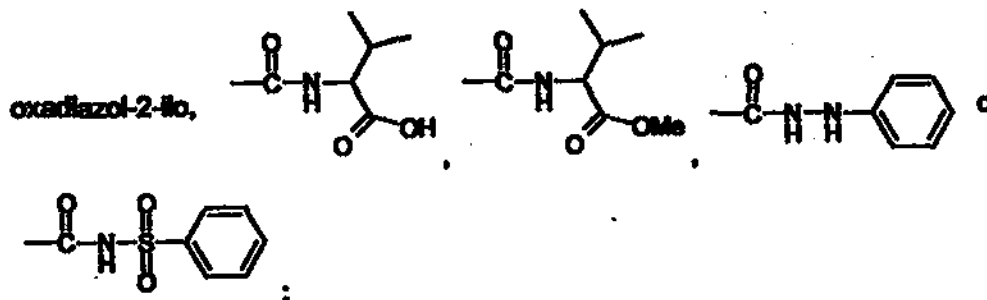
- 35

127

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es cloro;

R³ es carboxi, -CH₂-OH, -C(O)-NH₂, -C(=O)-NH-SO₂-CH₃, 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-



R⁴ es hidrógeno, metilo o bencilo; y

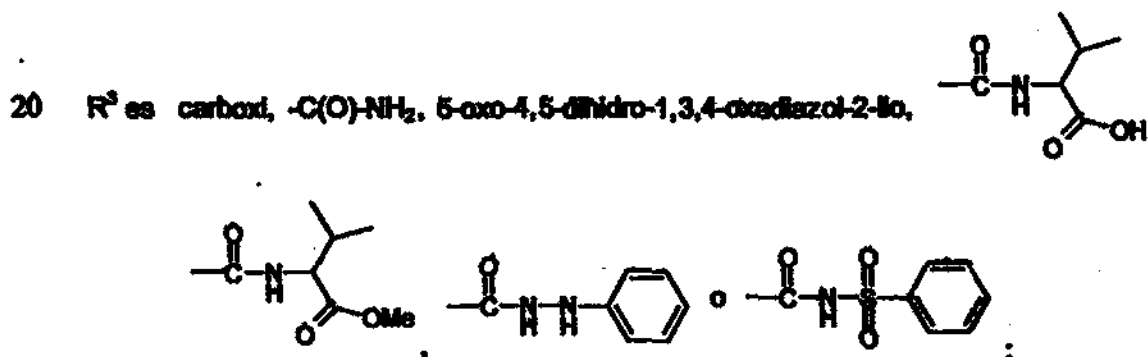
10 R⁵ es hidrógeno, cloro, hidroxilo, metilo, isopropilo, t-butilo, metoxi o trifluorometoxi, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II) en la que:

15 R⁶ es cicloheptano, cicloheptano-metileno, ciclohexano, ciclohexano-metileno, ciclohexano-etileno, ciclopentano, biciclo[2.2.1]heptano, indanilo, tetrahidropirranilo, triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-metileno, isopropilo, isopentilo, n-hexanilo, bencilo o 4-trifluorometilbencilo;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

R⁸ es cloro;



R⁴ es hidrógeno, metilo o bencilo; y

R⁵ es hidrógeno, cloro, hidroxilo, metilo, isopropilo, t-butilo, metoxi o trifluorometoxi,

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (XVI)

o su profármaco de éster farmacéuticamente aceptable, que es

ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexil)sulfamoyl]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(a);
 ácido [2-(3-bencil)sulfamoyl-4-clorofenil]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(w);
 ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexil)sulfamoyl]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(v);
 ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexil)sulfamoyl]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(x);

1(b);
 ácido [2-(4-cloro-3-hexil)sulfamoyl]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(c);

10 ácido [2-(4-cloro-3-indan-2-il)sulfamoyl]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(d);
 ácido [2-(4-cloro-3-ciclopentil)sulfamoyl]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(e);

ácido [2-(4-cloro-3-(2,2-dimetilpropil)sulfamoyl)-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(f);
 ácido [2-(4-cloro-3-isopropil)sulfamoyl]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(g);

15 ácido [2-(4-cloro-3-fenil)sulfamoyl]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(h);
 ácido [2-(4-cloro-3-(2-ciclohexil)sulfamoyl)-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(i);

ácido [2-(4-cloro-3-(1-etilpropil)sulfamoyl)-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(k);
 ácido [2-(4-cloro-3-(cicloheptil)sulfamoyl)-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(l);

ácido [2-(4-cloro-3-[[[ciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-il]metil]sulfamoyl)-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(m);

20 [1]acético, Ejemplo 1(n);
 ácido [2-(4-cloro-3-cicloheptil)sulfamoyl]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(n);

ácido [2-(4-cloro-3-(tetrahidro-piran-4-il)sulfamoyl)-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(o);
 ácido [2-(4-cloro-3-(piperidin-1-sulfonil)-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(p);

25 ácido [2-(4-cloro-3-metilsulfamoyl)-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(q);
 ácido [2-(4-cloro-3-sulfamoyl)-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(r);

ácido [5-terc-butil-2-(4-cloro-3-ciclohexil)sulfamoyl]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(s);
 ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexil)sulfamoyl]-5-metil-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(t);

30 ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexil)sulfamoyl]-5-isopropil-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(u);
 ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexil)sulfamoyl]-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(v);

35 ácido [2-(3-bencil)sulfamoyl-4-clorofenil]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(w);
 ácido [2-(4-cloro-3-(ciclohexil)metilsulfamoyl)-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(x);

178

- ácido [2-[4-cloro-3-(4-trifluorometilbencil)sulfamoyl]fenil]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 1(y);
- ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl)-1-metil-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 2(a);
- ácido [1-bencil-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl)fenil]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 2(b);
- ácido [2-(4-cloro-3-(piperidin-1-sulfonyl)fenil)-1-metil-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 2(c);
- ácido (S)-2-[2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl)fenil]-1H-indol-3-il]acetilamino)-3-metilbutilico, Ejemplo 3(a);
- ácido (S)-2-[2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl)fenil]-1H-indol-3-il]acetilamino)-3-metilbutilico, Ejemplo 3(b);
- éster 2-dimetilaminocetico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl)fenil]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 4;
- 2-cloro-N-ciclohexil-5-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1H-indol-2-il]-bencensulfonamida, Ejemplo 5;
- 5-[3-(2-bencensulfonilamino-2-oxoetil)-1H-indol-2-il]-2-cloro-N-ciclohexil-bencensulfonamida, Ejemplo 6;
- 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl)fenil]-1H-indol-3-il]acetamida, Ejemplo 7(a);
- 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl)fenil]-1-metil-1H-indol-3-il]acetamida, Ejemplo 7(b);
- éster metilico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl)fenil]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 8;
- 2-cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-hidroxetil)-1-metil-1H-indol-2-il]bencensulfonamida, Ejemplo 9;
- ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl)-5-metoxi-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 10(a);
- ácido [5-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl)fenil]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 10(b);
- ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl)-5-hidroxil-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 10(c);
- ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl)fenil]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 10(d);
- ácido [2-[3-(ciclohexilmetilsulfamoyl)fenil]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 10(e);
- ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoyl)fenil]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 10(f);
- ácido 2-[2-(3-ciclohexilsulfamoyl)fenil]-1H-indol-3-il]propionico, Ejemplo 10(g);
- ácido [2-(4-ciclohexilsulfamoyl)fenil]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 10(h);
- ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoyl)-4-metoxifenil]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 10(i);
- ácido [2-(3-cloro-4-ciclohexilsulfamoyl)fenil]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 10(j);
- ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoyl)-4-metifenil]-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 10(k);

139

58

189
180

éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-5-trifluorometilfenil)-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 11;

ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-5-trifluorometilfenil)-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 12;

ácido [2-(3-bencensulfonilamino-4-clorofenil)-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 13;

5 ácido [2-(4-cloro-3-(ciclohexancarbonilamino)fenil)-1H-indol-3-il]acético, Ejemplo 14,

ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-5-trifluorometilfenil)-1H-indol-3-carboxílico, Ejemplo 15; o

ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-5-trifluorometilfenil)-1H-indol-6-carboxílico, Ejemplo 16;

o su profármaco de éster farmacéuticamente aceptable.

10 Se debe entender que esta invención cubre todas las combinaciones apropiadas de las realizaciones particulares indicadas en este documento.

Los compuestos de la presente invención y los intermedios y materiales de partida usados en su preparación se nombran según las normas de nomenclatura de la IUPAC, en las que los grupos característicos tienen prioridad decreciente de mención según el grupo principal que se indica a continuación: ácidos, ésteres, 15 amidas, etc. Sin embargo, se entiende que, para un compuesto particular indicado tanto por una fórmula estructural como por un nombre de la nomenclatura, si la fórmula estructural y el nombre de la nomenclatura no son coherentes entre sí, la fórmula estructural tiene preferencia sobre el nombre de la nomenclatura.

20 Los compuestos de la invención muestran actividad antagonista del receptor de prostaglandina D2 y son útiles como agentes de actuación farmacológica. Por consiguiente, se incorporan en composiciones farmacéuticas y se usan para el tratamiento de pacientes que padecen ciertos trastornos médicos.

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención son antagonistas del receptor de la prostaglandina D2 según ensayos descritos en la bibliografía y 25 descritos en la sección de ensayos farmacológicos presentada más adelante, y se cree que los resultados de estos ensayos se correlacionan con la actividad farmacológica en los seres humanos y otros mamíferos. Por tanto, en otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención y composiciones que contienen compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de un paciente 30 que padece o está sometido a trastornos que pueden mejorar por medio de la administración de un antagonista de PGD2. Por tanto, por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos mediados por PGD2 incluyendo, pero sin limitación, enfermedad alérgica (tal como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y 35 alergia alimentaria), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por activación de

190
181

mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eccema, enfermedades acompañadas por picor (tales como dermatitis atópica y urticaria), enfermedades (tales como cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección y trastornos del sueño) que se generan de forma secundaria como resultado del comportamiento que acompaña al picor (tales como escarificaciones y contusiones), inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión por reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuresía, colitis ulcerosa y similares.

Los compuestos de la presente invención además son útiles en tratamientos que implican una terapia de combinación con:

- (i) antihistamínicos, tales como fexofenadina, loratadina y cetirizina, para el tratamiento de la rinitis alérgica;
- (ii) antagonistas de leucotrienos, tales como montelukast y zafirlukast, para el tratamiento de la rinitis alérgica, COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc. (véanse específicamente las reivindicaciones del documento WO 01/78697 A2);
- (iii) agonistas beta, tales como albuterol, salbuterol y terbutalina, para el tratamiento del asma, COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc;
- (iv) antihistamínicos, tales como fexofenadina, loratadina y cetirizina, para el tratamiento del asma, COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc;
- (v) Inhibidores de PDE4 (fosfodiesterasa 4), tales como roflumilast y cilomilast, para el tratamiento del asma, COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc.; o
- (vi) con antagonistas de TP (receptor del tromboxano A2) o CrTh2 (molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en células Th2), tales como Ramatrobran (BAY-u3405), para el tratamiento de COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc.

Una realización especial de los métodos terapéuticos de la presente invención es el tratamiento de la rinitis alérgica.

Otra realización especial de los métodos terapéuticos de la presente invención es el tratamiento del asma bronquial.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para el tratamiento de un paciente humano o animal que padece o está sometido a trastornos que pueden mejorar por medio de la administración de un antagonista del receptor de la prostaglandina D2, por ejemplo, los trastornos descritos anteriormente en este documento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o de una composición que contiene un compuesto de la invención. "Cantidad eficaz" pretende describir una cantidad del compuesto de la

182

presente invención eficaz como antagonista del receptor de la prostaglandina D2 y que produce, de esta manera, el efecto terapéutico deseado.

Las referencias en este documento a un tratamiento deben entenderse que incluyen una terapia profiláctica, así como el tratamiento de trastornos establecidos.

- 5 La presente invención también incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 En la práctica, el compuesto de la presente invención puede administrarse en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable a seres humanos y otros animales mediante administración tópica o sistémica, incluyendo la administración oral, mediante inhalación, rectal, nasal, bucal, sublingual, vaginal, colónica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), intracisternal e intraperitoneal. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, según el trastorno del receptor.

- 15 "Formas de dosificación farmacéuticamente aceptables" se refiere a formas de dosificación del compuesto de la invención e incluye, por ejemplo, comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas, incluyendo suspensiones, pulverizaciones, inhalantes, comprimidos, comprimidos para chupar, emulsiones, disoluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para
20 inyecciones, incluyendo las preparaciones de liposomas. Las técnicas y formulaciones pueden encontrarse, en general, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

- 25 Un aspecto particular de la invención proporciona un compuesto según la presente invención que se va a administrar en forma de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención comprenden compuestos de la presente invención y vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 30 Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen al menos un componente seleccionado del grupo que comprende soportes, diluyentes, revestimientos, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservantes, cargas, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes para estabilizar la emulsión, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de perfume, agentes colorantes, agentes antibacterianos, agentes
35 antifúngicos, otros agentes terapéuticos, agentes lubricantes, agentes para retrasar o

192
183

estimular la adsorción y agentes de distribución, dependiendo de la naturaleza de la vía de administración y las formas de dosificación.

- Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias.

Los ejemplos de agentes antibacterianos y antifúngicos para la prevención de la acción de microorganismos incluyen parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares.

- Los ejemplos de agentes isotónicos incluyen azúcares, cloruro de sodio, y similares.

Los ejemplos de agentes que retrasan la adsorción para prolongar la absorción incluyen monoestearato de aluminio y gelatina.

- Los ejemplos de agentes que estimulan la adsorción para mejorar la absorción incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

- Los ejemplos de diluyentes, disolventes, vehículos, agentes solubilizantes, emulsionantes y estabilizantes de la emulsión incluyen agua, cloroformo, sacarosa, etanol, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, benzoato de bencilo, polioles, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, dimetilformamida, Tween® 60, Span® 60, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio, ésteres de ácido graso de sorbitán, aceites vegetales (tales como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahueta, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo y similares, o mezclas adecuadas de estas sustancias.

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar de la leche, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de dicalcio.

Los ejemplos de agentes disgregantes incluyen almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos.

- Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

- La elección del vehículo farmacéutico aceptable generalmente se determina según las propiedades químicas del compuesto activo tales como solubilidad, la vía particular de administración y las disposiciones a tener en cuenta en la práctica farmacéutica.

193
134

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como una forma de dosificación sólida, tal como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen, cada uno, una cantidad predeterminada del ingrediente activo, o como un polvo o granulado; como una forma de dosificación líquida tal como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso, o como una emulsión líquida de agua en aceite o de aceite en agua. El ingrediente activo también puede presentarse como una inyección a embolada, electuario o pasta.

"Forma de dosificación sólida" significa que la forma de dosificación del compuesto de la invención está en forma sólida, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, grageas o gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto de la invención se mezcla con al menos un excipiente (o vehículo) inerte habitual tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, o (a) cargas o diluyentes, tales como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) ligantes, tales como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, (c) humectantes, tales como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes tales como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato de sodio, (e) agentes para retrasar la disolución, tales como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción, tales como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, tales como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) adsorbentes, tales como por ejemplo, caolín y bentonita, (i) lubricantes, tales como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, (j) agentes opacificantes, (k) agentes tamponantes y agentes que liberan el compuesto o compuestos de la invención en una cierta parte del tracto intestinal de una manera retrasada.

Un comprimido puede prepararse por compresión o por moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos de compresión pueden prepararse por compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en forma fluida tal como en forma de polvo o de gránulos, opcionalmente mezclado con un agente ligante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o de dispersión. Pueden usarse excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de dicalcio y agentes disgregantes tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. Los comprimidos se pueden obtener

194
195

moldeando en una máquina adecuada una mezcla de los compuestos en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden ser revestidos o ranurados, y pueden ser formulados de tal modo que proporcionan una liberación lenta o controlada del ingrediente activo presente en su interior.

- 5 Las composiciones sólidas también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

- Si se desea y para conseguir una distribución más eficaz, los compuestos pueden microencapsularse o asociarse a sistemas de liberación lenta o de liberación dirigida tales como matrices poliméricas biocompatibles y biodegradables (por ejemplo, poli(d,l-lactida co-glicolida)), liposomas y microesferas, e inyectarse por vía subcutánea o intramuscular por una técnica denominada depósito subcutáneo o intramuscular para proporcionar la liberación lenta continua del compuesto o compuestos durante un período de 2 semanas o más. Los compuestos pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por medio de la incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.
- 10
- 15

- "Forma de dosificación líquida" significa que la dosis de compuesto activo a administrar al paciente está en forma líquida, por ejemplo, emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes.
- 20

- 25 Cuando se usan suspensiones acuosas, éstas pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión.

- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica se refieren a formulaciones que están en una forma adecuada para ser administradas a un paciente por vía tópica. La formulación puede presentarse como una pomada tópica, ungüento, polvos, pulverizaciones e inhalantes, geles (basados en agua o en alcohol), cremas, como se conoce generalmente en la técnica, o incorporarse en una base matriz para aplicarse en un parche, que permitiría la liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica. Cuando se formulan en un ungüento, los ingredientes activos pueden emplearse con una base parafínica o con una base de ungüento miscible con agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden
- 30
- 35

195
186

formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen las gotas oftálmicas en las que el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen comprimidos para chupar que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

La fase oleosa de la composición farmacéutica en emulsión puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido también como emulgente), de forma deseable comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o con un aceite, o con ambos grasa y aceite. En una realización particular, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. Conjuntamente, el(los) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen la cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la base de ungüento emulsionante que constituye la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihidroxílico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butan-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas, de forma deseable, pueden incluir un compuesto que mejora la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas.

La elección de aceites o grasas adecuadas para una composición se basa en la obtención de las propiedades deseadas. De esta manera, una crema preferiblemente debe ser un producto no grasiento, que no manche y que sea lavable con una consistencia adecuada para evitar las fugas desde los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como miristato de diisopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP. Éstos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden

196
187

usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal o vaginal significa formulaciones que están en una forma adecuada para administrarse por vía rectal o vaginal a un paciente y que contienen al menos un compuesto de la invención. Los supositorios son una forma particular para tales formulaciones que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios, que son sólidos a las temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

Las composiciones farmacéuticas administradas por inyección pueden administrarse por inyección transmuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Las composiciones de la presente invención se formulan en disoluciones líquidas, en particular en tampones fisiológicamente compatibles tales como disolución de Hank o disolución de Ringer. Además, las composiciones pueden formularse en forma sólida y redisolverse o suspenderse inmediatamente antes del uso. También se incluyen formas liofilizadas. Las formulaciones son estériles e incluyen emulsiones, suspensiones, o disoluciones para inyección acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y agentes espesantes y antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que las formulaciones sean isotónicas y tengan un pH ajustado de forma conveniente, con la sangre del receptor deseado.

Composición farmacéutica de la presente invención adecuada para la administración nasal o por inhalación significa composiciones que están en una forma adecuada para administrarse por vía nasal o por inhalación a un paciente. La composición puede contener un vehículo, en forma de polvo, que tenga un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partículas en un intervalo comprendido entre 20 y 500 micrómetros en incrementos de 5 micrómetros tales como 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.). Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración, por ejemplo, como una pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen disoluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las composiciones adecuadas para la administración en aerosol pueden prepararse según métodos convencionales, y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos. Los inhaladores con medidor de dosis son útiles para administrar las composiciones según la invención para una terapia de inhalación.

187
188

Los niveles de dosificación reales del(los) ingrediente(s) activo(s) en las composiciones de la invención pueden variarse para obtener una cantidad de ingrediente(s) activo(s) que sea(n) eficaz(es) para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición concreta y un método de administración al paciente. Un nivel de dosificación seleccionado para cualquier paciente concreto, por tanto, depende de una diversidad de factores, incluyendo el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración deseada del tratamiento, la etiología y gravedad de la enfermedad, el estado, peso, sexo, dieta y edad del paciente, el tipo y potencia de cada ingrediente activo, las velocidades de absorción, metabolismo y/o excreción y otros factores.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas puede estar en cantidades, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y preferiblemente de 0,01 a 10 mg/kg/día. Por ejemplo, en un adulto, las dosis son generalmente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día mediante inhalación, desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, preferiblemente de 0,1 a 70, más especialmente 0,5 a 10, mg/kg de peso corporal por día mediante administración oral, y desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50, preferiblemente de 0,01 a 10, mg/kg de peso corporal por día mediante administración intravenosa. El porcentaje de ingrediente activo en una composición puede variarse, aunque debería constituir una proporción tal que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener tales cantidades o tales submúltiplos de las mismas como puedan usarse para constituir la dosis diaria. Evidentemente, varias formas de dosificación unitaria pueden administrarse aproximadamente al mismo tiempo. Una dosificación puede administrarse con tanta frecuencia como sea necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder con rapidez a una dosis mayor o menor y pueden encontrar adecuada una dosis de mantenimiento mucho más débil. Para otros pacientes, puede ser necesario proporcionar tratamientos a largo plazo en la proporción de 1 a 4 dosis al día, según los requisitos fisiológicos de cada paciente en particular. Se entiende que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis diarias.

Las formulaciones pueden prepararse en forma de dosificación unitaria mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia. Estos métodos

18
189

incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación, de manera uniforme e íntima, el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si resulta necesario, moldear el producto.

Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados con tapones elastoméricos, y pueden conservarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

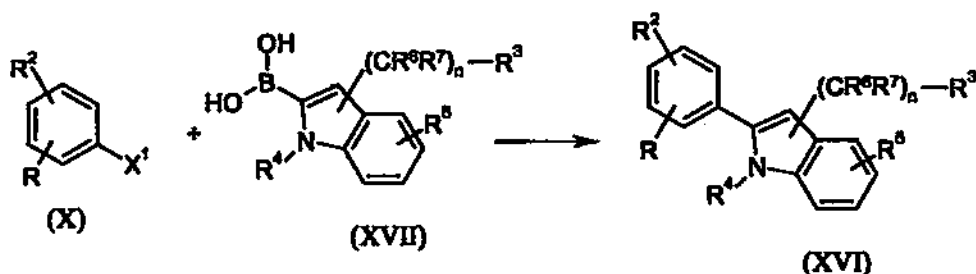
Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, y esto significa los métodos utilizados hasta la fecha o descritos en la bibliografía, por ejemplo, los descritos por R.C. Larock en *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

En las reacciones descritas más adelante puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxil, amino, imino, tio o carboxil, que se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden usarse según la práctica convencional, véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999. Los grupos protectores de amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que pueden separarse por hidrólisis o hidrogenólisis según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo [$-C(=O)CF_3$] que puede separarse por hidrólisis catalizada con una base, o una resina de fase sólida unida a un grupo bencilo, tal como una resina de Merrifield enlazada a un grupo 2,6-dimetoxibencilo (enlazador Ellman) o un 2,6-dimetoxi-4-[2-(poliestirilmetoxi)etoxi]bencilo, que puede separarse por hidrólisis catalizada con ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

Un compuesto de fórmula (XVI), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n son como se definió en este documento, pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki de un correspondiente compuesto de fórmula (X), en la que

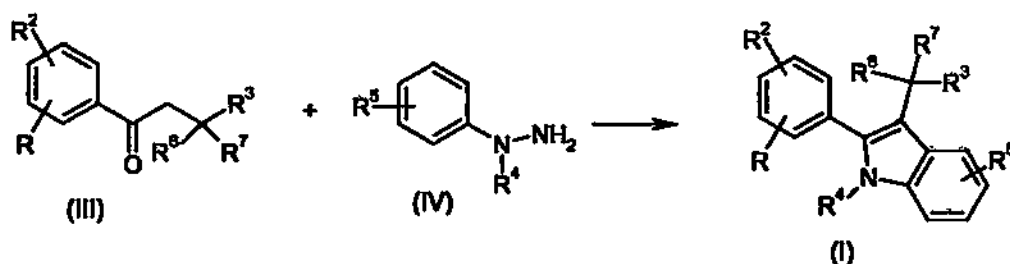
199
190

X¹ es bromo o cloro, en particular bromo, con un correspondiente ácido borónico de fórmula (XVII), para proporcionar un correspondiente compuesto de fórmula (XVI).



5 La reacción de acoplamiento de Suzuki se puede llevar a cabo de forma conveniente por ejemplo en presencia de PdCl₂(dppf)₂, y CsF, en un disolvente inerte, tal como una mezcla de dioxano y agua (10:1), a una temperatura de aproximadamente 80°C.

10 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen aquí, se puede preparar por la reacción de indol de Fischer de un compuesto correspondiente de la fórmula (III) acoplado con un compuesto correspondiente de la fórmula (IV):



15 La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo de forma conveniente, por ejemplo en presencia de ácido p-toluensulfónico y cloruro de cinc, en un disolvente inerte, tal como ácido acético glacial, en un horno de microondas de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 180 °C. La reacción de acoplamiento puede también llevarse a cabo de forma conveniente, por ejemplo en presencia de hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, en un disolvente inerte, tal como agua y ácido acético glacial, a una temperatura de aproximadamente 100 °C. La reacción de acoplamiento puede también llevarse a cabo de forma conveniente, por ejemplo tratando el compuesto de la fórmula (III) con resina HMBA-AM de Nova Biochem en presencia de N-hidroxibenzotriazol monohidratado, 1,3-diisopropilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente inerte, tal como DCM y DMF, a

20

25

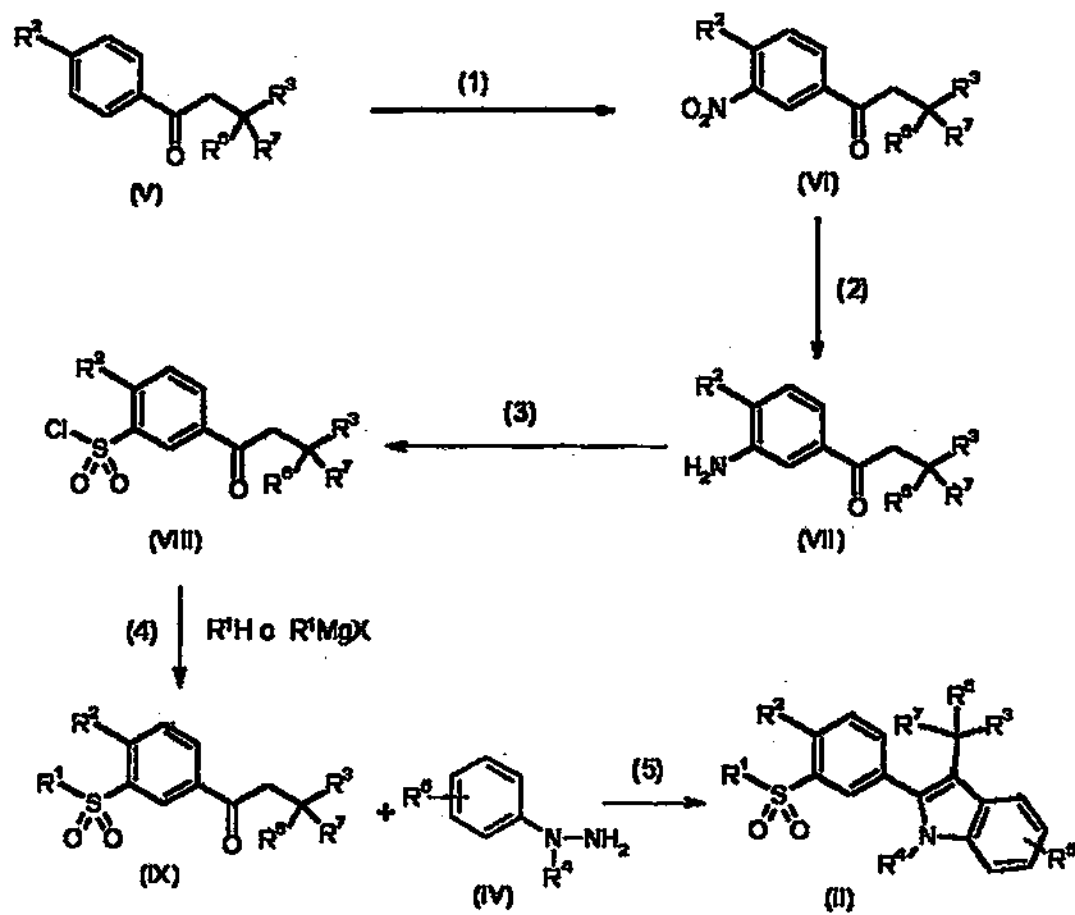
205
101

aproximadamente temperatura ambiente, seguido por tratar la resina HMBA-AM cargada con el compuesto de la fórmula (IV) en presencia de cloruro de cinc, en un disolvente inerte, tal como ácido acético glacial, a una temperatura de aproximadamente 80 °C.

- 5 Un compuesto de la fórmula (II), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen aquí, se puede preparar como se muestra en el esquema I, mediante (1) hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (V) con ácido nítrico para proporcionar un compuesto correspondiente de la fórmula (VI), (2) reducir el compuesto de la fórmula (VI) para proporcionar un compuesto correspondiente de la fórmula (VII), (3) convertir el compuesto de la fórmula (VII) en un compuesto correspondiente de la fórmula (VIII) por la reacción de Meerwein, (4) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) con R^1H (en la que R^1 es $-N(R^1)R^1$) o R^1MgX (en la que R^1 es alquilo, arilo o arilalquilo, y X es halo, particularmente cloro o bromo) para proporcionar un compuesto correspondiente de la fórmula (IX), y (5) acoplar el
- 10 compuesto de la fórmula (IX) con un compuesto correspondiente de la fórmula (IV).
- 15

201
192

Esquema I:



La primera etapa de la reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente por ejemplo a una temperatura de aproximadamente -7°C a 0°C . La segunda etapa de la reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente por ejemplo en presencia de bisulfito de sodio y ácido clorhídrico, en un disolvente inerte, tal como agua, a una temperatura de aproximadamente 100°C - 105°C . La tercera etapa de la reacción se lleva a cabo de forma conveniente por ejemplo haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto de la fórmula (IX) con nitrato de sodio o nitrato de potasio en presencia de hidrocianuro en un disolvente inerte, tal como THF o DMF, a una temperatura de aproximadamente -10°C - 0°C , y añadiendo después cloruro de cobre(II) y ácido acético glacial saturado con dióxido de azufre a la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a la temperatura ambiente. La cuarta etapa de la reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente por ejemplo en un disolvente inerte, tal como THF y éter (cuando se usa R^1MgX), o MeOH y DCM (cuando se usa

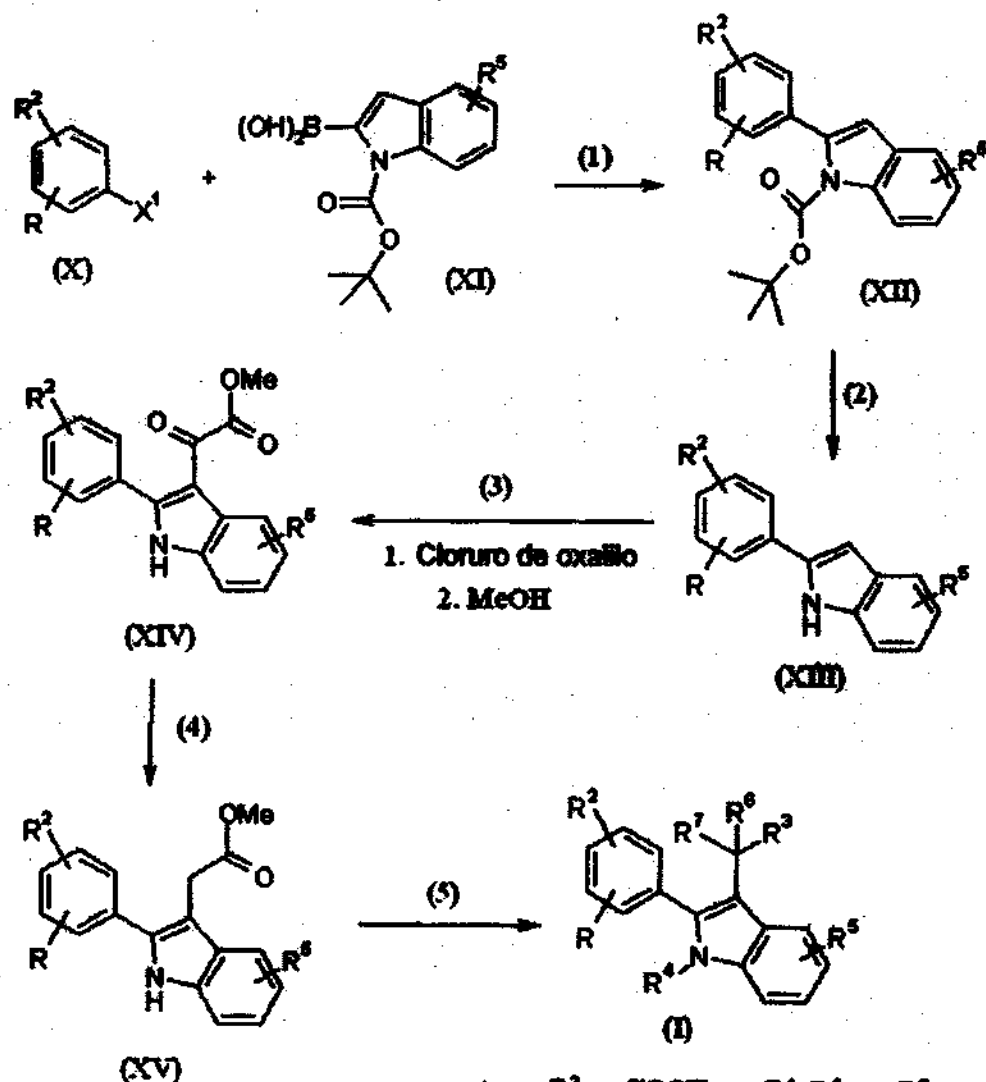
202
193

R¹H), a una temperatura de aproximadamente 0 °C a la temperatura ambiente. La quinta etapa de la reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente en condiciones como las descritas anteriormente para preparar un compuesto de la fórmula (I).

- 5 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R, R² y R⁵ son como se definen aquí, R³ es carboxi, y R⁴, R⁶ y R⁷ son todos hidrógeno, se puede preparar como se muestra en el esquema II, mediante (1) una reacción de acoplamiento de Suzuki de un compuesto correspondiente de la fórmula (X), en la que X¹ es bromo o cloro, en particular bromo, con un correspondiente ácido borónico de la fórmula (XI) para
- 10 proporcionar un compuesto correspondiente de la fórmula (XII), (2) desproteger el compuesto de la fórmula (XII) para proporcionar un correspondiente compuesto de la fórmula (XIII), (3) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIII), en primer lugar con cloruro de oxalilo, después con MeOH para proporcionar un compuesto correspondiente de la fórmula (XIV), (4) reducir el compuesto de la fórmula (XIV) para
- 15 proporcionar un compuesto correspondiente de la fórmula (XV), y (5) hidrolizar el compuesto de la fórmula (XV) para proporcionar un compuesto de la fórmula (I) en la que R³ es -COOH.

✓ 103
194

Esquema II



- La primera etapa, una reacción de acoplamiento de Suzuki, se puede llevar a cabo de forma conveniente por ejemplo en presencia de PdCl₂(dppf)₂ y CsF, en un disolvente inerte, tal como una mezcla de dioxano y agua (10:1), a una temperatura de aproximadamente 80 °C. La segunda etapa de desprotección se puede llevar a cabo de forma conveniente por ejemplo tratando el compuesto de la fórmula (XII) con TFA, en un disolvente inerte, tal como DCM, a temperatura ambiente. La tercera etapa de reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente por ejemplo, en un disolvente inerte, tal como DCM, a temperatura ambiente. La cuarta etapa de reducción se puede llevar a cabo de forma conveniente por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (XIV) con trietilsilano en TFA. La quinta etapa de ciclización se puede llevar a

284
195

cabo de forma conveniente por ejemplo, por hidrólisis alcalina utilizando una base, tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, o un carbonato de un metal alcalino, por ejemplo, carbonato de potasio, en presencia de una mezcla disolvente acuosa/orgánica, usando disolventes orgánicos tales como dioxano, THF o MeOH, a una temperatura desde aproximadamente ambiente hasta aproximadamente de reflujo. La hidrólisis de los ésteres también puede realizarse por hidrólisis ácida usando un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, en presencia de una mezcla disolvente acuosa/orgánica inerte, usando disolventes orgánicos tales como dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura desde aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente 80 °C.

Los compuestos de la invención también pueden prepararse por interconversión de otros compuestos de la invención.

De este modo, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) en la que R^3 es $-C(O)-NY^1Y^2$ se pueden preparar acoplando los compuestos de la fórmula (I), en los que R^3 es carboxi, con una amina de la fórmula NHY^1Y^2 , para dar un enlace de amida usando procedimientos convencionales de acoplamiento de péptidos. Los ejemplos incluyen (i) acoplamiento en presencia de HBTU y DIEA en DCM a temperatura ambiente.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, un profármaco de éster de los compuestos de fórmula (XVI) se puede preparar acoplando los compuestos de la fórmula (XVI), en la que R^3 es carboxi, con un alcohol de la fórmula Y^3OH (en la que Y^3 es alquilo o alquilo sustituido con amino, alquilamino o dialquilamino), para dar un enlace éster usando procedimientos de acoplamiento convencionales. Los ejemplos incluyen (i) acoplamiento en presencia de HBTU, y opcionalmente en presencia de DIEA, en DCM a temperatura ambiente.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de la fórmula (XVI) en la que R^3 es $-CH_2OH$ se pueden preparar mediante la reducción de los compuestos correspondientes de la fórmula (XVI) en la que R^3 es carboxi. La reducción se puede llevar a cabo de forma conveniente mediante la reacción con hidruro de litio y aluminio, en un disolvente inerte, tal como THF, y a una temperatura desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente la temperatura de reflujo.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de la fórmula (XVI), en la que R^3 es 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos correspondientes de la fórmula (XVI), en la que R^3 es carboxi con hidrazina en presencia de HBTU y DIEA, en un



disolvente inerte, tal como DCM, y a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente, seguido por tratamiento de la hidrazona resultante con CDI en presencia de un disolvente inerte, tal como 1,4-dioxano, y a temperatura de reflujo.

- Según otro aspecto de la invención, las sales de adición de ácidos de los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante la reacción de la base libre con el ácido apropiado, mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales de adición de ácido de los compuestos de esta invención pueden prepararse disolviendo la base libre en agua o en una disolución alcohólica acuosa o en otros disolventes adecuados que contengan el ácido apropiado, y aislando la sal mediante la evaporación de la disolución, o haciendo reaccionar la base y ácido libre en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o puede obtenerse mediante la concentración de la disolución.

- Las sales de adición de ácidos de los compuestos de esta invención pueden regenerarse a partir de las sales por aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de origen de la invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de ácidos por tratamiento con un álcali, por ejemplo disolución acuosa de bicarbonato sódico o disolución acuosa de amoníaco.

- Los compuestos de esta invención se pueden regenerar a partir de sus sales de adición de bases por la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de origen de la invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de bases por tratamiento con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico.

- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse o formarse de manera conveniente durante el proceso de la invención en forma de solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente por recristalización en una mezcla disolvente acuosa/orgánica, usando disolventes orgánicos tales como dioxano, tetrahidrofurano o metanol.

- Según otro aspecto de la invención, se pueden preparar las sales de adición de bases de los compuestos de esta invención por reacción del ácido libre con la base apropiada mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales de adición de bases de los compuestos de esta invención pueden prepararse disolviendo el ácido libre en agua o en una disolución acuosa de alcohol o en otros disolventes adecuados que contienen la base apropiada y aislando la sal por evaporación de la disolución, o haciendo reaccionar el ácido libre y la base en un

286
199

disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o puede obtenerse por concentración de la disolución.

Los materiales de partida e intermedios pueden prepararse por los métodos descritos en la presente memoria descriptiva o por adaptación de métodos conocidos.

- 5 Los compuestos de la invención, sus métodos de preparación y su actividad biológica aparecerán más claramente a partir del examen de los siguientes ejemplos que se presentan solamente como ilustración y no tienen que ser considerados como limitantes de la invención en su alcance. Los compuestos de la invención se identifican, por ejemplo, por los siguientes métodos analíticos.

- 10 Los experimentos de cromatografía líquida a alta presión - espectrometría de masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención (T_R) y los iones de masas asociados se realizan usando uno de los siguientes métodos.

- Los espectros de masas (MS) se registran usando un espectrómetro de masas Micromass LCT. El método es ionización por electronebulización positiva, masa de barrido m/z de 100 a 1000. La cromatografía líquida se realiza en una bomba binaria y desgasificador de la serie Hewlett Packard 1100; fase estacionaria: columna Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP 20 X 4,0 mm, fase móvil: A = ácido fórmico (FA) al 0,1% en agua, B = FA al 0,1% en acetonitrilo. Volumen de inyección de 5 μ l por sistema CTC Analytical PAL. El flujo es 1 ml/minuto. El gradiente es 10% de B a 90% de B en 3 minutos y 90% de B a 100% de B en 2 minutos. Los detectores auxiliares son: detector UV Hewlett Packard serie 1100, longitud de onda = 220 nm, y la temperatura del detector Sedere SEDEX 75 Evaporative Light Scattering (ELS) = 46°C, presión de nitrógeno = 4 bares.
- 15 20

- Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H a 300 MHz se registran a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Mercury (300 MHz) con una sonda de 5 mm ASW. En la RMN los valores del desplazamiento químico (δ) se indican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.
- 25

- Tal como se usan en los ejemplos y preparaciones que siguen, así como en el resto de la solicitud, los términos usados en ellos tendrán los significados indicados: "kg" se refiere a kilogramos, "g" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos, " μ g" se refiere a microgramos, "mol" se refiere a moles, "mmol" se refiere a milimoles, "M" se refiere a molar, "mM" se refiere a milimolar, " μ M" se refiere a micromolar, "nM" se refiere a nanomolar, "l" se refiere a litros, "ml" se refiere a mililitros, " μ l" se refiere a microlitros, "°C" se refiere a grados Celsius, "pf" o "p.f." se refiere a punto de fusión,
- 30 35

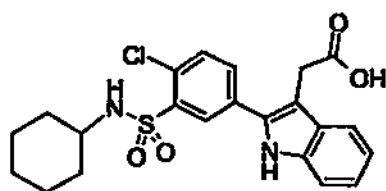
207
198

- "pe" o "p.e." se refiere a punto de ebullición, "mm de Hg" se refiere a presión en milímetros de mercurio, "cm" se refiere a centímetros, "nm" se refiere a nanómetros, "abs." se refiere a absoluto, "conc." se refiere a concentrado, "c" se refiere a concentración en g/ml, "ta" se refiere a temperatura ambiente, "TLC" se refiere a cromatografía de capa fina, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución, "i.p." se refiere a vía intraperitoneal, "i.v." se refiere a vía intravenosa, "s" = singlete, "d" = doblete; "t" = triplete; "q" = cuadruplete; "m" = multiplete, "dd" = doblete de dobletes; "a" = ancho, "LC" = cromatógrafo de líquidos, "MS" = espectrógrafo de masas, "ESI/MS" = ionización por electronebulización/espectrógrafo de masas, "T_R" = tiempo de retención, "M" = ion molecular, "PSI" = libras por pulgada cuadrada, "DMSO" = dimetilsulfóxido, "DMF" = N,N-dimetilformamida, "CDI" = 1,1'-carbonyldiimidazol, "DCM" o "CH₂Cl₂" = diclorometano, "HCl" = ácido clorhídrico, "SPA" = Ensayo de proximidad de centelleo, "ATCC" = American Type Culture Collection, "FBS" = suero fetal bovino, "MEM" = medio esencial mínimo, "CPM" = cuentas por minuto, "EtOAc" = acetato de etilo, "PBS" = disolución salina tamponada con fosfato, "TMD" = dominio transmembrana, "IBMX" = 3-isobutil-1-metilxantina, "AMPc" = adenosina monofosfato cíclico, "IUPAC" = International Union of Pure and Applied Chemistry, "MHz" = megahercio, "PEG" = polietilenglicol, "MeOH" = metanol, "N" = normalidad, "THF" = tetrahidrofurano, "h" = horas, "min" = minuto(s), "MeNH₂" = metilamina, "N₂" = nitrógeno gas, "iPrOH" = alcohol isopropílico, "O.D." = diámetro exterior, "MeCN" o "CH₃CN" = acetonitrilo, "Et₂O" = éter etílico, "TFA" = ácido trifluoroacético, "Prep LC" = cromatografía de líquidos de resolución rápida preparativa, "SPE" = extracción en fase sólida, "LAH" = hidruro de litio y aluminio, "pmol" = picomolar, "heptano" = n-heptano, resina "HMBA-AM" = resina de ácido 4-hidroximetilbenzoicoaminoetil, "PdCl₂(dppf)₂" = complejo de DCM de dicloruro de paladio(II)-1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, "HBTU" = hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, "DIEA" = diisopropiletilamina, "CsF" = fluoruro de cesio, "MeI" = yoduro de metilo, "~" = aproximadamente.

30 EJEMPLOS

Ejemplo 1:

(a) Ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-1H-indol-3-il]-acético

298
199**Método A:**

Etapa 1. Se enfría ácido nítrico humeante (1,5 l) a aproximadamente -5 °C en un baño de hielo/sal. A lo largo de un periodo de 30 minutos, se añade ácido 4-(4-cloro-fenil)-4-oxo-butírico (150 g) en porciones a la disolución agitada mecánicamente, y se agita la mezcla de reacción a una temperatura entre aproximadamente -5 °C y aproximadamente -7 °C durante 3,5 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo triturado/agua (3 litros) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. El material sólido se filtra, se lava con agua hasta que los lavados son neutros, se seca al aire, y finalmente se seca en una estufa de vacío a aproximadamente 85 °C para obtener el ácido 4-(4-cloro-3-nitro-fenil)-4-oxo-butírico como un sólido (159,1 g).

Etapa 2. A una suspensión agitada mecánicamente de ácido 4-(4-cloro-3-nitro-fenil)-4-oxo-butírico (150 g) en agua (900 ml) y HCl concentrado (12 ml), se añade disolución de bisulfito de sodio (393 g, en 800 ml de agua) a lo largo de un periodo de 40 minutos a 100 - 105 °C. Después de la adición, se mantiene la mezcla a reflujo durante 1 hora, y se ajusta el pH a ~2 mediante la adición de HCl 4 N (100 ml). Se mantiene la mezcla a reflujo durante 30 minutos más, se enfría a temperatura ambiente y se filtra para obtener el ácido 4-(3-amino-4-cloro-fenil)-4-oxo-butírico como un sólido (79,3 g). LCMS: $T_R = 2,39$ minutos, MS: 228 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2,51 (t, J=6 Hz, 2H), 3,11 (t, J=6 Hz, 2H), 5,58 (s, 2H), 7,1 (dd, J=6,2 Hz, J=2 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8 Hz, 1H), 7,36 (d, J=2 Hz, 1H), 12,08 (s ancho, 1 H).

Etapa 3: Se añade ácido 4-(3-amino-4-cloro-fenil)-4-oxo-butírico (16,2 g) en DMF (20 ml) a una mezcla de HCl concentrado (35 ml) y hielo (150 g). Se añade una disolución de nitrito de sodio (5,25 g) en agua (18 ml) con una pipeta por debajo de la superficie de la disolución a lo largo de 5 minutos a una temperatura entre -5 °C y -10 °C. La mezcla de reacción se calienta a 0 °C y se agita durante 15 min. Esta disolución se añade lentamente a temperatura ambiente a una mezcla de cloruro de cobre dihidratado (5,58 g) en ácido acético glacial (175 ml) que ha sido saturada con dióxido de azufre gas. La solución resultante se agita 45 minutos a temperatura ambiente, se añade agua (500 ml) y se agita la disolución durante 1 hora. Se enfría el matraz a 10 °C y se filtra el sólido y se lava con agua para obtener el ácido 4-(4-cloro-

207
200

3-clorosulfonil-fenil)-4-oxo-butírico como un sólido [12,94 g, Intermedio (1)]. LCMS: T_R = 2,68 minutos, MS: 310 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2,56 (t, J=6 Hz, 2H), 3,19 (t, J=6 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H), 8,39 (d, J=2 Hz, 1H), 12,66 (s ancho, 1 H).

- 5 Etapa 4: Se añade ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonil-fenil)-4-oxo-butírico (2 g) a una disolución en agitación de ciclohexilamina (1,56 g) en mezcla DCM: MeOH (1:1, 50 ml) a 0 °C. Se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agita durante 20 horas. Se acidifica la mezcla de reacción con HCl 2 N acuoso (pH ~ 2) y se extrae dos veces con cloruro de metileno. La capa orgánica reunida se lava con
- 10 agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora al vacío para obtener el ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico como un aceite viscoso de color pardo claro (1,7 g). LCMS: T_R = 2,9 minutos, MS: 374 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,8 - 1,8 (m, 10H), 2,61 (t, J=6 Hz, 2H), 3,04 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 7,8 (d, J=8 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8 Hz, 1H), 8,2 (d, J=8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 12,2 (s ancho, 1 H).
- 15 Etapa 5: A una mezcla de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (0,56 g), cloruro de cinc (205 mg), ácido p-toluensulfónico monohidratado (285 mg) en ácido acético glacial (8 ml) en un recipiente de microondas, se añade fenilhidrazina (165 mg). Se calienta el recipiente tapado en un microondas a 180 °C durante 40 minutos. Se diluye la mezcla de reacción con EtOAc, se transfiere a un
- 20 matraz cónico, y se añade HCl 2 N acuoso (~ 50 ml). Se separa la capa orgánica y se extrae la capa acuosa con EtOAc. La capa orgánica reunida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 30 % a 100 % en heptano. El producto obtenido se cromatografía de nuevo sobre columna de gel
- 25 de sílice eluyendo con MeOH de 0 % a 30 % en DCM para obtener el ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (81 mg). LCMS: T_R = 3,05 minutos, MS: 447 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,8 - 1,7 (m, 10H), 3,05 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 7,05 (t, J=7 Hz, 1H), 7,15 (t, J=7,0Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8 Hz, 1H), 7,8 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,27 (d, J=2 Hz, 1H),
- 30 11,56 (s, 1H), 12,39 (s ancho, 1 H). Cl_{50} = 2,2 nM

Método B:

- Etapa 1: Se agita a temperatura ambiente durante 16 horas una mezcla de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico [2 g, Intermedio (1)], HBTU (2,5 g), y DIEA (1,4 g) en DCM (50 ml), y se añade MeOH anhidro (2 ml). Se agita la
- 35 mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, y se diluye con DCM (~ 100 ml). Se

210
201

- lava la disolución con HCl 2 N acuoso, agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío. Se purifica el producto bruto por cromatografía en una columna corta de gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10 % a 40 % en heptano para obtener el éster metílico del ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (1 g) como un aceite. MS: 388 (M+H).

- Etapa 2: Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (500 mg), hidrocioruro de fenilhidrazina (225 mg), ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (250 mg) en ácido acético glacial (3 ml) en un recipiente de microondas tapado, se calienta en con microondas a 150 °C durante 20 minutos. Se añade cloruro de cinc (180 mg) y la mezcla resultante se calienta con microondas a 160 °C durante 20 minutos. Se diluye la mezcla de reacción con EtOAc, se transfiere a un matraz cónico, y se añade HCl 2 N acuoso (~ 50 ml). Se separa la capa orgánica. Se extrae la capa acuosa con EtOAc. La capa orgánica reunida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora al vacío. El residuo se purifica por una combinación de cromatografía de resolución rápida repetida en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30-70 % en heptano y separación por HPLC preparativa (fase móvil acetonitrilo-agua con 0,1 % de TFA; gradiente 10-100 % a lo largo de 10 minutos) para obtener el ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (110 mg).

20 Método C:

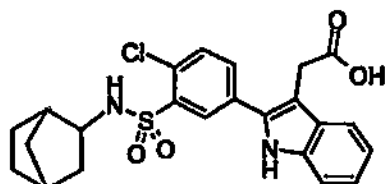
- Etapa 1: La resina HMBA-AM de Nova Biochem (5 g, 1 mmol/g) se hincha en una mezcla de DCM anhidro-DMF 9:1 (75 ml) durante 10 minutos. Se añade una disolución de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (5,6 g) en mezcla de DCM anhidro-DMF 9:1 (25 ml) seguido por la adición de N-hidroxibenzotriazol monohidratado (2,6 g), 1,3-diisopropilcarbodiimida (1,9 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,2 g). Se agita la mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente. Se filtra la resina y se lava sucesivamente tres veces cada una con DMF, DMF-agua 3:1, THF, DCM, MeOH y Et₂O. Se seca la resina al vacío durante 20 horas.

- Etapa 2: La resina HMBA-AM cargada con ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico procedente de la etapa 1 (3 g) se hincha en ácido acético glacial (60 ml) durante 10 minutos seguido por la adición de hidrocioruro de fenilhidrazina (1,5 g) y cloruro de cinc (1,4 g). Se agita la mezcla durante 20 horas a 80 °C. Se filtra la resina y se lava sucesivamente tres veces cada una con DMF, DMF-agua 3:1, THF, MeOH y DCM. Se seca la resina al vacío durante 1 hora, y se trata con disolución 0,5 M de metóxido de sodio en MeOH (12 ml) durante 1 hora. Se

31
202

añade agua (6 ml), y se agita la mezcla durante 30 minutos. Se escurre la mezcla, y se lava la resina con MeOH. Los filtrados reunidos se acidifican con HCl 2 N acuoso (pH ~ 2) y se extraen con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc de 30 % a 100 % en heptano para obtener el ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (50 mg).

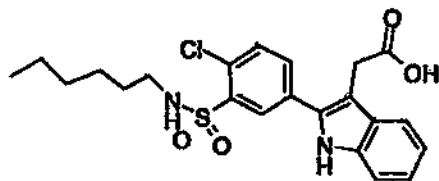
(b) Ácido [2-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoi)-4-cloro-fenil]-1H-indol-3-il]-acético



Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando hidrocloreuro de (+/-) endo-2-norbornilamina (1,4 g) y DIEA (3,4 ml) en lugar de ciclohexilamina, se prepara el ácido 4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoi)-4-cloro-fenil]-4-oxo-butírico como un sólido (1,9 g). LCMS: $T_R = 2,42$ minutos, MS: 386 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,8 - 2,1 (m, 10H) 2,61 (t, J=6 Hz, 2H) 3,29 (t, J=6 Hz, 2H) 3,06 (m, 1H) 7,82 (d, J=8 Hz, 1H) 8,18 (m, 2H) 8,43 (d, J=2 Hz, 1H) 12,2 (s ancho, 1 H).

Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoi)-4-cloro-fenil]-4-oxo-butírico (0,58 g) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico, se prepara el ácido [2-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoi)-4-cloro-fenil]-1H-indol-3-il]-acético (93 mg). LCMS: $T_R = 3,12$ minutos, MS: 459 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,8 - 2,2 (m, 10H) 3,6 (m, 1H) 3,84 (s, 2H) 7,1 (t, J=7,50 Hz, 1H) 7,2 (t, J=7,5 Hz, 1H) 7,42 (d, J=8 Hz, 1H) 7,61 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,71 (d, J=8,2 Hz, 1H) 7,90 (dd, J=6,0, 2,3 Hz, 1H) 8,39 (d, J=2 Hz, 1 H). $Cl_{50} = 3$ nM

(c) Ácido [2-(4-cloro-3-hexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



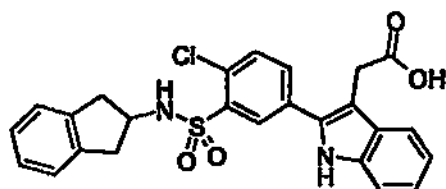
Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando N-hexilamina (1,62 g) en lugar de ciclohexilamina, se prepara el ácido 4-(4-cloro-3-hexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (1,8 g). LCMS: $T_R = 2,57$ minutos, MS:

252
203

376 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 0,8 (t, J=7 Hz, 3H) 1 - 1,4 (m, 8H) 2,61 (t, J=6 Hz, 2H) 2,85 (m, 2H) 3,29 (t, J=6 Hz, 2H) 7,82 (d, J=8 Hz, 1H) 8,04 (t, J=5 Hz, 1H) 8,2 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H) 8,42 (d, J=2 Hz, 1H) 12,2 (s ancho, 1 H)

- Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5
5 pero utilizando ácido 4-(4-cloro-3-hexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (0,56 g) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico, se prepara el ácido [2-(4-cloro-3-hexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (54 mg). LCMS: T_R = 3,21 minutos, MS: 449 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (t, J=7 Hz, 3H) 1,3 (m, 6H) 1,48 (m, 2H) 3 (t, J=7 Hz, 2H) 3,82 (s, 2H) 7,06 (t, J=7 Hz, 1H) 7,17 (t, J=7,5 Hz, 1H) 7,42 (d, J=8 Hz, 1H) 7,62 (d, J=8 Hz, 1H) 7,72 (d, J=8 Hz, 1H) 7,93 (dd, J=6, 2 Hz, 1H) 8,39 (d, J=2,3 Hz, 1 H). Cl₅₀ = 31 nM

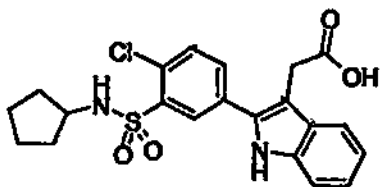
(d) Ácido [2-(4-cloro-3-(indan-2-ilsulfamoi)-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



- Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4,
15 pero utilizando 2-aminoindano (2,14 g) en lugar de ciclohexilamina, se prepara el ácido 4-[4-cloro-3-(indan-2-ilsulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico (2,1 g). LCMS: T_R = 2,45 minutos, MS: 408 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 2,6 (t, J=6 Hz, 2H) 2,84 (m, 2H) 2,95 (m, 2H) 3,3 (m, 2H) 4,03 (m, 1H) 7,1 (m, 4H) 7,86 (d, J=8 Hz, 1H) 8,22 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H) 8,5 (m, 2H) 12,2 (s ancho, 1 H).

- Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5,
20 pero utilizando ácido 4-[4-cloro-3-(indan-2-ilsulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico (0,61 g) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico, se prepara el ácido [2-(4-cloro-3-(indan-2-ilsulfamoi)-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (66 mg). LCMS: T_R = 3,11 minutos, MS: 481 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2,88 (m, 2H), 3,05 (m, 2H) 3,86 (s, 2H) 4,15 (m, 1H) 7 - 7,22 (m, 6H) 7,41 (d, J=8 Hz, 1H) 7,62 (d, J=8 Hz, 1H) 7,75 (d, J=8 Hz, 1H) 8 (d, J=2 Hz, 1H) 8,44 (d, J=2 Hz, 1H). Cl₅₀ = 9,6 nM

(e) Ácido [2-(4-cloro-3-ciclopentilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-acético

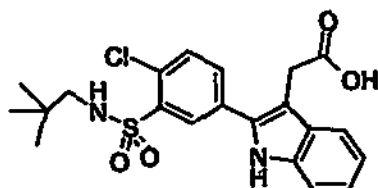


2/3
204

Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando ciclopentilamina (1,37 g) en lugar de ciclohexilamina, se prepara el ácido 4-(4-cloro-3-ciclopentilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (1,6 g). LCMS: T_R = 2,25 minutos, MS: 360 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1,2 - 1,7 (m, 8H) 2,6 (t, J=6 Hz, 2H) 3,29 (t, J=6 Hz, 2H) 3,5 (m, 1H) 7,82 (d, J=8 Hz, 1H) 8,08 (d, J=8 Hz, 1H) 8,2 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H) 8,46 (d, J=2 Hz, 1H) 12,2 (s ancho, 1 H).

Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 2(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-(4-cloro-3-ciclopentilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (0,55 g) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico, se prepara el ácido
10 {2-[4-cloro-3-(ciclopentilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (48 mg). LCMS: T_R = 2,96 minutos, MS: 433 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,8 -1,8 (m, 8H) 3,7 (m, 1H) 3,85 (s, 2H) 7,09 (t, J=8 Hz, 1H) 7,19 (t, J=7 Hz, 1H) 7,42 (d, J=8 Hz, 1H) 7,62 (d, J=8 Hz, 1H) 7,73 (d, J=8 Hz, 1H) 7,93 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H) 8,42 (d, J=2 Hz, 1H).

(f) Ácido {2-[4-cloro-3-(2,2-dimetil-propilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético

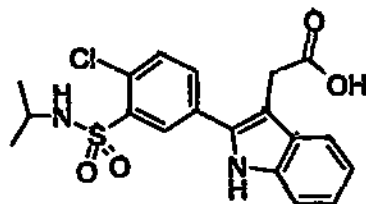


15

Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando neopentilamina (1,4 g) en lugar de ciclohexilamina, se prepara el ácido
20 4-[4-cloro-3-(2,2-dimetil-propilsulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico (1,8 g). LCMS: T_R = 2,37 minutos, MS: 362 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,82 (m, 9H) 2,61 (t, J=6 Hz, 2H) 2,69(d, J=8 Hz, 2H) 3,29 (t, J=6 Hz, 2H) 7,82 (d, J=8 Hz, 1H) 8 (t, J=6 Hz, 1H) 8,2 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H) 8,41 (d, J=2 Hz, 1H) 12,2 (s ancho, 1H).

Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 2(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-[4-cloro-3-(2,2-dimetil-propilsulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico (0,55 g) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico, se prepara el
25 ácido {2-[4-cloro-3-(2,2-dimetil-propilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (15 mg). LCMS: T_R = 3,06 minutos, MS: 435 (M+H).

(g) Ácido {2-[4-cloro-3-isopropilsulfamoi-fenil]-1H-indol-3-il}-acético

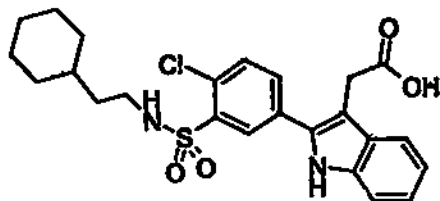


24
205

Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando isopropilamina (0,95 g) en lugar de ciclohexilamina, se prepara el ácido 4-(4-cloro-3-isopropilsulfamoi)-fenil)-4-oxo-butírico (1,4 g). LCMS: $T_R = 2,02$ minutos, MS: 334 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1,01 (d, J=6,4 Hz, 6H) 2,61 (t, J=6 Hz, 2H) 3,29 (t, J=6 Hz, 2H) 3,36 (m, 1H) 7,83 (d, J=8 Hz, 1H) 8,01 (d, J=8 Hz, 1H) 8,2 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H) 8,46 (d, J=2 Hz, 1H) 12,2 (s ancho, 1H).

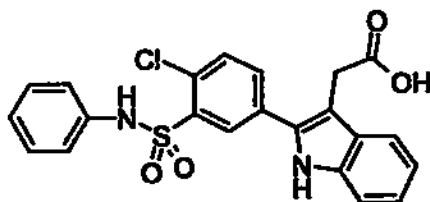
Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-(4-cloro-3-isopropilsulfamoi)-fenil)-4-oxo-butírico (0,5 g) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi)-fenil)-4-oxo-butírico, se prepara el ácido [2-(4-cloro-3-isopropilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il)-acético (64 mg). LCMS: $T_R = 2,81$ minutos, MS: 407 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1,12 (d, J=6,5 Hz, 6H) 3,53 (m, 1H) 3,85 (s, 2H) 7,09 (t, J=7,3 Hz, 1H) 7,19 (t, J=7,4 Hz, 1H) 7,43 (d, J=8 Hz, 1H) 7,62 (d, J=8 Hz, 1H) 7,72 (d, J=8,2 Hz, 1H) 7,95 (dd, J=6,2 Hz, J=2 Hz, 1H) 8,41 (d, J=2,3 Hz, 1H). $Cl_{50} = 49$ nM

15 (h) Ácido [2-(4-cloro-3-(2-ciclohexil-etilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il)-acético



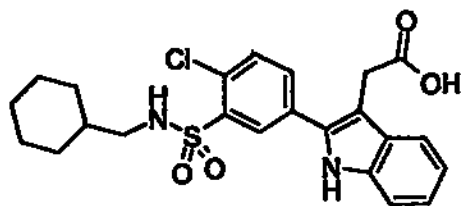
Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando hidrocioruro de 2-ciclohexil-etilamina (0,79 g) y DIEA (1,7 ml) en lugar de ciclohexilamina, y utilizando ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonil)-fenil)-4-oxo-butírico [1 g, Intermedio (1)], se prepara el ácido 4-(4-cloro-3-(2-ciclohexil-etilsulfamoi)-fenil)-4-oxo-butírico (1,1 g). LCMS: $T_R = 2,70$ minutos, MS: 402 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,6 - 1,8 (m, 13H) 2,5-3,7 (series de m, 6H) 7,85 (d, J=8 Hz, 1H) 8,05 (d, J=6 Hz, 1H) 8,2 (d, J=7 Hz, 1H) 8,42 (d, J=2 Hz, 1H) 12,2 (s ancho, 1H).

Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-(4-cloro-3-(2-ciclohexil-etilsulfamoi)-fenil)-4-oxo-butírico (0,6 g) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi)-fenil)-4-oxo-butírico, se prepara el ácido [2-(4-cloro-3-(2-ciclohexil-etilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il)-acético (74 mg). LCMS: $T_R = 3,31$ minutos, MS: 475 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,7 -1,8 (m, 13H) 3,04 (m, 2H) 3,87 (s, 2H) 7,08 (t, J=7,2 Hz, 1H) 7,17 (t, J=7,5 Hz, 1H) 7,42 (d, J=8 Hz, 1H) 7,62 (d, J=8 Hz, 1H) 7,73 (d, J=8,2 Hz, 1H) 7,92 (dd, J=6,3 Hz, J=2 Hz, 1H) 8,40 (d, J=2 Hz, 1H). $Cl_{50} = 35$ nM

28
206(I) Ácido [2-(4-cloro-3-fenilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético

Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando anilina (1,5 g) en lugar de ciclohexilamina, se prepara el ácido 4-(4-cloro-3-fenilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (1,8 g). LCMS: T_R = 2,2 minutos, MS: 368 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2,59 (t, J=6 Hz, 2H) 3,25 (t, J=6 Hz, 2H) 7,01 (t, J=7,4 Hz, 1H) 7,11(d, J=8,5 Hz, 2H) 7,22 (t, J=8 Hz, 2H) 7,8 (d, J=8 Hz, 1H) 8,18 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz 1 H), 8,47 (d, J=2 Hz, 1H) 10,75 (s, 1H).

Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-(4-cloro-3-fenilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (0,55 g) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico, se prepara el ácido [2-(4-cloro-3-fenilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (155 mg). LCMS: T_R = 2,9 minutos, MS: 441 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3,7 (s, 2H) 7,05 (m, 2H) 7,19 (m, 5H) 7,4 (d, J=8,2 Hz, 1H) 7,62 (m, 2H) 7,85 (dd, J=6,2, 2 Hz, 1H) 8,4 (d, J=2 Hz, 1H). Cl_{50} = 18 nM

(I) Ácido [2-[4-cloro-3-(ciclohexilmetil-sulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-acético

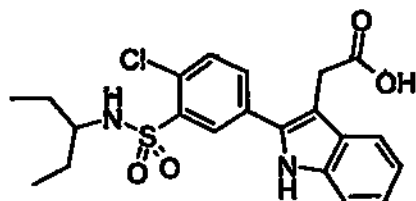
Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 2(a) método A, etapa 4, pero utilizando aminometilciclohexano (1,82 g) en lugar de ciclohexilamina, se prepara el ácido 4-[4-cloro-3-(ciclohexilmetil-sulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico (1,6 g). MS: 388 (M+H).

Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-[4-cloro-3-(ciclohexilmetil-sulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico (0,58 g) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico, se prepara el ácido [2-[4-cloro-3-(ciclohexilmetil-sulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-acético (94 mg). LCMS: T_R = 3,2 minutos, MS: 461 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,8 - 1,8 (m, 11H) 2,82 (d, J=7 Hz, 2H) 3,85 (s, 2H) 7,09 (t, J=7 Hz, 1H) 7,18 (t, J=7,5 Hz, 1H) 7,42

2/16
902

(d, J=8,3 Hz, 1H) 7,62 (d, J=8 Hz, 1H) 7,72 (d, J=8,2 Hz, 1H) 7,92 (dd, J=6,3, 2 Hz, 1H) 8,37 (d, J=1,7 Hz, 1 H).

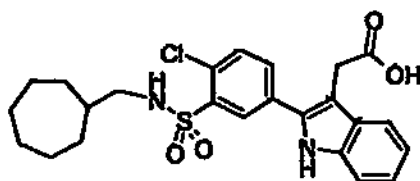
(k) Ácido {2-[4-cloro-3-(1-etil-propilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético



5 Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando 3-aminopentano (1,4 g) en lugar de ciclohexilamina, se prepara el ácido 4-[4-cloro-3-(1-etil-propilsulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico (1,6 g). MS: 362 (M+H).

Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-[4-cloro-3-(1-etil-propilsulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico (0,545 g) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico, se prepara el ácido {2-[4-cloro-3-(1-etil-propilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (29 mg). LCMS: T_R = 3,17 minutos, MS: 435 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,71 (t, J=7,5 Hz, 6H) 1,34 (m, 4H) 3,02 (m, 1H) 3,6 (s, 2H) 7 (t, J=7,2 Hz, 1H) 7,15 (t, J=7,2 Hz, 1H) 7,39 (d, J=8 Hz, 1H) 7,58 (d, J=8 Hz, 1H) 7,75 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,83(d, J=8,4 Hz, 1H) 8,03 (d, J=7,2 Hz, 1H) 8,27 (d, J=2 Hz, 1H) 11,48 (s, 1H).

(l) Ácido {2-[4-cloro-3-(cicloheptilmetil-sulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético



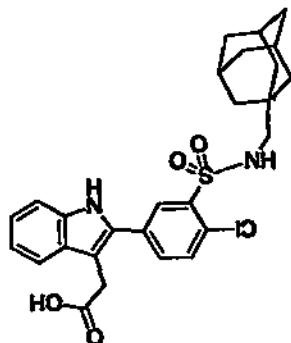
Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando cicloheptilmetilamina (2 g) en lugar de ciclohexilamina, se prepara el ácido 4-[4-cloro-3-(cicloheptilmetil-sulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico (1,9 g). MS: 402 (M+H).

Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-[4-cloro-3-(cicloheptilmetil-sulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico (600 mg) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico, se prepara el ácido {2-[4-cloro-3-(cicloheptilmetil-sulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (161 mg). LCMS: T_R = 3,43 minutos, MS: 475 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1 -1,8 (m, 13H) 2,8 (d, J=7 Hz, 2H) 3,8 (s, 2H) 7,05 (t, J=7 Hz, 1H) 7,15 (t, J=7 Hz, 1H) 7,39 (d,

J=8,3 Hz, 1H) 7,58 (d, J=8 Hz, 1H) 7,68 (d, J=8,2 Hz, 1H) 7,88(dd, J=6,2 Hz, J=2 Hz, 1H) 8,34 (d, J=2,2 Hz, 1H).

(m) Ácido (2-(4-cloro-3-((tríclo[3,3,1,1,3,7]decan-1-ilmetil)-sulfamoi)-fenil)-1H-indol-3-

il)-acético



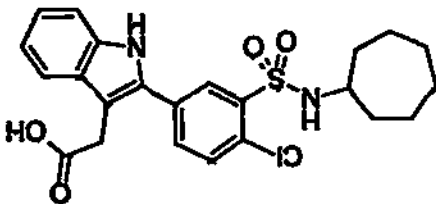
5

Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando 1-adamantanammina (1,32 g) en lugar de ciclohexilamina, y utilizando ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonil)-fenil)-4-oxo-butírico [1 g, intermedio (1)], mezcla de dicloroetano-etanol 1:1 (50 ml) como disolvente y siendo la temperatura de reacción de 60 °C, se prepara el ácido 4-(3-((adamantan-1-ilmetil)-sulfamoi)-4-cloro-fenil)-4-oxo-butírico (0,67 g). MS: 440 (M+H).

Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-(3-((adamantan-1-ilmetil)-sulfamoi)-4-cloro-fenil)-4-oxo-butírico (660 mg) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-clohexilsulfamoi)-fenil)-4-oxo-butírico, se prepara el ácido (2-(4-cloro-3-((tríclo[3,3,1,1,3,7]decan-1-ilmetil)-sulfamoi)-fenil)-1H-indol-3-il)-acético (68 mg). LCMS: T_R = 3,64 minutos, MS: 513 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) 8 1,2-1,9 (m, 15H) 2,6 (d, J=6,2 Hz, 2H) 3,72 (s, 2H) 7,03 (t, J=8 Hz, 1H) 7,13 (t, J=7 Hz, 1H) 7,4 (d, J=8 Hz, 1H) 7,5 (d, J=7,7 Hz, 1H) 7,8 (m, 2H) 7,9 (d, J=8,2 Hz, 1H) 8,21 (d, J=2 Hz, 1H) 11,5 (s, 1H) 12,4 (s ancho, 1H). C₁₈ = 8,6 nM

20

(n) Ácido (2-(4-cloro-3-clohexilsulfamoi)-fenil)-1H-indol-3-il)-acético



Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando cicloheptilamina (0,45 g) en lugar de ciclohexilamina, y utilizando ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonil)-fenil)-4-oxo-butírico [0,5 g, intermedio (1)], se prepara el ácido 4-(4-cloro-3-(cicloheptilsulfamoi)-fenil)-4-oxo-butírico (0,51 g). MS: 388 (M+H).

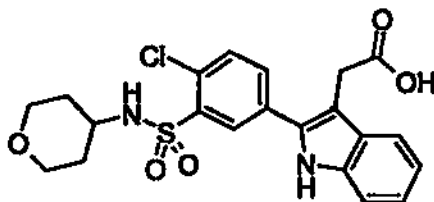
25

208

248
209

Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-[4-cloro-3-(cicloheptilsulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico (500 mg) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico, y utilizando cloruro de cinc (180 mg), ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (250 mg), fenilhidrazina (140 mg) y ácido acético glacial (4 ml), se prepara el ácido [2-(4-cloro-3-cicloheptilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (94 mg). LCMS: $T_R = 3,27$ minutos, MS: 461 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1,1 - 1,8 (m, 12H) 3,25 (m, 1H) 3,72 (s, 2H) 7,03 (t, J=7 Hz, 1H) 7,15 (t, J=7,0Hz, 1H) 7,39 (d, J=8 Hz, 1H) 7,54 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,78 (d, J=8,5 Hz, 1H) 7,9 (m, 2H) 8,25 (d, J=2,3 Hz, 1H) 11,54 (s, 1H) 12,38 (s ancho, 1 H).

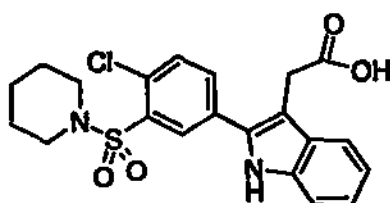
(o) Ácido [2-(4-cloro-3-(tetrahydro-píran-4-il)sulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-acético



Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando tetrahydro-píran-4-ilamina (0,4 g) en lugar de ciclohexilamina, y utilizando ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonil)-fenil]-4-oxo-butírico [0,5 g, Intermedio (1)], se prepara el ácido 4-[4-cloro-3-(tetrahydro-píran-4-il)sulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico (0,52 g). MS: 376 (M+H).

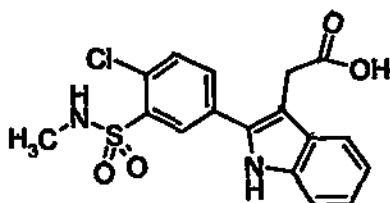
Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-[4-cloro-3-(tetrahydro-píran-4-il)sulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico (500 mg) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-4-oxo-butírico, y utilizando cloruro de cinc (180 mg), ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (250 mg), fenilhidrazina (140 mg) y ácido acético glacial (4 ml), se prepara el ácido 2-[4-cloro-3-(tetrahydro-píran-4-il)sulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-acético como un polvo (140 mg). LCMS: $T_R = 2,69$ minutos, MS: 449 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1,5 (m, 4H) 3,18 (m, 3H) 3,7 (m, 4H) 7,03 (t, J=7 Hz, 1H) 7,15 (t, J=7Hz, 1H) 7,39 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,54 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,78 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,9 (dd, J=6,3, 2,3 Hz, 1H) 8,08 (d, J=8 Hz, 1H) 8,26 (d, J=8 Hz, 1H) 11,54 (s, 1H) 12,38 (s ancho, 1 H). $Cl_{50} = 52$ nM

(p) Ácido [2-(4-cloro-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-1H-indol-3-il]-acético

279
270

Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando piperidina (2,1 g) en lugar de ciclohexilamina, se prepara el ácido 4-[4-cloro-3-(piperidin-1-sulfonyl)-fenil]-4-oxo-butírico como un sólido (0,95 g). LCMS: $T_R =$
 5 2,73 minutos, MS: 360 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1,5 (m, 6H) 2,6 (t, J=6 Hz, 2H) 3,3 (m, 6H) 7,87 (d, J=8 Hz, 1H) 8,23 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz 1H) 8,4 (d, J=2 Hz, 1H) 12,19 (s ancho, 1 H).

Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido {2-[4-cloro-3-(piperidin-1-sulfonyl)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (360
 10 mg) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-4-oxo-butírico, y utilizando cloruro de cinc (140 mg), ácido p-toluensulfónico monohidratado (190 mg), fenilhidrazina (110 mg) y ácido acético glacial (3 ml), y siendo la temperatura de reacción de 160 °C, se prepara el ácido {2-[4-cloro-3-(piperidin-1-sulfonyl)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (14 mg). LCMS: $T_R =$ 3,42 minutos, MS: 433 (M+H). $\text{Cl}_{50} = 678 \text{ nM}$
 15 (q) Ácido [2-(4-cloro-3-metilsulfamoyl-fenil)-1H-indol-3-il]-acético

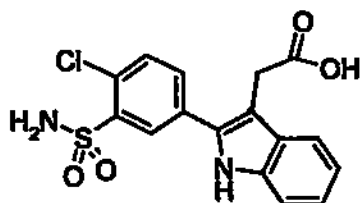


Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando disolución 1 M de metilamina en THF (25 ml) en lugar de ciclohexilamina, se prepara el ácido 4-(4-cloro-3-metilsulfamoyl-fenil)-4-oxo-butírico (1,4
 20 g). LCMS: $T_R =$ 2,01 minutos, MS: 306 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2,6 (t, J=6 Hz, 2H) 3,3 (m, 5H) 7,85 (m, 2H) 8,21 (dd, J=6,3 Hz, J=2 Hz, 1H) 8,4 (d, J=2 Hz, 1H) 12,19 (s ancho, 1 H).

Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-(4-cloro-3-metilsulfamoyl-fenil)-4-oxo-butírico (300 mg) en lugar
 25 de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-4-oxo-butírico, y utilizando cloruro de cinc (140 mg), ácido p-toluensulfónico monohidratado (190 mg), fenilhidrazina (110 mg) y ácido acético glacial (3 ml), se prepara el ácido [2-(4-cloro-3-metilsulfamoyl-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (28 mg). LCMS: $T_R =$ 2,64 minutos, MS: 379 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300

MHz, DMSO- D_6) δ 2,61 (t, J=6 Hz, 2H) 3,28 (t, J=6,5 Hz, 2H) 7,8 (m, 3H) 8,18 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz 1H) 8,47 (d, J=2 Hz, 1H) 12,2 (s ancho, 1 H).

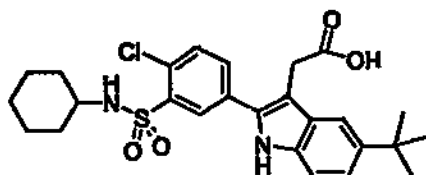
(r) Ácido [2-(4-cloro-3-sulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



- 5 Etapa 1: Se añade ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonil-fenil)-4-oxo-butírico [2 g, Intermedio (1)] a una disolución 7 N de amoníaco en MeOH (100 ml) a 0 °C. Se añade más MeOH anhidro (100 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentra la mezcla al vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc (~200 ml), se lava con HCl 2 N acuoso (~100 ml) y agua, se seca sobre sulfato de sodio
- 10 y se concentra al vacío para obtener el ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (1,2 g). LCMS: T_R = 2,48 minutos, MS: 313 (M+Na).

- Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 2(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (300 mg) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico, y utilizando cloruro de cinc
- 15 (140 mg), ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (190 mg), fenilhidrazina (110 mg) y ácido acético glacial (2 ml), y siendo la temperatura de reacción de 160 °C, se prepara el ácido [2-(4-cloro-3-sulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (8 mg). LCMS: T_R = 2,47 minutos, MS: 365 (M+H).

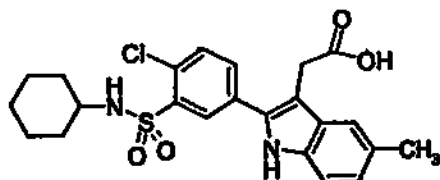
(s) Ácido [5-*tert*-butil-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



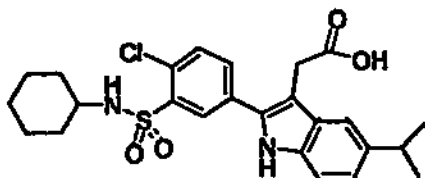
20

- Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando (4-*tert*-butil-fenil)-hidrazina (0,33 g) en lugar de fenilhidrazina, y utilizando ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (0,6 g), cloruro de cinc (0,22 g) y ácido *p*-toluensulfónico (0,31 g), se prepara el ácido [5-*tert*-butil-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (107 mg). LCMS: T_R = 3,6 minutos, MS: 503 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,8 – 1,8 (m, 19H) 3,1 (m, 1H) 3,8 (s, 2H) 7,3 (d, J=8 Hz, 2H) 7,59 (s, 1H) 7,67 d, J=8,3 Hz, 1H) 7,88 (dd, J=6 Hz, J=2,2 Hz, 1H) 8,36 (d, J=2,2 Hz, 1H). Cl_{50} = 4 nM
- 25

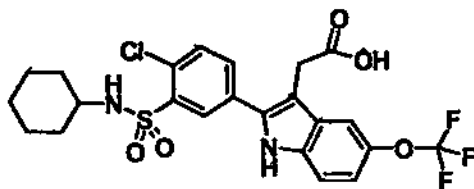
212

(t) Ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metil-1H-indol-3-il]-acético

Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero
 5 utilizando hidrocloreto de *p*-tolil-hidrazina (0,26 g) en lugar de fenilhidrazina, y
 utilizando ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (0,6 g), cloruro de
 cinc (0,22 g) y ácido *p*-toluensulfónico (0,31 g), se prepara el ácido [2-(4-cloro-3-
ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metil-1H-indol-3-il]-acético (36 mg). LCMS: $T_R = 2,82$
 minutos, MS: 461 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,8 – 1,8 (m, 10H) 2,42 (s, 3H)
 10 3,1 (m, 1H) 3,77 (s, 2H) 6,98 (dd, $J=7$ Hz, $J=1,5$ Hz, 1H) 7,27 (d, $J=8,5$ Hz, 1H) 7,36 (s,
 1H) 7,66 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,87 (dd, $J=6,3$ Hz, $J=2,2$ Hz, 1H) 8,35 (d, $J=2,2$ Hz, 1H).

(u) Ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]-acético

Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero
 15 utilizando (4-isopropil-fenil)-hidrazina (0,25 g) en lugar de fenilhidrazina, y utilizando
 ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (0,6 g), cloruro de cinc (0,22
 g) y ácido *p*-toluensulfónico (0,31 g), se prepara el ácido [2-(4-cloro-3-
ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]-acético (43 mg). LCMS: $T_R = 3,51$
 minutos, MS: 489 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,8 – 1,8 (m, 16H) 2,97-3,2
 20 (m, 2H) 3,8 (s, 2H) 7,08 (dd, $J=7$ Hz, $J=1,5$ Hz, 1H) 7,3 (d, $J=8,2$ Hz, 1H) 7,42 (s, 1H)
 7,66 (d, $J=8,2$ Hz, 1H) 7,89 (dd, $J=6$ Hz, $J=2,2$ Hz, 1H) 8,35 (d, $J=2,2$ Hz, 1H).

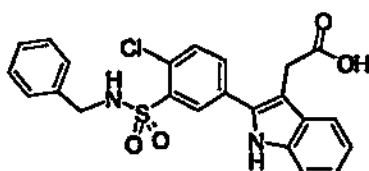
(v) Ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético

Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero
 25 utilizando (4-trifluorometoxi-fenil)-hidrazina (0,25 g) en lugar de fenilhidrazina, y

213

utilizando ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (0,5 g), ácido p-toluensulfónico (0,26 g), cloruro de cinc (0,18 g) y ácido acético glacial (4 ml), se prepara el ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (41 mg). LCMS: $T_R = 3,38$ minutos, MS: 531 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,8 - 1,7 m, 10H) 3,04 (m, 1H) 3,76 (s, 2H) 7,14 (d, J=7,5 Hz, 1H) 7,49 (d, J=8,7Hz, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,82 (d, J=8,2 Hz, 1H) 7,9 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H) 7,95 (d, J=8 Hz, 1H) 8,26 (d, J=2 Hz, 1H) 11,86 (s, 1H) 12,46 (s ancho, 1 H). $Cl_{50} = 4,2$ nM

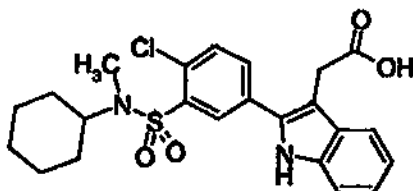
(w) Ácido [2-(3-bencilsulfamoi-4-cloro-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando bencilamina (1,73 g) en lugar de ciclohexilamina, se prepara el ácido 4-(3-bencilsulfamoi-4-cloro-fenil)-4-oxo-butírico (1,9 g). LCMS: $T_R = 2,14$ minutos, MS: 382 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2,6 (t, J=6 Hz, 2H), 3,24 (t, J=6 Hz, 2H), 4,14 (d, J= 6Hz, 2H), 7,15 (m, 5H), 7,71 (d, J=8 Hz, 1H), 8,1 (dd, J=6,0, 2 Hz, 1H), 8,31 (d, J=2 Hz, 1H), 8,62 (t, J=6 Hz, 1H), 12,2 (s ancho, 1 H).

Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-(3-bencilsulfamoi-4-cloro-fenil)-4-oxo-butírico (0,5 g) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico y utilizando cloruro de cinc (180 mg), ácido p-toluensulfónico monohidratado (250 mg), fenilhidrazina (150 mg), ácido acético glacial (8 ml), y realizando la purificación por separación mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo-agua con 0,1% de TFA; gradiente 10-100 % a lo largo de 10 minutos), se prepara el ácido [2-(3-bencilsulfamoi-4-cloro-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (90 mg). LCMS: $T_R = 2,58$ minutos, MS: 455 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3,79 (s, 2H) 4,21 (s, 2H) 7-7,25 (m, 7H) 7,39 (d, J=8 Hz, 1H) 7,58 (m aparente, 2H) 7,8 (dd, J=6 Hz, J=2,2 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=2,1 Hz, 1H).

(x) Ácido [2-(4-cloro-3-(ciclohexil-metil-sulfamoi)-fenil)-1H-indol-3-il]-acético

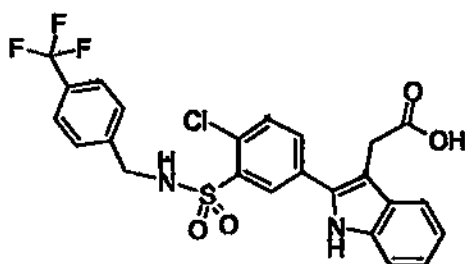


22/5
214

Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando ciclohexil-metil-amina (1,8 g) en lugar de ciclohexilamina, se prepara el ácido 4-[4-cloro-3-(ciclohexil-metil-sulfamoil)-fenil]-4-oxo-butírico (1,96 g). LCMS: T_R = 2,57 minutos, MS: 386 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,9 -1,8 (m, 10H), 2,6 (t, J=6 Hz, 2H), 2,8 (s, 3H), 3,3 (t, J=6 Hz, 2H), 3,59 (m, 1H), 7,87 (d, J=8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J=6, 2 Hz, 1H), 8,46 (d, J=2 Hz, 1H), 12,2 (s ancho, 1 H).

Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-[4-cloro-3-(ciclohexil-metil-sulfamoil)-fenil]-4-oxo-butírico (0,5 g) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-oxo-butírico y utilizando cloruro de cinc (180 mg), ácido p-toluensulfónico monohidratado (250 mg), fenilhidrazina (150 mg), ácido acético glacial (8 ml), y realizando la purificación por separación mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo-agua con 0,1% de TFA; gradiente 10-100 % a lo largo de 10 minutos), se prepara el ácido (2-[4-cloro-3-(ciclohexil-metil-sulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il)-acético (95 mg). LCMS: T_R = 2,9 minutos, MS: 461 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1 -1,8 (m, 10H), 2,9 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 7,08 (t, J=7 Hz, 1H), 7,18 (t, J=8 Hz, 1H), 7,4 (d, J=8 Hz, 1H), 7,6 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,7 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=6,0, 2,2 Hz, 1H), 8,4 (d, J=2,2 Hz, 1H). Cl_{50} = 346 nM

(y) Ácido (2-[4-cloro-3-(4-trifluorometil-bencil-sulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il)-acético



Etapa 1: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 4, pero utilizando 4-trifluorometil-bencilamina (2,8 g) en lugar de ciclohexilamina, se prepara el ácido 4-[4-cloro-3-(4-trifluorometil-bencil-sulfamoil)-fenil]-4-oxo-butírico (2,2 g). LCMS: T_R = 2,54 minutos, MS: 432 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2,6 (t, J=6 Hz, 2H), 3,23 (t, J=6Hz, 2H), 4,24 (s ancho, 2 H), 7,42 (d, J=8 Hz, 2H), 7,55 (d, J=8Hz, 2H), 7,7 (d, J=8,4Hz, 1H), 8,1 (dd, J=6,4 Hz, J=2 Hz, 1 H), 8,3 (d, J=2Hz, 1H), 12,2 (s ancho, 1 H).

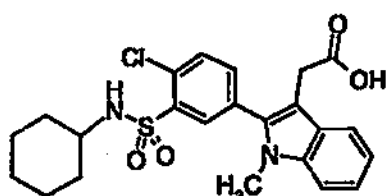
Etapa 2: Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-[4-cloro-3-(4-trifluorometil-bencil-sulfamoil)-fenil]-4-oxo-butírico

224
215

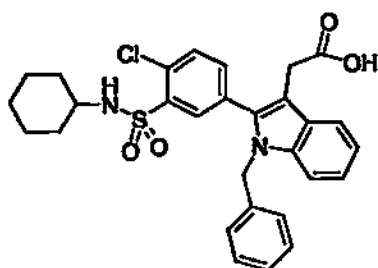
- (0,56 g) en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-oxo-butírico y utilizando cloruro de cinc (180 mg), ácido p-toluensulfónico monohidratado (250 mg), fenilhidrazina (150 mg), ácido acético glacial (8 ml), y realizando la purificación por separación mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo-agua con 0,1% de TFA; gradiente 10-100 % a lo largo de 10 minutos), se prepara el ácido [2-(4-cloro-3-(4-trifluorometil-bencil)sulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il]-acético (170 mg). LCMS: T_R = 2,7 minutos, MS: 523 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3,8 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 7,07 (t, J=7 Hz, 1H), 7,17 (t, J=7 Hz, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,58 (t, J=8 Hz, 2H), 7,84 (dd, J=6 Hz, J=2,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J=2,2 Hz, 1H). Cl_{50} = 19 nM

10 **Ejemplo 2:**

- (a) Ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-acético



- A una mezcla de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-oxo-butírico [1,5 g, véase Ejemplo 1(a), método A, etapa 4], cloruro de cinc (550 mg), ácido p-toluensulfónico monohidratado (770 mg) en *tert*-butanol (100 ml), se añade 1-metil-1-fenil-hidrazina (500 mg). Se calienta la mezcla a reflujo durante 20 horas, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre HCl 2 N acuoso (~ 200 ml) y se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica reunida se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recristaliza en MeOH para obtener el ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (1,4 g). LCMS: T_R = 3,25 minutos, MS: 461 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,8 - 1,7 (m, 10H) 3,04 (m, 1H) 3,51 (s, 2H) 3,61 (s, 3H) 7,1 (t, J=7,4 Hz, 1H) 7,3 (t, J=7Hz, 1H) 7,49 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,56 (d, J=8 Hz, 1H) 7,74 (dd, J=6 Hz, J=2,2 Hz, 1H) 7,82 (d, J=8 Hz, 1H) 7,95 (d, J=8 Hz, 1H) 8,03 (d, J=2,1 Hz, 1H) 12,28 (s ancho, 1 H). Cl_{50} = 52 nM
- 25 (b) Ácido [1-bencil-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético

275
216

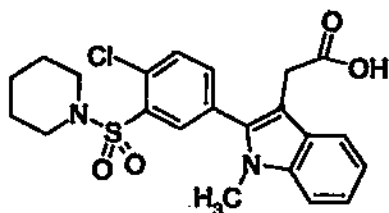
Método A:

- Procediendo de manera similar al Ejemplo 2(a), pero utilizando hidrocloreuro de N-bencil-N-fenilhidrazina (5,6 g) en lugar de 1-metil-1-fenil-hidrazina, utilizando ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (6 g), cloruro de cinc (3,3 g), ácido p-toluensulfónico monohidratado (4,6 g) y *tert*-butanol (200 ml), y realizando la purificación por cromatografía de resolución rápida en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-60 % en heptano en lugar de recristalización, se prepara el ácido [1-bencil-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-yl]-acético (7 g). LCMS: $T_R = 3,64$ minutos, 537 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,8 - 1,7 (series de m, 10H) 2,9 (m, 1H) 3,54 (s, 2H) 5,33 (s, 2H) 6,82 (d, J=7 Hz, 2H) 7,16 (m, 6H) 7,43 (d, J=8 Hz, 1H) 7,61 (d, J=8 Hz, 1H) 7,77 (d, J=8 Hz, 1H) 7,93 (d, J=8,1 Hz, 1H) 8 (d, J=2 Hz, 1H) 12,3 (s ancho, 1 H). $Cl_{50} = 42$ nM

Método B:

- Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando hidrocloreuro de N-bencil-N-fenilhidrazina (0,61 g) en lugar de fenilhidrazina, utilizando ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico (0,75 g), ácido p-toluensulfónico (0,48 g), cloruro de cinc (0,34 g) y ácido acético glacial (4 ml), y siendo la temperatura de reacción de 160 °C, se prepara el ácido [1-bencil-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-yl]-acético (410 mg).

(c) Ácido [2-(4-cloro-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenil)-1-metil-1H-indol-3-yl]-acético



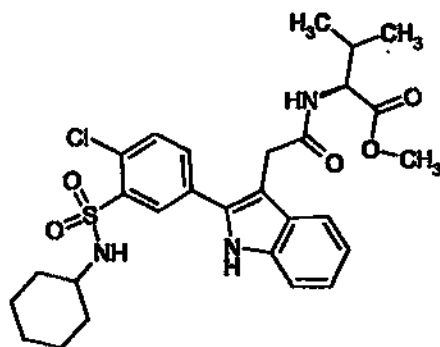
- Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero utilizando ácido 4-[4-cloro-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-4-oxo-butírico [0,36 g, véase Ejemplo 1(p), etapa 1] en lugar de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico, utilizando N-metil-N-fenil-hidrazina (0,125 g) en lugar de fenilhidrazina,

278
219

utilizando ácido p-toluensulfónico (0,19 g), cloruro de cinc (0,14 g) y ácido acético glacial (2 ml), y siendo la temperatura de reacción de 160 °C, se prepara el ácido [2-[4-cloro-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-1-metil-1H-indol-3-il]-acético (24 mg). LCMS: T_R = 3,27 minutos, MS: 447 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,6 (m, 6H) 3,3 (m, 4H) 3,63 (s, 3H) 3,67 (s, 2H) 7,15 -7,4 (m, 3H) 7,63 (m, 3H) 8,13 (s, 1H).

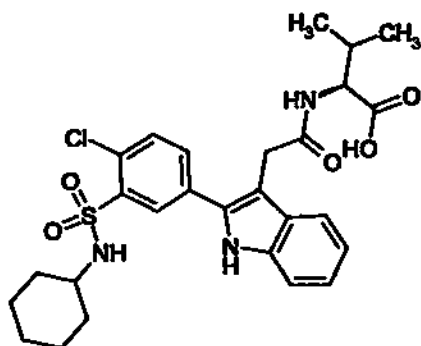
Ejemplo 3:

(a) Ácido (S)-2-[2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-acetilamino]-3-metil-butírico



Una mezcla de ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-acético [200 mg, Ejemplo 1(a)], HBTU (200 mg), y DIEA (130 mg) en DCM (20 ml), se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, seguido por la adición de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico (168 mg). Después de agitar durante 6 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con HCl 2 N acuoso y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en una columna corta de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50 - 100 % en heptano y MeOH al 5 % en EtOAc para obtener el éster metílico del ácido (S)-2-[2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-acetilamino]-3-metil-butírico (140 mg). LCMS: T_R = 2,97 minutos, MS: 560 (M+H). Cl_{50} = 160 nM

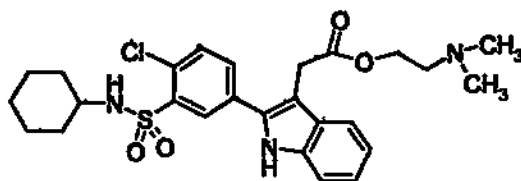
(b) Ácido (S)-2-[2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-acetilamino]-3-metil-butírico

227
218

- Una mezcla de éster metílico del ácido (S)-2-[2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acetilamino]-3-metil-butírico [120 mg, Ejemplo 3(a)], hidróxido de litio (100 mg) en MeOH (20 ml) y agua (10 ml), se calienta a 70 °C durante 6 horas, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, se lava con HCl 2 N acuoso y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en una columna corta de gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-20 % en DCM para obtener el ácido (S)-2-[2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acetilamino]-3-metil-butírico como un sólido (55 mg). LCMS: $T_R = 2,69$ minutos, MS: 546 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,7 -1,7 (m, 16H) 2,06 (m, 1H) 3,04 (m, 1H) 3,64 (d, J=15,5 Hz, 1H) 3,8 (d, J=15,3 Hz, 1H) 4,08 (m, 1H) 7 (t, J=7,7 Hz, 1H) 7,13 (t, J=8 Hz, 1H) 7,38 (d, J=8,2 Hz, 1H) 7,66 (d, J=8 Hz, 1H) 7,73 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,9 (d, J=8 Hz, 1H) 8 (s ancho, 1H) 8,14 (dd, J=6,2 Hz, J=2 Hz, 1H) 8,32 (d, J=2 Hz, 1H) 11,49 (s, 1 H).

15 **Ejemplo 4:**

Éster 2-dimetilamino-etílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



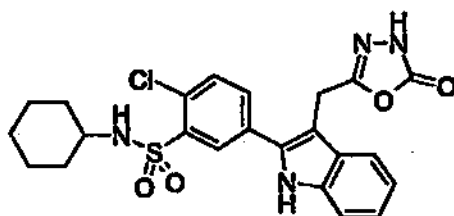
- Una mezcla de ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético [200 mg, Ejemplo 1(a)], HBTU (200 mg), y DIEA (130 mg) en DCM (20 ml), se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, seguido por la adición de 2-dimetilamino-etanol (90 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, la mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con HCl 2 N acuoso y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en una columna corta de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50 a 100

228
219

% en heptano y MeOH al 5 % en EtOAc para obtener el éster 2-dimetilamino-etílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-acético (140 mg). LCMS: T_R = 2,24 minutos, MS: 518 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,8 -1,7 (m, 10H) 2,1 (s, 6H) 2,44 (m, 2H) 3,04 (m, 1H) 3,84 (s, 2H) 4,1 (t, J=6 Hz, 2H) 7,04 (t, J=7 Hz, 1H) 7,16 (t, J=7 Hz, 1H) 7,4 (d, J=8 Hz, 1H) 7,56 (d, J=8 Hz, 1H) 7,77 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,87 (dd, J=6 Hz, J=2,3 Hz, 1H) 7,95 (d, J=8,2 Hz, 1H) 8,23 (d, J=2,2 Hz, 1H) 11,59 (s, 1H).

Ejemplo 5:

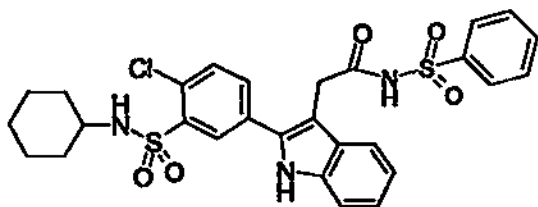
2-Cloro-N-ciclohexil-5-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)-1H-indol-2-il]-bencensulfonamida



Una mezcla de ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-acético [300 mg, Ejemplo 1(a)], HBTU (300 mg), y DIEA (210 mg) en DCM (30 ml), se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, seguido por la adición de hidrato de hidrazina (350 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, la mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con HCl 2 N acuoso y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío. Se disuelve el residuo en 1,4-dioxano y se añade CDI (450 mg). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 horas, se enfría a temperatura ambiente y se deja en reposo durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con HCl 2 N acuoso y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en una columna corta de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50-75 % en heptano para obtener 2-cloro-N-ciclohexil-5-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)-1H-indol-2-il]-bencensulfonamida (70 mg). LCMS: T_R = 3,17 minutos, MS: 487 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,8 -1,7 (m, 10H) 3,04 (m, 1H) 4,13 (s, 2H) 7,08 (t, J=7,2 Hz, 1H) 7,2 (t, J=7,5 Hz, 1H) 7,44 (d, J=8 Hz, 1H) 7,58 (d, J=8 Hz, 1H) 7,81 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,87 (dd, J=6,2 Hz, J=2 Hz, 1H) 7,95 (d, J=8 Hz, 1H) 8,23 (d, J=2,1 Hz, 1H) 11,7 (s, 1H) 12,1 (s ancho, 1H). Cl_{50} = 33 nM

Ejemplo 6:

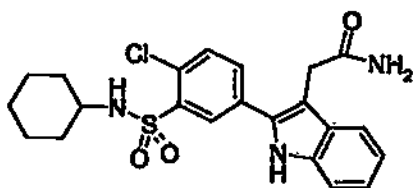
5-[3-(2-Bencensulfonilamino-2-oxo-etil)-1H-indol-2-il]-2-cloro-N-ciclohexil-bencensulfonamida

229
220

Una mezcla de ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-1H-indol-3-il]-acético [300 mg, Ejemplo 1(a)], HBTU (256 mg), y DIEA (DIEA, 180 mg) en DCM (30 ml), se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, y se concentra al vacío. El residuo se somete a azeotropía dos veces con tolueno y se usa en la siguiente reacción (Intermedio A). A una mezcla de bencensulfonamida (550 mg) en tolueno (30 ml) se añade trimetil-aluminio (2 N en tolueno, 1,8 ml) gota a gota a 0 °C. Cuando termina la emisión de gas se calienta la suspensión a reflujo durante 2 horas y se añade una disolución del Intermedio A en una mezcla de tolueno y THF anhidro (1:1, 20 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se extingue con agua, se acidifica con HCl 2 N acuoso, y se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica reunida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50-80 % en heptano para obtener la 5-[3-(2-bencensulfonilamino-2-oxo-etil)-1H-indol-2-il]-2-cloro-N-ciclohexil-bencensulfonamida como un sólido (130 mg). LCMS: $T_R = 2,87$ minutos, MS: 586 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,8 – 1,8 (m, 10H) 3 (m, 1H) 3,76 (s, 2H) 6,95 (t, J=8 Hz, 1H) 7,1 (t, J=8 Hz, 1H) 7,36 (m, 5H) 7,5-7,9 (series de m, 5H) 8,1 (d, J=2 Hz, 1H) 11,5 (s, 1H) 12,4 (s ancho, 1 H). $Cl_{50} = 5$ nM

20 Ejemplo 7:

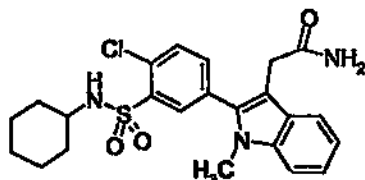
(a) 2-[2-(4-Cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-1H-indol-3-il]-acetamida



Etapa 1: A una resina de tetrafluorofenol (TFP, 50 mg, 1 mmol/g) hinchada en DMF anhidra (1 ml) se añade ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-1H-indol-3-il]-acético [55 mg, Ejemplo 1(a)], y diisopropilcarbodiimida (30 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h, se lava la resina dos veces con DMF (2 ml), dos veces con THF (2 ml) y dos veces con DCM (2 ml), y se seca al vacío.

230
221

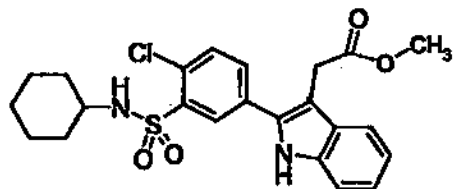
- Etapa 2: La resina anterior de la etapa 1 (30 mg) se hincha en DCM anhidro (0,5 ml) y se añade amoníaco 7 N en MeOH (2 ml). Se deja la suspensión a temperatura ambiente durante 20 horas, se filtra la resina, se lava dos veces con MeOH (2 ml) y los filtrados y lavados reunidos se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en una columna corta de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-60 % en heptano para obtener la 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acetamida (2 mg). LCMS: $T_R = 2,92$ minutos, MS: 446 (M+H). $Cl_{50} = 132$ nM
- 5 (b) 2-[2-(4-Cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-acetamida



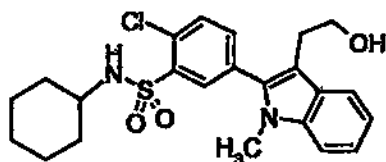
- 10 Procediendo de manera similar al Ejemplo 7(a), pero utilizando en la etapa 1 ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-acético [0,55 g, Ejemplo 2(a)] en lugar de ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético, se prepara la 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-acetamida como un sólido (7 mg). LCMS: $T_R = 3,07$ minutos, MS: 460 (M+H).

15 **Ejemplo 8:**

Éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



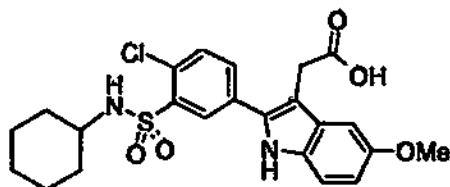
- Una mezcla de ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético [200 mg, Ejemplo 1(a)], y HBTU (255 mg) en DCM (50 ml), se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, seguido por la adición de MeOH anhidro (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 22 horas, la mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en una columna corta de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25 - 40 % en heptano para obtener el éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (80 mg). LCMS: $T_R = 3,39$ minutos, MS: 461 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1 - 1,9 (m, 10H) 3,2 (m, 1H) 3,73 (s, 3H) 3,83 (s, 2H) 4,97 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 7,2 (m, 2H) 7,40 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 7,62 (d, $J=8,2$ Hz, 1H) 7,68 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 7,91 (dd, $J=6,3$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8,3 (s, 1H) 8,35 (d, $J=2$ Hz, 1H).
- 20
- 25

231
722**Ejemplo 9:****2-Cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1-metil-1H-indol-2-il]-bencensulfonamida**

- A una disolución de ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-acético [100 mg, Ejemplo 2(a)] en THF anhidro (5 ml) enfriada a 0 °C, se añade disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF (0,25 ml) y se agita la mezcla durante 30 minutos mientras se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extingue con MeOH anhidro, se diluye con HCl 1 N acuoso (5 ml), y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice precargada eluyendo con EtOAc para obtener la 2-cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1-metil-1H-indol-2-il]-bencensulfonamida (12 mg). LCMS: $T_R = 3,37$ minutos, MS: 447 (M+H).

 $Cl_{50} = 8713$ nM**Ejemplo 10:**

- 15 (a) **Ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético**

**Método A:**

- Una disolución caliente (80 °C) de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-4-oxo-butírico [1,88 g, véase Ejemplo 1(a), etapa 4] e hidróxido de potasio (0,294 g) en agua (20 ml), se añade a una disolución de hidrócloruro de 4-metoxifenilhidrazina (1 g) e hidróxido de potasio (0,322 g) en agua (20 ml). Se mantiene la mezcla a reflujo durante 4 horas, se deja a temperatura ambiente durante 20 horas, seguido por evaporación. Se disuelve el residuo en ácido acético glacial (60 ml) y se mantiene a reflujo durante 1 hora. Se añaden aproximadamente 150 ml de agua, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por la filtración del sólido precipitado. Se disuelve el sólido en EtOAc, la disolución resultante se trata con carbón activo, seguido por filtración. Se concentra el filtrado al vacío y el residuo se recrystaliza con diisopropiléter. El material resultante se somete a cromatografía de líquidos de media presión (MPLC) sobre una columna de resolución rápida de gel de

silíce disponible comercialmente conocida como ISOLUTE[®] (disponible de Separlis GmbH, Germany) con una mezcla eluyente de EtOAc: n-heptano: DCM: MeOH: amoniaco al 28-30 % acuoso (partes en volumen en el orden:10:5:5:5:1) para obtener el ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético (3,5 mg).

- 5 LCMS: $T_R = 3,07$ minutos, MS: 477 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 0,8 - 1,7 (m, 10H) 3,04 (m, 1H) 3,7 (s, 2H) 3,78 (s, 3H) 6,84 (d, J=8 Hz, 1H) 7,02 (s, 1H) 7,28 (d, J=7,5 Hz, 1H) 7,78 (d, J=7,5 Hz, 1H) 7,9 (m, 2H) 8,22 (s, 1H) 11,4 (s, 1H) 12,1 (s ancho, 1H). Cl₅₀ = 3 nM

Método B:

- 10 Etapa 1. Una mezcla de 2-cloronitrobenceno (53 g, 0,34 mol), hierro (1,5 g) y bromo (23 ml, 0,45 mol) se agita a reflujo bajo N₂ durante 20 horas. Se concentra la reacción y el residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 %-heptano. Se concentran las fracciones apropiadas, se filtran, y se lavan con etanol, y se secan. Se recrystaliza el sólido en etanol para
15 obtener 5-bromo-2-cloronitrobenceno (37,9 g). Después de almacenamiento de las aguas madres a 0 °C durante la noche, se aísla una segunda cosecha de producto y se seca para obtener más 5-bromo-2-cloronitrobenceno (7 g). MS: 235 (M+H); p.f. 65-67 °C.

- 20 Etapa 2. Se hidrogena una disolución de 5-bromo-2-cloronitrobenceno (10,3 g, 43,6 mmol) en EtOAc (200 ml) sobre níquel Raney (6 g de 50 % en H₂O) a 379,2 kPa de H₂ durante 5 horas. Se filtra la mezcla a través de un lecho de celite y se lava con EtOAc. Se trata el filtrado con HCl étereo (60 ml, disolución 1 M en Et₂O) bajo N₂. La suspensión resultante se agita durante 1 hora y se añade Et₂O (100-200 ml). Se filtra la mezcla para obtener hidrocloruro de 5-bromo-2-cloroanilina (4,85 g) como un sólido.
25 MS: 205 (M+H); p.f. 152-155 °C.

- Etapa 3. Una suspensión de hidrocloruro de 5-bromo-2-cloroanilina (41,4 g, 0,17 mol) en CH₃CN (380 ml) se enfría a 5 °C y se añade HCl concentrado (277 ml) a lo largo de 10 minutos. Se enfría la suspensión a -5 °C y se añade gota a gota una disolución de NaNO₂ (14,2 g, 0,21 mol) en H₂O (40 ml) a lo largo de 10-15 minutos.
30 Se agita la mezcla durante 5 minutos más y se añade SO₂ al 30 % (p/p) en HOAc (435 ml) a 0 °C, seguido por la adición de una disolución de cloruro de cobre(II) dihidratado (15,3 g, 0,09 mol) en H₂O (40 ml). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtra y se seca el sólido para obtener cloruro de 5-bromo-2-clorobencensulfonilo (18,4 g). Se mantiene el filtrado a 0 °C

2/3
224

durante 18 horas. Se recoge el precipitado y se seca para obtener más cloruro de 5-bromo-2-clorobencensulfonilo (9,6 g). MS: 288 (M+H).

5 Etapa 4. Se carga un matraz de reacción con ciclohexilamina (15 ml, 131 mmol), DIEA (30 ml, 172 mmol) y CH₂Cl₂ (150 ml). Se enfría la mezcla a -5 °C bajo N₂ y se añade gota a gota una disolución de cloruro de 5-bromo-2-clorobencensulfonilo (25 g, 86,2 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) a lo largo de 45 minutos. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas, se enfría hasta -10 °C y se añade HCl 2 N (150 ml). Se lava la capa orgánica con HCl 2 N (2 x 150 ml) y H₂O (150 ml), se seca (Na₂SO₄) y se concentra para obtener la 5-bromo-2-cloro-N-ciclohexilbencensulfonamida 30 g (99 %) como un sólido. MS: 351 (M+H).

10 Etapa 5. A una disolución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metoxi-1H-indol-2-ilborónico (887 mg), 5-bromo-2-cloro-N-ciclohexil-bencensulfonamida [700 mg, Intermedio (2)] y CsF (420 mg) en dioxano-H₂O (20 ml, 10:1) se añade PdCl₂(dppf)₂ (162 mg) a temperatura ambiente bajo N₂. Se calienta la reacción a 80 °C y se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc y se filtra a través de una columna corta de sílice. Se concentra el filtrado al vacío y se purifica el residuo por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 5 % a 50 % en heptano para obtener el éster *terc*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-indol-1-carboxílico como un sólido (650 mg). LCMS: T_R = 3,61 minutos, MS: 519 (M+H).

20 Etapa 6. Se añade TFA (3 ml) a una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-indol-1-carboxílico (640 mg) en DCM (6 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra la mezcla al vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc y se lava con NaHCO₃ 1 N. Se separa la capa orgánica, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener la 2-cloro-N-ciclohexil-5-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-bencensulfonamida como un sólido (496 mg). LCMS: T_R = 3,17 minutos, MS: 419 (M+H).

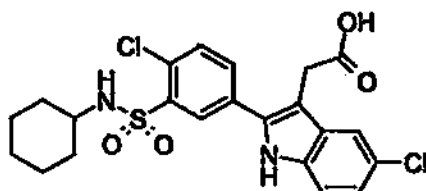
30 Etapa 7. Se añade lentamente cloruro de oxalilo (0,15 ml) a una disolución de 2-cloro-N-ciclohexil-5-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-bencensulfonamida (480 mg) en DCM (11 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h, se añade MeOH (3 ml) y se agita durante 15 minutos. Se concentra la mezcla. El residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10 % a 50 % en heptano para obtener el éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-oxo-acético como un sólido (390 mg). LCMS: T_R = 2,8 minutos, MS: 505 (M+H).

234
225

Etapa 8. Se añade lentamente trietilsilano (0,24 ml) a una disolución de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-oxoacético (380 mg) en TFA (4 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 h, se separan los compuestos volátiles al vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc y se lava con NaHCO₃ 1 N. Se separa la capa orgánica, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílica eluyendo con EtOAc de 5 % a 40 % en heptano para obtener el éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (123 mg). LCMS: T_R = 3,07 minutos, MS: 491 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,16-1,29 (m, 5H), 1,49-1,8 (m, 5H), 3,2 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,1 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H).

Etapa 9. A una disolución de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético (30 mg) en MeOH/H₂O (1:1, 0,6 ml) se añade hidróxido de litio monohidratado (5 mg). La mezcla de reacción se agita a 70 °C durante 3 h. Se añade EtOAc (15 ml) y se lava la disolución con HCl 1 N (10 ml). Se separa la capa orgánica, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (25 mg). LCMS: T_R = 2,85 minutos, MS: 477 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1,23-1,3 (m, 5H), 1,51-1,74 (m, 5H), 3,06-3,16 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,83 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

(b) Ácido [5-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



25

Etapa 1. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 5, pero utilizando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-cloro-1H-indol-2-il borónico (700 mg) en lugar de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metoxi-1H-indol-2-ilborónico y utilizando 5-bromo-2-cloro-N-ciclohexil-bencensulfonamida (631 mg), se prepara el éster *tert*-butilico del ácido 5-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-indol-1-carboxílico como un sólido (557 mg).

30

235
226

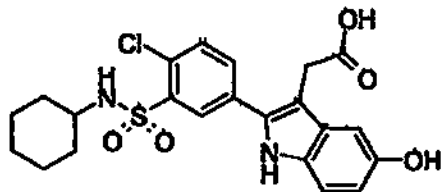
Etapa 2. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 6, pero utilizando éster terc-butílico del ácido 5-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-indol-1-carboxílico (557 mg) en lugar de éster terc-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-indol-1-carboxílico, se prepara la 2-cloro-5-(5-cloro-1H-indol-2-il)-N-ciclohexil-bencensulfonamida como un sólido (370 mg).

Etapa 3. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 7, pero utilizando 2-cloro-5-(5-cloro-1H-indol-2-il)-N-ciclohexil-bencensulfonamida (370 mg) en lugar de 2-cloro-N-ciclohexil-5-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-bencensulfonamida, se prepara el éster metílico del ácido [5-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético como un sólido (200 mg). LCMS: $T_R = 3,04$ minutos, MS: 509 (M+H).

Etapa 4. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 8, pero utilizando éster metílico del ácido [5-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (170 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-oxo-acético, se prepara el éster metílico del ácido [5-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (80 mg). LCMS: $T_R = 3,39$ minutos, MS: 495 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1,23-1,3 (m, 5H), 1,51-1,74 (m, 5H), 3,06-3,16 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 7,14 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Etapa 5. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 9, pero utilizando éster metílico del ácido [5-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (75 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético, se prepara el ácido [5-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (70 mg). LCMS: $T_R = 2,85$ minutos, MS: 481 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1,09-1,33 (m, 5H), 1,51-1,74 (m, 5H), 3,07-3,16 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 7,13 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

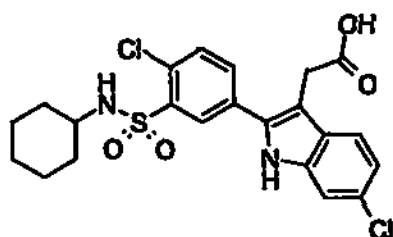
(c) Ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-acético



236
227

A una disolución de ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético [80 mg, Ejemplo 10(a)] en DCM (2 ml), se añade tribromuro de boro (0,335 ml, 1M en DCM). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se añaden EtOAc (10 ml) y NaHCO₃ 1 N (10 ml). Se separa la capa orgánica, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para obtener el ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (8 mg). LCMS: T_R = 2,1 minutos, MS: 463 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1,09-1,35 (m, 5H), 1,51-1,74 (m, 5H), 3,07-3,16 (m, 1H), 3,76 (s a, 2H), 6,74 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,36 (m, 1H). Cl₅₀ = 4,2 nM

(d) Ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



Etapa 1. Se añade dicarbonato de di-*tert*-butilo (15,8 g) a una disolución de 6-cloroindol (10 g) y 4-(dimetilamino)piridina (0,91 g) en DCM (330 ml). La mezcla resultante se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con HCl 1 N (100 ml) y NaHCO₃ 1 N (100 ml). Se separa la capa orgánica, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. Se recrystaliza el producto bruto en heptano/éter para obtener el éster *tert*-butilico del ácido 6-cloro-indol-1-carboxílico (14,9 g).

Etapa 2. A una disolución de éster *tert*-butilico del ácido 6-cloro-indol-1-carboxílico (2 g) en THF seco (10 ml) se añade borato de triisopropilo (2,74 ml) bajo N₂. Se enfría la mezcla a 0 °C en un baño de hielo. Se añade litio-diisopropilamina (4,97 ml, 2 M) a lo largo de una hora a 0 °C. Se agita la reacción a 0 °C durante 30 minutos. Se añade HCl 2 N (10 ml). La mezcla resultante se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 5 % a 60 % en heptano para obtener el ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-6-cloro-1H-indol-2-ilborónico como un sólido (1 g).

Etapa 3. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 5, pero utilizando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-6-cloro-1H-indol-2-ilborónico (502 mg) en lugar de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metoxi-1H-indol-2-ilborónico y utilizando 5-bromo-2-cloro-N-ciclohexil-bencensulfonamida [500 mg, Intermedio (2)], se prepara el

228

éster *tert*-butílico del ácido 6-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-indol-1-carboxílico como un sólido (429 mg).

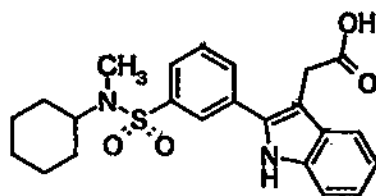
Etapa 4. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 6, pero utilizando éster *tert*-butílico del ácido 6-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-indol-1-carboxílico (557 mg) en lugar de éster *tert*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-indol-1-carboxílico, se prepara la 2-cloro-5-(6-cloro-1H-indol-2-il)-N-ciclohexil-bencensulfonamida como un sólido (480 mg).

Etapa 5. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 7, pero utilizando 2-cloro-5-(6-cloro-1H-indol-2-il)-N-ciclohexil-bencensulfonamida (480 mg) en lugar de 2-cloro-N-ciclohexil-5-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-bencensulfonamida, se prepara el éster metílico del ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético como un sólido (210 mg). LCMS: $T_R = 2,77$ minutos, MS: 509 (M+H).

Etapa 6. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 8, pero utilizando éster metílico del ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (200 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-oxo-acético, se prepara el éster metílico del ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (189 mg).

Etapa 7. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 9, pero utilizando éster metílico del ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (189 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético, se prepara el ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (151 mg). LCMS: $T_R = 2,83$ minutos, MS: 481 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1,09-1,35 (m, 5H), 1,51-1,74 (m, 5H), 3,11 (m, 1H), 3,81 (s a, 2H), 7,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 11,17 (s a, 1H). $Cl_{50} = 1$ nM

(e) Ácido [2-[3-(ciclohexil-metil-sulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-acético



30

Etapa 1. Se añade lentamente cloruro de 3-bromo-bencensulfonilo (2,82 ml) a una disolución de ciclohexil-metil-amina (3 ml) y DIEA (5,1 ml) en DCM (40 ml) a 0 °C.

238
229

La mezcla resultante se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se lava con HCl 1 N (20 ml). Se separa la capa orgánica, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se tritura con heptano para obtener la 3-bromo-N-ciclohexil-N-metil-bencensulfonamida como un sólido (6 g).

5 LCMS: T_R = 3,54 minutos, MS: 332 (M+H).

Etapa 2. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 5, pero utilizando ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)indol-2-borónico (1,64 g) en lugar de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metoxi-1H-indol-2-borónico y utilizando 3-bromo-N-ciclohexil-N-metil-bencensulfonamida (1,04 g), se prepara el éster *terc*-butilico del ácido 2-[3-(ciclohexil-metil-sulfamoyl)-fenil]-indol-1-carboxílico como un sólido (1,46 g). LCMS: T_R = 3,69 minutos, MS: 469 (M+H).

Etapa 3. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 6, pero utilizando éster *terc*-butilico del ácido 2-[3-(ciclohexil-metil-sulfamoyl)-fenil]-indol-1-carboxílico (1,45 g) en lugar de éster *terc*-butilico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-5-metoxi-1H-indol-1-carboxílico, se prepara la N-ciclohexil-3-(1H-indol-2-il)-N-metil-bencensulfonamida como un sólido (1,06 g). LCMS: T_R = 3,25 minutos, MS: 369 (M+H).

Etapa 4. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 7, pero utilizando N-ciclohexil-3-(1H-indol-2-il)-N-metil-bencensulfonamida (1,06 g) en lugar de 2-cloro-N-ciclohexil-5-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-bencensulfonamida, se prepara el éster metílico del ácido {2-[3-(ciclohexil-metil-sulfamoyl)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxoacético como un sólido (910 mg). LCMS: T_R = 3,35 minutos, MS: 455 (M+H).

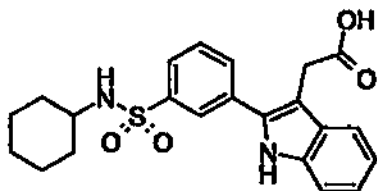
Etapa 5. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 8, pero utilizando éster metílico del ácido {2-[3-(ciclohexil-metil-sulfamoyl)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxoacético (300 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-oxoacético, se prepara el éster metílico del ácido {2-[3-(ciclohexil-metil-sulfamoyl)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético como un sólido (190 mg). LCMS: T_R = 3,59 minutos, MS: 441 (M+H).

Etapa 6. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 9, pero utilizando éster metílico del ácido {2-[3-(ciclohexil-metil-sulfamoyl)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (157 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético, se prepara el ácido {2-[3-(ciclohexil-metil-sulfamoyl)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético como un sólido (147 mg). LCMS: T_R = 2,74 minutos, MS: 427 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,23-1,4 (m, 5H), 1,52-1,62 (m, 3H), 1,72-1,75 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 7,18-

239
230

7,31 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,6-7,71 (m, 2H), 7,82-7,89 (m, 2H), 8,09 (m, 1H), 8,35 (s a, 1H). $Cl_{50} = 346$ nM

(f) Ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



5

Etapa 1. Se añade lentamente cloruro de 3-bromo-bencensulfonilo (5 g) a una disolución de ciclohexilamina (3,4 ml) y DIEA (6,6 ml) en DCM (100 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 20 horas. La mezcla de reacción se acidifica con HCl 2 N acuoso (~ 50 ml). Se separa la capa orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora al vacío para obtener la 3-bromo-N-ciclohexil-bencensulfonamida como un sólido (5,1 g). LCMS: $T_R = 2,94$ minutos, MS: 318 (M+H).

Etapa 2. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 5, pero utilizando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)indol-2-borónico (1,64 g) en lugar de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metoxi-1H-indol-2-ilborónico y utilizando 3-bromo-N-ciclohexil-bencensulfonamida (1 g), se prepara el éster *tert*-butílico del ácido 2-(3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-indol-1-carboxílico como un sólido blanco (1,13 g).

Etapa 3. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 6, pero utilizando éster *tert*-butílico del ácido 2-(3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-indol-1-carboxílico (1,06 g) en lugar de éster *tert*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-indol-1-carboxílico, se prepara la N-ciclohexil-3-(1H-indol-2-il)-bencensulfonamida como un sólido (700 mg). LCMS: $T_R = 3,45$ minutos, MS: 355 (M+H);

Etapa 4. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 7, pero utilizando N-ciclohexil-3-(1H-indol-2-il)-bencensulfonamida (700 mg) en lugar de 2-cloro-N-ciclohexil-5-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-bencensulfonamida, se prepara el éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético como un sólido (730 mg).

Etapa 5. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 8, pero utilizando éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (700 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-oxo-acético, se prepara el éster metílico del ácido [2-(3-

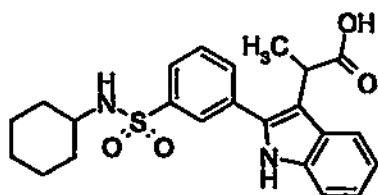
30

2/10
201

ciclohexilsulfamoil-fenil]-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (550 mg). LCMS: T_R = 3,32 minutos, MS: 427 (M+H).

Etapa 6. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 9, pero utilizando éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (120 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético, se prepara el ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (105 mg). LCMS: T_R = 2,54 minutos, MS: 413 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1,13-1,27 (m, 5H), 1,51-1,75 (m, 5H), 3,13 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 7,06 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,4 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 10,92 (s a, 1H). Cl_{50} = 106 nM

(g) Ácido 2-[2-(3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-propiónico



Etapa 1. Se añade dicarbonato de di-*tert*-butilo (450 mg) a una disolución de éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (400 mg), trietilamina (0,3 ml) y 4-(dimetilamino)piridina (23 mg) en DCM (5 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se lava con HCl 1 N (5 ml) y $NaHCO_3$ 1 N (5 ml). Se separa la capa orgánica, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra para obtener el éster *tert*-butilico del ácido 2-[3-(N-*tert*-butiloxycarbonil)-ciclohexilsulfamoil-fenil]-3-metoxycarbonilmetil-indol-1-carboxílico (600 mg). LCMS: T_R = 3,32 minutos, MS: 427 (M+H).

Etapa 2. A una disolución de éster *tert*-butilico del ácido 2-[3-(N-*tert*-butiloxycarbonil)-ciclohexilsulfamoil-fenil]-3-metoxycarbonilmetil-indol-1-carboxílico (590 mg) en DMF (5 ml), se añade NaH (113 mg) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 15 minutos y se añade MeI a 0 °C. Se deja calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Se extingue la reacción añadiendo NH_4Cl saturado (10 ml). Se extrae la mezcla con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lava con agua (3 x 10 ml), se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10 % a 45 % en heptano para obtener el éster *tert*-butilico del ácido 2-[3-(N-*tert*-butiloxycarbonil)-ciclohexilsulfamoil-fenil]-3-(1-metoxycarbonil-etil)-

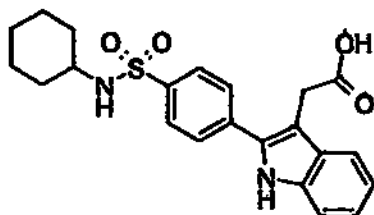
241
232

Indol-1-carboxílico como un sólido (445 mg). LCMS: $T_R = 3,82$ minutos, MS: 649 (M+Na).

Etapa 3. Se añade TFA (1 ml) a una disolución de éster *terc*-butilico del ácido 2-[3-(*N-terc*-butiloxicarbonil)-ciclohexilsulfamoi]-fenil]-3-(1-metoxicarbonil-etil)-indol-1-carboxílico (100 mg) en DCM (6 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra la mezcla al vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc y se lava con NaHCO_3 1 N. Se separa la capa orgánica, se seca sobre MgSO_4 y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10 % a 50 % en heptano para obtener el éster metílico del ácido 2-[2-(3-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-propiónico como un sólido (65 mg). LCMS: $T_R = 3,94$ minutos, MS: 663 (M+Na).

Etapa 4. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 9, pero utilizando éster metílico del ácido 2-[2-(3-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-propiónico (65 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético, se prepara el ácido 2-[2-(3-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-propiónico como un sólido (41 mg). LCMS: $T_R = 3,02$ minutos, MS: 427 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,08-1,27 (m, 5H), 1,39-1,79 (m, 5H), 1,61 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 4,99 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,44 (sa, 1H).

(h) Ácido [2-(4-ciclohexilsulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il]-acético



Etapa 1. Se añade lentamente cloruro de 4-bromo-bencensulfonilo (20 g) a una disolución de ciclohexilamina (14 ml) y DIEA (26 ml) en DCM (300 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 20 horas. La mezcla de reacción se acidifica con HCl 2 N acuoso (~ 150 ml). Se separa la capa orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora al vacío para obtener la 4-bromo-N-ciclohexil-bencensulfonamida como un sólido (19 g). LCMS: $T_R = 2,94$ minutos, MS: 318 (M+H).

Etapa 2. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 5, pero utilizando ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)indol-2-borónico (1,64 g) en lugar de ácido

242
233

1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metoxi-1H-indol-2-ilborónico y utilizando 4-bromo-N-ciclohexil-bencensulfonamida (1 g), se prepara el éster *tert*-butílico del ácido 2-(4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-indol-1-carboxílico como un sólido (1,38 g). LCMS: T_R = 3,97 minutos, MS: 455 (M+H).

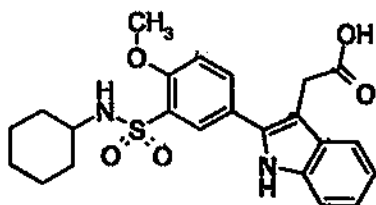
5 Etapa 3. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 6, pero utilizando éster *tert*-butílico del ácido 2-(4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-indol-1-carboxílico (1,38 g) en lugar de éster *tert*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-indol-1-carboxílico, se prepara la N-ciclohexil-4-(1H-indol-2-il)-bencensulfonamida como un sólido (1,02 g).

10 Etapa 4. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 7, pero utilizando N-ciclohexil-4-(1H-indol-2-il)-bencensulfonamida (1 g) en lugar de 2-cloro-N-ciclohexil-5-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-bencensulfonamida, se prepara el éster metílico del ácido [2-(4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético como un sólido (121 mg).

15 Etapa 5. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 8, pero utilizando éster metílico del ácido [2-(4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (121 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-oxo-acético, se prepara el éster metílico del ácido [2-(4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (102 mg).

20 Etapa 6. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 9, pero utilizando éster metílico del ácido [2-(4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (120 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético, se prepara el ácido [2-(4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (60 mg). LCMS: T_R = 2,5 minutos, MS: 413 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1,17-1,27 (m, 5H), 1,51-1,74 (m, 5H), 3,07 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 7,04 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,86 (s, 1H). Cl_{30} = 1162 nM

(i) Ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-4-metoxi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



2/3
234

Etapa 1. Se añade lentamente cloruro de 5-bromo-2-metoxi-bencensulfonilo (10 g) a una disolución de ciclohexilamina (6 ml) y DIEA (12 ml) en DCM (200 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 20 horas. La mezcla de reacción se acidifica con HCl 2 N acuoso (~ 100 ml). Se separa la capa orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora al vacío para obtener la 5-bromo-N-ciclohexil-2-metoxi-bencensulfonamida como un sólido (9,8 g). LCMS: $T_R = 2,84$ minutos, MS: 348 (M+H).

Etapa 2. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 5, pero utilizando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)indol-2-borónico (1,64 g) en lugar de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metoxi-1H-indol-2-borónico y utilizando 5-bromo-N-ciclohexil-2-metoxi-bencensulfonamida (1,09 g), se prepara el éster *tert*-butílico del ácido 2-(3-ciclohexilsulfamoyl-4-metoxi-fenil)-indol-1-carboxílico como un sólido (1,48 g). LCMS: $T_R = 3,99$ minutos, MS: 485 (M+H).

Etapa 3. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 6, pero utilizando éster *tert*-butílico del ácido 2-(3-ciclohexilsulfamoyl-4-metoxi-fenil)-indol-1-carboxílico (1,48 g) en lugar de éster *tert*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-5-metoxi-indol-1-carboxílico, se prepara la N-ciclohexil-5-(1H-indol-2-il)-2-metoxi-bencensulfonamida como un sólido (1,17 g).

Etapa 4. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 7, pero utilizando N-ciclohexil-5-(1H-indol-2-il)-2-metoxi-bencensulfonamida (500 mg) en lugar de 2-cloro-N-ciclohexil-5-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-bencensulfonamida, se prepara el éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoyl-4-metoxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético como un sólido (413 mg).

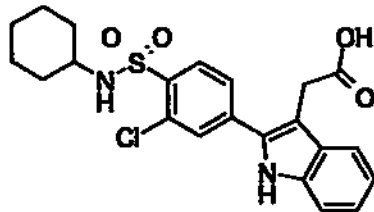
Etapa 5. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 8, pero utilizando éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoyl-4-metoxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (310 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-oxo-acético, se prepara el éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoyl-4-metoxi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (312 mg).

Etapa 6. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 9, pero utilizando éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoyl-4-metoxi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (312 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético, se prepara el ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoyl-4-metoxi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (19 mg). LCMS: $T_R = 2,54$ minutos, MS: 443 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1,15-1,37 (m,

28/4
235

5H), 1,5-1,74 (m, 5H), 3,08 (m, 1H), 3,78 (s a, 2H), 4 (s, 3H), 7,03 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H). $Cl_{50} = 63$ nM

(i) Ácido [2-(3-cloro-4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



5

Etapa 1. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(e), etapa 1, pero utilizando ciclohexilamina (2,06 g) en lugar de ciclohexil-metil-amina y utilizando cloruro de 4-bromo-2-cloro-bencensulfonilo (5,3 g), se prepara la 4-bromo-2-cloro-N-ciclohexil-bencensulfonamida (6,4 g). LCMS: $T_R = 3,02$ minutos, MS: 352 (M+H).

10

Etapa 2. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 5, pero utilizando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)indol-2-borónico (1,26 g) en lugar de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metoxi-1H-indol-2-ilborónico y utilizando 4-bromo-2-cloro-N-ciclohexil-bencensulfonamida (1 g), se prepara el éster *tert*-butílico del ácido 2-(3-cloro-4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-indol-1-carboxílico como un sólido (1,14 g).

15

Etapa 3. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 6, pero utilizando éster *tert*-butílico del ácido 2-(3-cloro-4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-indol-1-carboxílico (1,14 g) en lugar de éster *tert*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-indol-1-carboxílico, se prepara la 2-cloro-N-ciclohexil-4-(1H-indol-2-il)-bencensulfonamida como un sólido (901 mg).

20

Etapa 4. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 7, pero utilizando 2-cloro-N-ciclohexil-4-(1H-indol-2-il)-bencensulfonamida (500 mg) en lugar de 2-cloro-N-ciclohexil-5-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-bencensulfonamida, se prepara el éster metílico del ácido [2-(3-cloro-4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético como un sólido (600 mg).

25

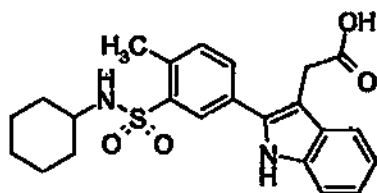
Etapa 5. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 8, pero utilizando éster metílico del ácido [2-(3-cloro-4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (500 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-oxo-acético, se obtiene el éster metílico del ácido [2-(3-cloro-4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido

30

(310 mg). LCMS: $T_R = 3,50$ minutos, MS: 461 (M+H).

245
236

- Etapa 6. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 9, pero utilizando éster metílico del ácido [2-(3-cloro-4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (277 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético, se prepara el ácido [2-(3-cloro-4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido blanco (158 mg).
- LCMS: $T_R = 2,54$ minutos, MS: 447 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15-1,37 (m, 5H), 1,5-1,79 (m, 5H), 3,19 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 5,1 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H). $Cl_{50} = 1222$ nM
- 10 (k) Ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-4-metil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



- Etapa 1. Se añade lentamente ácido clorosulfónico (7,3 ml) a una disolución de 4-bromotolueno (3 g) en DCM (29 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 4 h, y se vierte sobre hielo triturado (500 ml). Se extrae la mezcla con EtOAc (250 ml). Se separa la capa orgánica, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra para obtener cloruro de 5-bromo-2-metil-bencensulfonilo como un aceite (2,65 g).
- 15

- Etapa 2. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), etapa 1, pero utilizando ciclohexilamina (1,17 g) en lugar de ciclohexil-metil-amina y utilizando cloruro de 5-bromo-2-metil-bencensulfonilo (2,65 g), se prepara la 5-bromo-2-metil-N-ciclohexil-bencensulfonamida como un cristal (2,7 g). LCMS: $T_R = 2,97$ minutos, MS: 332 (M+H).
- 20

- Etapa 3. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 5, pero utilizando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)indol-2-borónico (668 mg) en lugar de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metoxi-1H-indol-2-ilborónico y utilizando 5-bromo-2-metil-N-ciclohexil-bencensulfonamida (500 mg), se prepara el éster *tert*-butílico del ácido 2-(3-ciclohexilsulfamoi-4-metil-fenil)-indol-1-carboxílico como un sólido (361 mg).
- 25

- Etapa 4. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 6, pero utilizando éster *tert*-butílico del ácido 2-(3-ciclohexilsulfamoi-4-metil-fenil)-indol-1-carboxílico (360 mg) en lugar de éster *tert*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-indol-1-carboxílico, se prepara la N-ciclohexil-5-(1H-indol-2-il)-2-metil-bencensulfonamida como un sólido (280 mg).
- 30

286
737

Etapa 5. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 7, pero utilizando N-ciclohexil-5-(1H-indol-2-il)-2-metil-bencensulfonamida (280 mg) en lugar de 2-cloro-N-ciclohexil-5-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-bencensulfonamida, se prepara el éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-4-metil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético como un sólido (230 mg). LCMS: $T_R = 2,8$ minutos, MS: 455 (M+H).

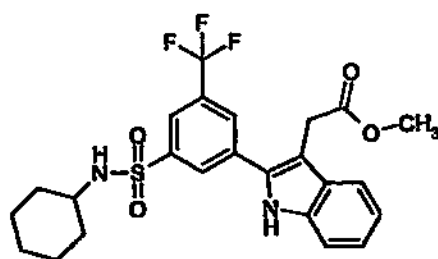
Etapa 6. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 8, pero utilizando éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-4-metil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (210 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-oxo-acético, se obtiene el éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-4-metil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (162 mg). LCMS: $T_R = 3,3$ minutos, MS: 441 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09-1,28 (m, 5H), 1,5-1,62 (m, 3H), 1,78-1,81 (m, 2H), 2,7 (s, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,15-7,28 (m, 2H), 7,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H).

Etapa 7. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 9, pero utilizando éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-4-metil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (150 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético, se prepara el ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-4-metil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido de color beige (133 mg). LCMS: $T_R = 2,94$ minutos, MS: 427 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1,11-1,28 (m, 5H), 1,5-1,54 (m, 2H), 1,64-1,7 (m, 3H), 2,69 (s a, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,84 (s a, 2H), 7,05 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H). $Cl_{50} = 2$ nM

Ejemplo 11:

Éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-5-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético

238



Etapa 1. Se disuelve cloruro de 3-bromo-5-(trifluorometil)bencensulfonilo (2 g) en acetonitrilo anhidro (50 ml). Se añade carbonato de potasio (0,85 g) y se enfría la disolución a 0 °C. Se añade gota a gota ciclohexilamina (0,61 g) a 0 °C como una disolución en acetonitrilo anhidro (5 ml). Se deja calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se filtra la mezcla de reacción. Se evapora el filtrado a presión reducida. El residuo se reparte entre EtOAc y HCl al 10 % acuoso y se separan las capas. Se lava la capa orgánica con disolución saturada de NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra, y se evapora a sequedad. El material bruto se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con heptano, y EtOAc al 10 % /heptano. Se reúnen las fracciones que contienen el producto y se evaporan a presión reducida. Se tritura el residuo con heptano y se filtra el sólido resultante, se lava con heptano, y se seca al vacío para obtener la 3-bromo-N-ciclohexil-5-trifluorometil-bencensulfonamida (1,72 g). LCMS: T_R = 3,09 minutos, MS: 384 (M-H).

Etapa 2. Se suspenden 3-bromo-N-ciclohexil-5-trifluorometil-bencensulfonamida (0,5 g), ácido 1-N-Boc-2-indolborónico (0,67 g), y CsF (0,39 g) en dioxano:agua 10:1 (22 ml). Se purga la disolución con N₂ y se añade PdCl₂(dppf)₂ (105 mg). Se calienta la disolución a 80 °C durante 5 horas. Se evapora la mezcla a presión reducida. Se trata el residuo con EtOAc/heptano, se filtra y se lava con heptano. Se evapora el filtrado a presión reducida y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 3-4 % /heptano para obtener el éster *tert*-butílico del ácido 2-(3-ciclohexilsulfamoi-5-trifluorometil-fenil)-indol-1-carboxílico (0,61 g) como un sólido ocre. LCMS: T_R = 3,64 minutos. MS: 523 (M+H).

Etapa 3. Se disuelve éster *tert*-butílico del ácido 2-(3-ciclohexilsulfamoi-5-trifluorometil-fenil)-indol-1-carboxílico (0,58 g) en TFA (8 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separa el TFA a presión reducida y se tritura el residuo con heptano. Se filtra el precipitado resultante, se lava y se seca al vacío. Se reparte el material bruto entre EtOAc y NaHCO₃ saturado y se separan las capas. La capa orgánica se lava con NaHCO₃ saturado, agua, y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra, y se evapora a presión reducida. Se recristaliza el material en

2048
239

DCM/heptano para obtener la N-ciclohexil-3-(1H-indol-2-il)-5-trifluorometil-bencensulfonamida (0,35 g) como un sólido. LCMS: $T_R = 3,29$ minutos, MS: 423 (M+H).

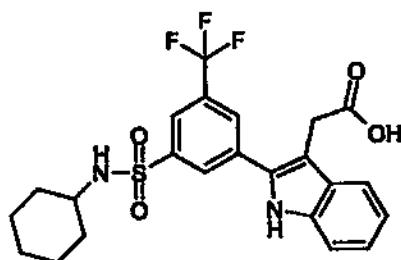
5 Etapa 4. Se suspende N-ciclohexil-3-(1H-indol-2-il)-5-trifluorometil-bencensulfonamida (0,3 g) en Et₂O anhidro (25 ml). Se añade gota a gota cloruro de oxalilo (0,14 g) en Et₂O (1 ml) a temperatura ambiente y se agita la mezcla durante 7 horas. Se añade MeOH (2 ml) y se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos, y se evapora a presión reducida. Se reparte el residuo entre EtOAc y NaHCO₃ saturado y se separan las capas. Se lava la capa orgánica con NaHCO₃ saturado. La capa
10 orgánica se seca (MgSO₄), se filtra, y se evapora a presión reducida. El material bruto se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15 % /heptano para obtener el éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-5-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (0,35 g) como un sólido. LCMS: $T_R = 3,19$ minutos, MS: 509 (M+H).

15 Etapa 5. Se disuelve éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-5-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (0,32 g) en TFA (6 ml). Se añade trietilsilano (0,15 g) y se agita la disolución a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se disuelve en EtOAc. La capa orgánica se lava con NaHCO₃ saturado, agua, y salmuera. La capa orgánica se seca
20 (MgSO₄), se filtra, y se evapora a presión reducida. El material bruto se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15 % /heptano. El material se recrystaliza en DCM/heptano para obtener el éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-5-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (0,17 g) como un sólido. LCMS: $T_R = 4,27$ minutos, MS: 495 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,08-1,83 (m, 10H), 3,28 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,77 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,19-7,3 (m, 2H), 7,42 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,13 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,44 (m, 2H).

Ejemplo 12:

Ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-5-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético

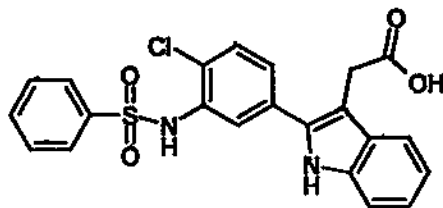
240



Se suspende éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (144 mg, véase Ejemplo 11) en MeOH:H₂O 1:1 (6 ml). Se añade hidróxido de litio monohidratado (24 mg) y se calienta la suspensión a 80 °C durante 4 horas, y se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se reparte entre EtOAc y HCl al 10 % acuoso y se separan las capas. Se lava la capa orgánica con más HCl al 10 % y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra, y se evapora. El residuo se recrystaliza en EtOAc/heptano para obtener el ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoil-5-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (89 mg). LCMS: T_R = 2,59 minutos, MS: 481 (M+H); (¹HNMR, CD₃OD) δ 1,1-1,78 (m, 10H), 3,19 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 7,10 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 11,16 (s, 1H). Cl₅₀ = 232 nM

Ejemplo 13:

Ácido [2-(3-bencensulfonilamino-4-clorofenil)-1H-indol-3-il]-acético



15

Etapa 1. Se disuelve 5-bromo-2-cloro-fenilamina (0,48 g) en piridina (6 ml) y se enfría la disolución a 0 °C. Se añade gota a gota de cloruro de bencensulfonilo (0,41 g) en DCM (2 ml). La disolución se agita a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separa la piridina a presión reducida y se disuelve el residuo en EtOAc. Se lava la capa orgánica con HCl al 10 % acuoso, NaHCO₃ saturado, y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora y el material bruto se recrystaliza en EtOAc/heptano para obtener la N-(5-bromo-2-cloro-fenil)-bencensulfonamida (0,62 g) como un sólido. LCMS: T_R = 3,06 minutos, MS: 346 (M+H).

25

Etapa 2. Se suspenden N-(5-bromo-2-cloro-fenil)-bencensulfonamida (0,61 g), ácido 1-N-boc-2-indol-borónico (0,92 g), y CsF (0,54 g) en dioxano:agua 10:1 (22 ml) y

280
241

se purga la disolución con N₂. Se añade PdCl₂(dppf)₂ (145 mg) y se calienta la mezcla a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se pasa a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con EtOAc. El filtrado de EtOAc se evapora a sequedad y el residuo se trata con EtOAc/heptano. Se filtra el precipitado, se lava con heptano y se seca. El material se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con heptano y EtOAc al 4-20 % /heptano para obtener el éster *terc*-butilico del ácido 2-(3-bencensulfonilamino-4-cloro-fenil)-indol-1-carboxílico como un sólido (0,72 g). LCMS: T_R = 3,39 minutos, MS: 483 (M+H).

Etapa 3. Se disuelve éster *terc*-butilico del ácido 2-(3-bencensulfonilamino-4-cloro-fenil)-indol-1-carboxílico (0,6 g) en TFA (6 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separa el TFA a presión reducida y se disuelve el residuo en EtOAc. Se lava la disolución con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, agua, y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra, y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM. Las fracciones que contienen el producto se evaporan. El residuo resultante se recrystaliza en EtOAc/heptano para obtener la N-[2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-fenil]-bencensulfonamida como un sólido (430 mg). LCMS: T_R = 2,94 minutos, MS: 383 (M+H).

Etapa 4. Se suspende N-[2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-fenil]-bencensulfonamida (0,4 g) en Et₂O anhidro (25 ml) y se añade gota a gota cloruro de oxalilo (0,2 g) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agita durante 10 horas. Se añade MeOH (5 ml) y se agita la disolución durante 10 minutos. Se concentra la mezcla a presión reducida. El residuo se recrystaliza en DCM/heptano para obtener el éster metílico del ácido [2-(3-bencensulfonilamino-4-clorofenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (379 mg) como un polvo. LCMS: T_R = 2,65 minutos, MS: 469 (M+H).

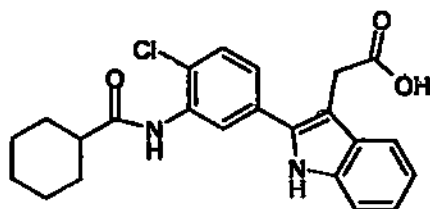
Etapa 5. Se disuelve éster metílico del ácido [2-(3-bencensulfonilamino-4-clorofenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (120 mg) en TFA (2 ml). Se añade trietilsilano (59 g) y se agita la disolución a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en EtOAc y se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra, y se evapora a presión reducida. El material bruto se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-15 % /heptano para obtener el éster metílico del ácido [2-(3-bencensulfonilamino-4-clorofenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (41 mg). LCMS: T_R = 2,92 minutos, MS: 455 (M+H).

281
242

Etapa 6. Se disuelve éster metílico del ácido [2-(3-bencensulfonilamino-4-clorofenil)-1H-indol-3-il]-acético (40 mg) en MeOH:agua 1:1 (2 ml). Se añade hidróxido de litio monohidratado (7,4 mg) y se calienta la mezcla a 80 °C durante 6 horas. Se separa el MeOH a presión reducida y el residuo se reparte entre EtOAc y HCl al 10 % acuoso. La capa de EtOAc se lava con HCl al 10 % acuoso, se seca (MgSO₄), se filtra, y se concentra. El residuo se trata con Et₂O/heptano para obtener el ácido [2-(3-bencensulfonilamino-4-clorofenil)-1H-indol-3-il]-acético como un sólido (38 mg). LCMS: T_R = 2,47 minutos, MS: 441 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3,83 (s, 2H), 7,05 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 7 Hz), 7,47 (m, 7H), 7,78 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,9 (d, 1H, J = 2,1 Hz). Cl₅₀ = 39 nM

Ejemplo 14:

Ácido [2-[4-cloro-3-(ciclohexancarboxilamino)-fenil]-1H-indol-3-il]-acético



Etapa 1. Procediendo de manera similar al Ejemplo 13, etapa 1, pero utilizando cloruro de ciclohexancarboxilo (0,5 g) en lugar de cloruro de bencensulfonilo, se prepara la (5-bromo-2-cloro-fenil)-amida del ácido ciclohexancarboxílico (420 mg) como un polvo. LCMS: T_R = 3,51 minutos, MS: 316 (M+H).

Etapa 2. Procediendo de manera similar al Ejemplo 13, etapa 2, pero utilizando (5-bromo-2-cloro-fenil)-amida del ácido ciclohexancarboxílico (400 mg) en lugar de N-(5-bromo-2-cloro-fenil)-bencensulfonamida, se prepara el éster *tert*-butílico del ácido 2-[4-cloro-3-(ciclohexancarboxilamino)-fenil]-indol-1-carboxílico (410 mg) como un aceite. LCMS: T_R = 3,74 minutos, MS: 453 (M+H).

Etapa 3. Procediendo de manera similar al Ejemplo 13, etapa 3, pero utilizando éster *tert*-butílico del ácido 2-[4-cloro-3-(ciclohexancarboxilamino)-fenil]-indol-1-carboxílico (400 mg) en lugar de éster *tert*-butílico del ácido 2-(3-bencensulfonilamino-4-cloro-fenil)-indol-1-carboxílico, se prepara la [2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-fenil]-amida del ácido ciclohexancarboxílico (230 mg). LCMS: T_R = 3,57 minutos, MS: 353 (M+H).

Etapa 4. Procediendo de manera similar al Ejemplo 13, etapa 4, pero utilizando la [2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-fenil]-amida del ácido ciclohexancarboxílico (200

28
73

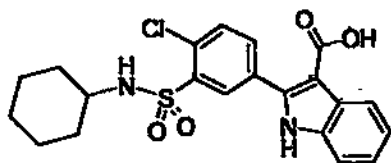
mg) en lugar de N-[2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-fenil]-bencensulfonamida, se prepara el éster metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(ciclohexancarbonil-amino)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético (200 mg).

5 Etapa 5. Procediendo de manera similar al Ejemplo 13, etapa 5, pero utilizando éster metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(ciclohexancarbonil-amino)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético (180 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(3-bencensulfonilamino-4-clorofenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético, se prepara el éster metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(ciclohexancarbonil-amino)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (156 mg). LCMS: $T_R = 3,12$ minutos, MS: 425 (M+H).

10 Etapa 6. Procediendo de manera similar al Ejemplo 13, etapa 6, pero utilizando éster metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(ciclohexancarbonil-amino)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (150 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(3-bencensulfonilamino-4-clorofenil)-1H-indol-3-il]-acético, se prepara el ácido {2-[4-cloro-3-(ciclohexancarbonil-amino)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (35 mg). LCMS: $T_R = 2,86$ minutos, MS: 411 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1,27-1,99 (m, 10H), 2,51 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 7,04 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,14 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,57 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 10,81 (s, 1H). $Cl_{50} = 5856$ nM

Ejemplo 15:

Ácido 2-[4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil]-1H-indol-3-carboxílico



20

Etapa 1: A una disolución de 2-cloro-N-ciclohexil-5-(1H-indol-2-il)-bencensulfonamida (500 mg) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se le añade DMF anhidra (145 mg), seguido de oxiclورو de fósforo (364 mg). La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 6 horas y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluye con agua helada (10 ml) y se agita durante 1 hora con una disolución acuosa 1 M de acetato de sodio (5 ml). La mezcla se extrae con DCM, se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El material bruto se purifica mediante separación HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo-agua con 0,1% de TFA; gradiente 10-100 % a lo largo de 10 minutos) para obtener 2-cloro-N-ciclohexil-5-(3-formil-1H-indol-2-il)-bencensulfonamida (350 mg). LCMS: $T_R = 2,83$ minutos, MS: 417 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-D_6$) δ 0,8-1,8 (m, 10 H), 3,08 (m,

30

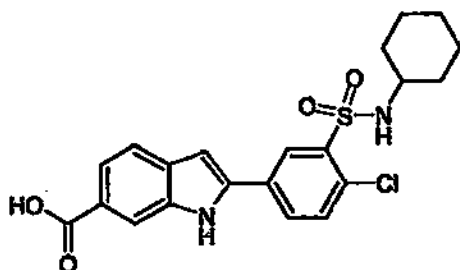
253
244

1H), 7,3 (m, 2H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,22 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J=2,2 Hz, 1H), 9,98 (s, 1H), 12,65 (s, 1H).

Etapa 2: A una disolución de 2-cloro-N-ciclohexil-5-(3-formil-1H-indol-2-il)-bencensulfonamida (200 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml) se le añade cloruro de sodio anhidro (75 mg), seguido de ácido sulfámico (350 mg). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora. Se añade lentamente una disolución de bicarbonato de sodio saturada (3 ml) y se agita durante 10 minutos. Se concentra la mezcla. El residuo se diluye con EtOAc (50 ml), se lava con HCl acuoso 2 N (25 ml) y agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra. El producto bruto se purifica mediante separación HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo-agua con 0,1% de TFA; gradiente 10-100 % a lo largo de 10 minutos) para obtener el ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-1H-indol-3-carboxílico (5 mg). LCMS: $T_R = 2,6$ minutos, MS: 433 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,8-1,8 (m, 10 H), 3,06 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,47 (d, J=7 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,09 (d, J=7 Hz, 1H), 8,3 (d, J=2,2 Hz, 1H), 12,15 (s a, 1H), 12,25 (s, 1H). $Cl_{300} = 741$ nM

Ejemplo 16:

Ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-1H-indol-6-carboxílico



Etapa 1. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 5, pero utilizando ácido 1-(*tert*-butiloxycarbonil)-6-metoxycarbonil-indol-2-ilborónico (150 mg) en lugar de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metoxi-1H-indol-2-ilborónico y utilizando 5-bromo-2-cloro-N-ciclohexil-bencensulfonamida (128 mg), se prepara el éster 6-metilico del éster 1-*tert*-butilico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-indol-1,6-dicarboxílico como un sólido (90 mg).

Etapa 2. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 6, pero utilizando éster 6-metilico del éster 1-*tert*-butilico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-indol-1,6-dicarboxílico (90 mg) en lugar de éster *tert*-butilico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoyl-fenil)-5-metoxi-indol-1-carboxílico, se prepara

284
245

el éster metílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-6-carboxílico como un sólido (69 mg).

Etapa 3. Procediendo de manera similar al Ejemplo 10(a), método B, etapa 9, pero utilizando éster metílico del ácido 2-(4-cloro-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-6-carboxílico (64 mg) en lugar de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético, se prepara el ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-6-carboxílico como un sólido (45 mg). LCMS: T_R = 4,75 minutos, MS: 433,11 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1,1-1,63 (m, 10H), 3,07 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,02-8,14 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 12,20 (s, 1H), 12,61 (s, 1H). Cl_{50} = 510 nM

ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

Los efectos inhibidores de los compuestos según la invención se evalúan en un ensayo funcional de DP humana. Se emplea un ensayo de AMPc utilizando la línea celular humana LS174T, que expresa el receptor de DP endógeno. El protocolo es similar al descrito previamente (Wright DH, Ford-Hutchinson AW, Chadee K, Metters KM, The human prostanoid DP receptor stimulates mucin secretion in LS174T cells, *Br. J. Pharmacol.*, 131(8):1537-1545 (2000)).

Protocolo para el ensayo de AMPc por SPA en células LS174T humanas

Materiales

- PGD2 (Cayman Chemical N° Cat 12010)
- IBMX (Sigma N° Cat 5879)
- Sistema de ensayo de exploración directa de AMPc por SPA (Amersham, Código RPA 559)
- Placas de células de 96 pocillos (Wallac N° Cat 1450-516)
- Contador de centelleo Wallac 1450 Microplate Trilux (PerkinElmer)
- Sellantes de placas
- Tubos Eppendorf
- Disolución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (PBS) (Invitrogen N° Cat 14040-133)
- Agua destilada
- Vórtex
- Agitador magnético y barras agitadoras

Preparación de reactivos:

25
246

Todos los reactivos deben dejarse equilibrar a temperatura ambiente antes de la reconstitución.

Tampón de ensayo 1X

- 5 Transferir el contenido del frasco a una probeta graduada de 500 ml por lavados repetidos con agua destilada. Ajustar el volumen final a 500 ml con agua destilada y mezclar a fondo.

Reactivos de lisis 1 y 2

- 10 Disolver cada uno de los reactivos de lisis 1 y 2 en 200 ml de tampón de ensayo respectivamente. Dejar a temperatura ambiente durante 20 minutos para disolver.

Perlas de SPA anti-conejo

Añadir 30 ml de tampón de lisis 2 al frasco. Agitar suavemente el frasco durante 5 minutos.

Antisuero

- 15 Añadir 15 ml de tampón de lisis 2 a cada vial y mezclar suavemente hasta que el contenido se haya disuelto completamente.

Marcador (^{125} -AMPc)

Añadir 14 ml de tampón de lisis 2 a cada vial y mezclar suavemente hasta que el contenido se haya disuelto completamente.

20 Preparación de inmunorreactivo

- 1) Añadir volúmenes iguales de indicador, antisuero y reactivo de SPA anti-conejo a un frasco, asegurando que se prepara un volumen suficiente de esta mezcla para el número deseado de pocillos (150 μ l/pocillo).
- 2) Mezclar a fondo.
- 25 3) Esta disolución de inmunorreactivo debe prepararse recientemente antes de cada ensayo y no reutilizarse.

Patrón

- 1) Añadir 1 ml de tampón de lisis 1 y mezclar suavemente hasta que el contenido se haya disuelto completamente.
- 30 2) La disolución final contiene AMPc a una concentración de 512 pmol/ml.
- 3) Etiquetar 7 tubos de polipropileno o poliestireno, 0,2 pmol, 0,4 pmol, 0,8 pmol, 1,6 pmol, 3,2 pmol, 6,4 pmol y 12,8 pmol.
- 4) Introducir 500 μ l de tampón de lisis 1 en todos los tubos con una pipeta.
- 5) En el tubo de 12,8 pmol, introducir con una pipeta 500 μ l de patrón de
- 35 disolución madre (512 pmol/ml) y mezclar a fondo. Transferir 500 μ l del

248
247

tubo de 12,8 pmol al tubo de 6,4 pmol y mezclar a fondo. Repetir esta dilución a la mitad sucesivamente con los demás tubos.

- 6) Partes alícuotas de 50 µl por duplicado de cada dilución en serie y el patrón de disolución madre producirán 8 niveles patrón de AMPc que varían de 0,2-25,6 pmol de patrón.

5

Tampón de dilución del compuesto

Añadir 50 µl de IBMX 1 mM en 100 ml de PBS para conseguir una concentración final de 100 µM y sonicar a 30°C durante 20 minutos.

Preparación de PGD2

- 10 Disolver 1 mg de PGD2 (FW, 352,5) en 284 µl de DMSO para preparar una disolución madre 10 mM y conservar a 20°C. Se prepara recientemente antes de cada ensayo. Añadir 3 µl de disolución madre 10 mM a 20 ml de DMSO, mezclar a fondo y transferir 10 ml a 40 ml de PBS.

Dilución del compuesto

- 15 La dilución del compuesto se realiza en Blomex 2000 (Beckman) usando los 11 puntos del Método 1 AMPc DP.

Se transfieren 5 µl de cada compuesto desde las placas de disolución madre de compuesto 10 mM a los pocillos de una placa de 96 pocillos respectivamente como se indica a continuación.

20

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1											
B	2											
C	3											
D	4											
E	5											
F	6											
G	7											
H	referencia											

Rellenar la placa con 45 µl de DMSO excepto la columna 7, que se rellena con 28 µl de DMSO. Pipetear la columna 1 a fondo y transferir 12 µl a la columna 7 paralela. Realizar diluciones en serie 1:10 desde la columna 1 a la columna 6 y desde

248

la columna 7 a la columna 11 transfiriendo de 5 μ l a 45 μ l de DMSO para obtener las siguientes concentraciones:

Primera placa	Concentración final
Columna 12	0
Columna 11	0,03 μ M
Columna 10	0,3 μ M
Columna 9	3 μ M
Columna 8	0,03 mM
Columna 7	0,3 mM
Columna 6	0,01 μ M
Columna 5	0,1 μ M
Columna 4	1 μ M
Columna 3	0,01 mM
Columna 2	0,1 mM
Columna 1	1 mM

- 5 Rellenar una nueva placa de 96 pocillos con 247,5 μ l de tampón de dilución de compuesto. Transferir 2,5 μ l de los compuestos diluidos en serie de la placa anterior a la nueva placa (dilución 1:100) como se indica a continuación:

Primera placa	Segunda placa	Concentración final
Columna 12	Columna 1	0
Columna 6	Columna 2	0,1 nM
Columna 11	Columna 3	0,3 nM
Columna 5	Columna 4	1 nM
Columna 10	Columna 5	3 nM
Columna 4	Columna 6	0,01 μ M
Columna 9	Columna 7	0,03 μ M
Columna 3	Columna 8	0,1 μ M
Columna 8	Columna 9	0,3 μ M

288
249

Columna 2	Columna 10	1 μ M
Columna 7	Columna 11	3 μ M
Columna 1	Columna 12	10 μ M

Crecimiento celular

1. Las células LS174 T siempre se cultivan en MEM (ATCC N° de Cat 30-2003), FBS al 10% (ATCC N° Cat 30-2020) y L-glutamina 2 mM adicional, a 37°C y 5% de CO₂.
2. Calentar tripsina al 0,05% y Versine (Invitrogen N° Cat 25300-054) en un baño de agua a 37°C.
3. Retirar el medio de crecimiento de las células. Las células en el matraz T165 se lavan dos veces con 4 ml de tripsina seguido de incubación a 37°C y 5% de CO₂ durante 3 minutos.
4. Añadir 10 ml de medio y pipetear a fondo para separar las células y contarlas.
5. Llevar la densidad celular a $2,25 \times 10^5$ células/ml y sembrar 200 μ l de células/pocillo (45.000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos 1 día antes del ensayo.

15 Procedimiento de ensayo:

Día 1

Sembrar 45.000 células/pocillo en 200 μ l de medio en placas de 96 pocillos. Incubar la placa de células a 37°C, 5% de CO₂ y 95% de humedad durante una noche.

20 Día 2

1. Realizar la dilución del compuesto.
2. Preparar tampón de ensayo, tampón de lisis 1 y 2, PGD₂ y patrón.
3. Aspirar el medio de las células y añadir 100 μ l de disolución de compuesto usando el protocolo de AMPc DP de Zymark Sciclone-ALH/FD.
4. Incubar las células a 37°C, 5% de CO₂ y 95% de humedad durante 15 minutos.
5. Añadir 5 μ l de PGD₂ 300 nM (20X concentración final 15 nM) a cada pocillo usando el protocolo AMPc DP PGD₂ de Zymark e incubar las células a 37°C, 5% de CO₂ y 95% de humedad durante 15 minutos más.
6. Aspirar el medio de las células y añadir 50 μ l de tampón de lisis 1 usando el protocolo de lisis AMPc DP de Zymark e incubar a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos.

289
250

7. Añadir 150 µl de inmunorreactivo a todos los pocillos (un volumen total de 200 µl/pocillo).
8. Cerrar herméticamente las placas y agitar durante 2 minutos, ponerlas en la cámara del contador de centelleo µ de placas de microtitulación Wallac durante 16 horas.

5

Día 3

Contar la cantidad de [¹²⁵I] AMPc durante 2 minutos en un contador de centelleo Tritux 1450.

Procesamiento de los datos

- 10 Preparación de la curva patrón de AMPc frente a CPM.

Tabla 1. Datos de ensayo típicos para el patrón

AMPc (pmol/ml)	CPM		Media de CPM
0,2	5725	5769	5530
0,4	5367	5259	5317
0,8	4695	4796	4507
1,6	4251	4178	4581
3,2	3434	3429	3601
6,4	2758	2716	2711
12,8	2094	2054	2080
25,6	1531	1573	1653

- 15 Las concentraciones de AMPc (pmol/ml) de muestras desconocidas se calculan a partir de una curva patrón de AMPc frente a CPM. El porcentaje de inhibición se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ inhibición} = \frac{(\text{pmol de control} - \text{pmol de muestra}) \times 100}{\text{pmol de control (células + PGD2 sólo)}}$$

20

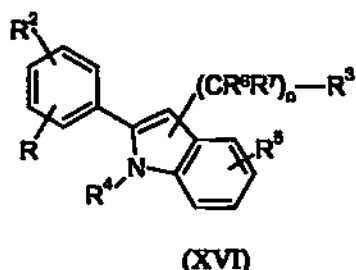
Resultados

Los compuestos dentro del alcance de la invención producen una inhibición de 50 % en el ensayo de AMPc por SPA en células LS174T humanas a concentraciones dentro del intervalo de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 10

25

281
252REVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (XVI):



5

en la que:

R es R^1SO_2 , R^1SO , R^1S , R^1CO , $R^2-C(=O)-NH$, o R^2-SO_2-NH ;

10 R¹ es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, o alcarilo multicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes de anillo, o -NRR⁶ cuando R es R^1SO_2 o R^1CO ;

R⁴ es hidrógeno,

15 arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, o alcarilo multicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes de anillo, o alquiló, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos;

20

R⁶ es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;R² es hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, alcoxi, alqueniloxi o alquiniloxi;

25 R³ es acilo, clano, carboxi, ácido bioisómero, $-C(O)-NY^1Y^2$, aroilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes de anillo, alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos, o alcoxi, alqueniloxi o alquiniloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos;

30

262
253

- Y¹ e Y² son cada uno independientemente hidrógeno, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilamino, heteroarilsulfonilo, heteroarilamino, o alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos;
- 5 R⁴ es hidrógeno, acilo, aroilo, heteroarilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, -C(O)-NY⁴Y⁵, -C(O)-O-Y⁶, alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con aroilo, heteroarilo, carboxi, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aroilo, heteroarilo o acilo, o
- 10 alquilo (C₂-C₉), alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido con halo, hidroxilo, alcóxi, amino, alquilamino o dialquilamino; Y⁴ e Y⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;
- 15 Y⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo; R⁵ es hidrógeno, halo, carboxi, clano, nitró, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, alcóxi, alquenilo, alquinilo, haloalcóxi, haloalquenilo o haloalquinilo;
- 20 R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo; R⁸ es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos, o aroilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, heterociclenilo, o alcarilo multicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes de anillo; y
- 25 n es de 1 a 6, o 0 cuando R³ es carboxi, ácido bilsótero, o -C(O)-NY¹Y²; con la condición de que cuando R¹ es amino, entonces R⁴ es hidrógeno y n es de 1 a 6; o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco
- 30 farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

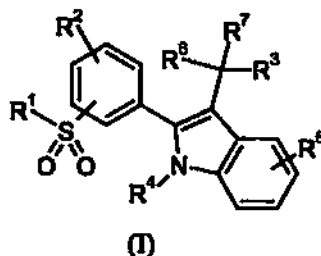
2.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que n es de 1 a 3, o 0 cuando R³ es carboxi, ácido bilsótero, o -C(O)-NY¹Y², o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

35

253
254

3.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que n es de 1 a 3, o 0 cuando R^3 es carboxi, ácido bloisótero, o $-C(O)-NY^1Y^2$, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

5 4.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I):



o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco
10 farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

5.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que:

R es R^1SO_2 , R^1SO , R^1S , $R^8-C(=O)-NH$ o R^8-SO_2-NH ;

15 R^1 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes de anillo, o

$-NR^*R^*$ cuando R es R^1SO_2 ;

20 R^* es hidrógeno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo, o cicloalquilarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes de anillo, o alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos;

25 R^* es hidrógeno, alquilo;

R^2 es hidrógeno, haló, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, o alcoxi;

R^3 es acilo, clano, carboxi, ácido bloisótero, $-C(O)-NY^1Y^2$,

alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos, o

289
255

- alcoxi, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos,
- Y^1 e Y^2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilamino, heteroarilsulfonilo, heteroarilamino, o
- 5 alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes alifáticos;
- R^4 es hidrógeno, acilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, $-C(O)-NY^4Y^5$, $-C(O)-O-Y^6$, alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente
- 10 sustituido con carboxi, alcoxicarbonilo o acilo, o alquilo (C_2-C_6), alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido con hidroxil, alcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino;
- Y^4 e Y^5 son cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo;
- Y^6 es alquilo;
- 15 R^5 es hidrógeno, halo, carboxi, ciano, nitró, hidroxil, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, haloalcoxi, haloalquenilo o haloalquinilo;
- R^6 y R^7 son cada uno independientemente, hidrógeno, o alquilo; y
- R^8 es alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes
- 20 alifáticos, o anillo, heteroanillo, cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo, cicloalquilarilo, heteroarilcicloalquilo, o cicloalquilheteroanillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes de anillo;
- 25 o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.
- 6.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que:
- R es R^1SO_2 , $R^8-C(=O)-NH$ o R^8-SO_2-NH ;
- 30 R^1 es alquilo, anillo, arilalquilo, heteroanillo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o $-NR^9R^{10}$;
- R^8 es hidrógeno, cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo, cicloalquilarilo, heteroarilcicloalquilo, cicloalquilheteroanillo, anillo o heteroanillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o haloalquilo, o

285
250

alquilo, que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en el que el cicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o haloalquilo;

Rⁿ es hidrógeno o alquilo;

5 R² es hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcoxi;

R³ es acilo, ciano, carboxi, ácido biolsótero, -C(O)-NY¹Y²,

alquilo, que está opcionalmente sustituido con hidroxil, alcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino, o

10 alcoxi, que está opcionalmente sustituido con hidroxil, alcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino,

Y¹ e Y² son cada uno independientemente hidrógeno, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, arilamino, heteroarilamino, o

alquilo, que está opcionalmente sustituido con carboxi o alcóxicarbonilo;

15 R⁴ es hidrógeno, acilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, arilalquilo, -C(O)-NY⁴Y⁵, -C(O)-O-Y⁶, alquilo, que está opcionalmente sustituido con carboxi, alcóxicarbonilo o acilo, o

alquilo (C₂-C₆), que está sustituido con hidroxil, alcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino;

20 Y⁴ e Y⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

Y⁶ es alquilo;

R⁵ es hidrógeno, halo, carboxi, ciano, nitro, hidroxil, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo; y

25 R⁸ es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo, o cicloalquilarilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

30 7.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que:

R es R¹SO₂, R⁵-C(=O)-NH- o R⁵-SO₂-NH-;

R¹ es alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o -NR¹R²;

R¹ es hidrógeno, cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo, cicloalquilarilo,

arilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o haloalquilo, o

280
257

alquilo, que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo o arilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halo o haloalquilo;

R^a es hidrógeno o alquilo;

5 R^2 es hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o alcoxi;

R^3 es acilo, ciano, carboxi, ácido bloisótero, $-C(O)-NY^1Y^2$,

alquilo, que está opcionalmente sustituido con hidroxil, alcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino, o

10 alcoxi, que está opcionalmente sustituido con hidroxil, alcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino,

Y^1 e Y^2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilamino, o

alquilo, que está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxicarbonilo;

15 R^4 es hidrógeno, acilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, arilalquilo, $-C(O)-NY^4Y^5$, $-C(O)-O-Y^6$,

alquilo, que está opcionalmente sustituido con carboxi, alcoxicarbonilo o acilo, o

alquilo (C_2-C_8), que está sustituido con hidroxil, alcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino;

20 Y^4 e Y^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

Y^6 es alquilo;

R^5 es hidrógeno, halo, carboxi, ciano, nitro, hidroxil, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo; y

25 R^8 es arilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo, o cicloalquilarilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

30 8.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que R es R^1SO_2 , o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

35 9.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que R es R^1SO_2 , y R^1 es $-NR^7R^8$, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

167
258

10.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que

R es R^1SO_2 ;

R^1 es $-NR^2R^3$;

R^2 es cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo o cicloalquilario; y

5 R^3 es hidrógeno o alquilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

11.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que R es R^1SO_2 , R^1 es -
10 NR^2R^3 , R^2 es cicloalquilo, y R^3 es hidrógeno o alquilo, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

12.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que R es R^4-SO_2-NH- , o una
15 de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, uno de sus profármacos farmacéuticamente aceptables, o una de las sales, hidratos o solvatos del profármaco farmacéuticamente aceptables.

13.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que R^2 es halo, o su sal
farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente
aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

20 14.- El compuesto según la reivindicación 4, en la que R^2 es cloro, o su sal
farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente
aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

15.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que R^2 es alquilo, alcoxi o
haloalquilo, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco
25 farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato
del profármaco.

16.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que R^2 es metilo, metoxi o -
 CF_3 , o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco
farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato
30 del profármaco.

17.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que R^3 es $-C(O)-NY^1Y^2$,
carboxi, ácido bisisótero; o alquilo sustituido con hidroxilo; o su sal farmacéuticamente
aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal
farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

268
259

18.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que R^3 es $-\text{COOH}$, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

5 19.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que R^4 es hidrógeno, alquilo o arilalquilo, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

10 20.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que R^4 es hidrógeno, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

21.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que R^5 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxí, halo o haloalcoxi, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

15 22.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que R^6 y R^7 son ambos hidrógeno, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

23.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que:

20 R es $R^1\text{SO}_2$;

R^1 es $-\text{NR}^2\text{R}^3$;

R^2 es halo;

R^3 es $-\text{C}(\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$, carboxi, ácido bloisótero; o alquilo sustituido con hidroxí;

R^4 es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;

25 R^5 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxí, halo o haloalcoxi; y

R^6 y R^7 son ambos hidrógeno;

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

30 24.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que:

R es $R^1\text{SO}_2$;

R^1 es $-\text{NR}^2\text{R}^3$;

R^4 es cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo, cicloalquilarilo, o

alquilo, que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo o arilo, en el

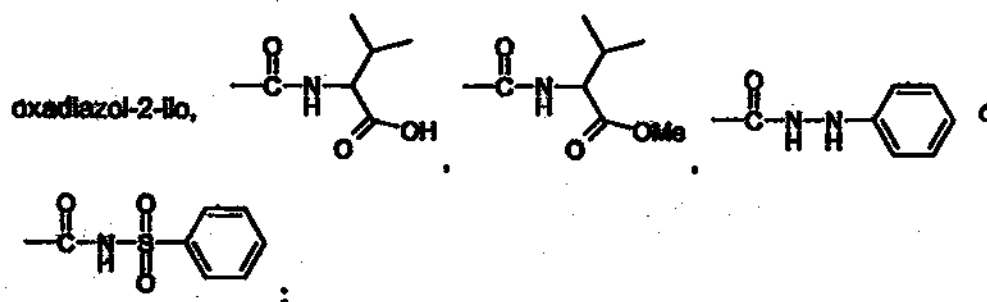
35 que el arilo está opcionalmente sustituido con haloalquilo;

269
260

- R^1 es hidrógeno o alquilo;
 R^2 es halo;
 R^3 es $-C(O)-NY^1Y^2$, carboxi, o ácido biotróico;
 Y^1 y Y^2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, o alquilo sustituido con carboxi o alcocarbonilo;
 R^4 es hidrógeno, alquilo o arilalquilo;
 R^5 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o haloalcoxi; y
 R^6 y R^7 son ambos hidrógeno;
 o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco
 10 farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

25.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que:

- R es R^1SO_x ;
 R^1 es piperidinilo o $-NRR^2$;
 15 R^2 es hidrógeno, cicloheptano, cicloheptano-metileno, ciclohexano, ciclohexano-metileno, ciclohexano-etileno, cicloheptano, biciclo[2.2.1]heptano, indanilo, fenilo, tetrahidropiridilo, triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-metileno, metilo, isopropilo, isopentilo, n-hexanilo, bencilo, o 4-trifluorometilbencilo;
 R^3 es hidrógeno o metilo;
 20 R^4 es cloro;
 R^5 es carboxi, $-CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-BO_2CH_3$, 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-



- 25 R^6 es hidrógeno, metilo o bencilo;
 R^7 es hidrógeno, cloro, hidroxi, metilo, isopropilo, t-butilo, metoxi o trifluorometoxi; y
 R^8 y R^9 son ambos hidrógeno;

270
251

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

26.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que:

5 R es R^1SO_2 ;

R^1 es $-NRR''$;

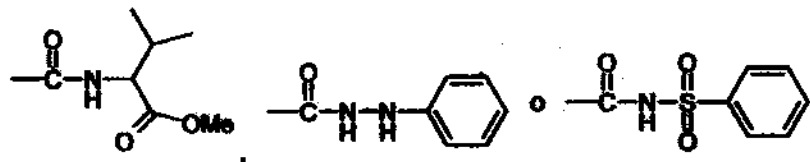
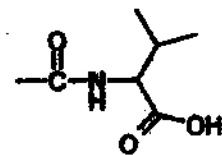
R' es cicloheptano, cicloheptano-metileno, ciclohexano, ciclohexano-metileno, ciclohexano-etileno, ciclopentano, biciclo[2.2.1]heptano, indanilo, tetrahidropiranilo, triclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-metileno, isopropilo, isopentilo, n-hexanilo, bencilo, o 4-trifluorometilbencilo;

10

R'' es hidrógeno o metilo;

R^2 es cloro;

R^3 es carboxi, $-C(O)NH_2$, 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo,



15

R^4 es hidrógeno, metilo o bencilo;

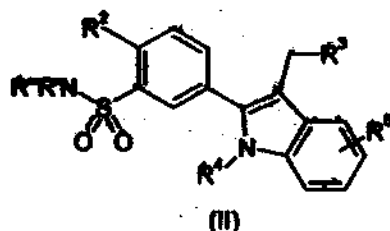
R^5 es hidrógeno, cloro, hidroxilo, metilo, isopropilo, t-butilo, metoxi o trifluorometoxi; y

R^6 y R^7 son ambos hidrógeno;

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

20

27.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que el compuesto es de fórmula (II):



25

281
262

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

5 28.- El compuesto según la reivindicación 27, en el que R' es cicloalquilo, heterocíclico, arilcicloalquilo o cicloalquilarilo, y R'' es hidrógeno o alquilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

10 29.- El compuesto según la reivindicación 27, en el que R' es cicloalquilo, y R'' es hidrógeno o alquilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

30.- El compuesto según la reivindicación 27, en el que R² es halo, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

15 31.- El compuesto según la reivindicación 27, en el que R² es cloro, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

20 32.- El compuesto según la reivindicación 27, en el que R² es alquilo, alcoxi o haloalquilo, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

25 33.- El compuesto según la reivindicación 27, en el que R² es metilo, metoxi o -CF₃, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

34.- El compuesto según la reivindicación 27, en el que R³ es -C(O)-NY¹Y², carboxi, ácido bilsóster; alquilo sustituido con hidroxí; o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

30 35.- El compuesto según la reivindicación 27, en el que R³ es -COOH, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

36.- El compuesto según la reivindicación 27, en el que R⁴ es hidrógeno, alquilo o arilalquilo, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco

SA
763

farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

37.- El compuesto según la reivindicación 27, en el que R^4 es hidrógeno, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

38.- El compuesto según la reivindicación 27, en el que R^5 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo o haloalcoxi, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o un sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

39.- El compuesto según la reivindicación 27, en el que:
 R^1 es cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo, cicloalquilarilo, o alquilo, opcionalmente sustituido con cicloalquilo o arilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con haloalquilo;

R^m es hidrógeno o alquilo;

R^2 es halo;

R^3 es $-C(O)-NY^1Y^2$, carboxi, ácido bioisómero; alquilo sustituido con hidroxilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo o arilalquilo; y

R^5 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo o haloalcoxi,

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

40.- El compuesto según la reivindicación 27, en el que:

R^1 es cicloalquilo, heterociclilo, arilcicloalquilo o cicloalquilarilo, o alquilo o alquilo sustituido con cicloalquilo;

R^m es hidrógeno o alquilo;

R^2 es halo;

R^3 es $-C(O)-NY^1Y^2$, carboxi, o ácido bioisómero;

Y^1 y Y^2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, o alquilo sustituido con carboxi o alcóxicarbonilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo o arilalquilo; y

R^5 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo o haloalcoxi,

o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

41.- El compuesto según la reivindicación 27, en el que:

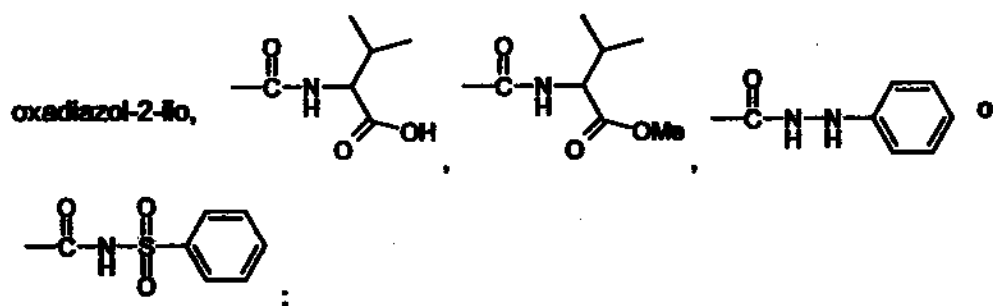
272
264

R¹ es hidrógeno, cicloheptano, cicloheptano-metileno, ciclohexano, ciclohexano-metileno, ciclohexano-etileno, ciclopentano, biciclo[2.2.1]heptano, indanilo, fenilo, tetrahidropirano, triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-metileno, metilo, isopropilo, isopentilo, n-hexanilo, bencilo o 4-trifluorometilbencilo;

5 R² es hidrógeno o metilo;

R² es cloro;

R³ es carboxi, -CH₂-OH, -C(O)-NH₂, -C(=O)-NH-SO₂-CH₃, 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-



10

R⁴ es hidrógeno, metilo o bencilo; y

R⁵ es hidrógeno, cloro, hidroxilo, metilo, isopropilo, t-butilo, metoxi o trifluorometoxi, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o

15 solvato del profármaco.

42.- El compuesto según la reivindicación 27, en el que

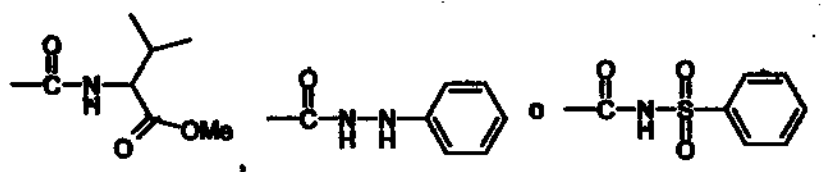
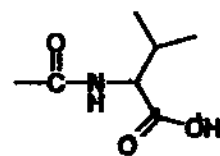
R¹ es cicloheptano, cicloheptano-metileno, ciclohexano, ciclohexano-metileno, ciclohexano-etileno, ciclopentano, biciclo[2.2.1]heptano, indanilo, tetrahidropirano, triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-metileno, isopropilo, isopentilo, n-hexanilo, bencilo o 4-trifluorometilbencilo;

20

R² es hidrógeno o metilo;

R² es cloro;

R³ es carboxi, -C(O)-NH₂, 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo,



25

23/3
265

R⁴ es hidrógeno, metilo o bencilo; y

R⁵ es hidrógeno, cloro, hidroxilo, metilo, isopropilo, t-butilo, metoxi o trifluorometoxi, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

43.- El compuesto o el profármaco de éster farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, que es:

- ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilsulfamoi)-4-cloro-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 10 ácido [2-(4-cloro-3-hexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-(indan-2-ilsulfamoi)-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-ciclopentilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-(2,2-dimetil-propilsulfamoi)-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-isopropilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 15 ácido [2-(4-cloro-3-(2-ciclohexil-etilsulfamoi)-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-fenilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-(ciclohexilmetil-sulfamoi)-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-(1-etil-propilsulfamoi)-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-(cicloheptilmetil-sulfamoi)-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 20 ácido [2-(4-cloro-3-[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-ilmetil)-sulfamoi]-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-cicloheptilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-(tetrahidro-piran-4-ilsulfamoi)-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 25 ácido [2-(4-cloro-3-metilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-sulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [5-terc-butil-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metil-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]-acético;
- 30 ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(3-bencil-sulfamoi-4-cloro-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-(ciclohexil-metil-sulfamoi)-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-(4-trifluorometil-bencil-sulfamoi)-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-acético;
- 35 ácido [1-bencil-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;

274
266

- ácido {2-[4-cloro-3-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-1-metil-1H-indol-3-il}-acético;
- ácido (S)-2-{2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acetilamino}-3-metil-butírico;
- ácido (S)-2-{2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acetilamino}-3-metil-
- 5 butírico;
- éster 2-dimetilaminoetilico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 2-cloro-N-ciclohexil-5-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)-1H-indol-2-il]-bencensulfonamida;
- 10 5-[3-(2-bencensulfonilamino-2-oxo-etil)-1H-indol-2-il]-2-cloro-N-ciclohexil-bencensulfonamida;
- 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acetamida;
- 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-acetamida;
- éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 15 2-cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1-metil-1H-indol-2-il]-bencensulfonamida;
- ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [5-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 20 ácido {2-[3-(ciclohexil-metil-sulfamoi)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético;
- ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido 2-[2-(3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-propiónico;
- ácido [2-(4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-4-metoxi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 25 ácido [2-(3-cloro-4-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-4-metil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-5-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoi-5-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 30 ácido [2-(3-bencensulfonilamino-4-clorofenil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido {2-[4-cloro-3-(ciclohexancarbonil-amino)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético;
- ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-3-carboxílico; o
- ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoi-fenil)-1H-indol-6-carboxílico;
- o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato.

2/15
267

44.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, uno de sus profármacos farmacéuticamente aceptables, o una sal, hidrato o solvato del profármaco farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 4, o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, uno de sus profármacos farmacéuticamente aceptables, o una sal, hidrato o solvato del profármaco farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

46.- Un método para tratar una enfermedad alérgica, mastocitosis sistémica, un trastorno acompañado de la activación sistémica de los mastocitos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eccema, enfermedades acompañadas por picor, una enfermedad que es generada de forma secundaria como resultado del comportamiento que acompaña al picor, inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión por reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuresía, o colitis ulcerosa, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptables, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

47.- El método según la reivindicación 43, en el que las enfermedades generadas de forma secundaria como resultado del comportamiento que acompaña al picor son cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección o trastorno del sueño.

48.- Un método para tratar la rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a los alimentos, mastocitosis sistémica, un trastorno acompañado de la activación sistémica de los mastocitos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eccema, dermatitis atópica, urticaria, inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión por reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuresía o colitis ulcerosa, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1, o su sal

farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptables, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

49.- Un método para tratar a un paciente que sufre una enfermedad alérgica, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad
5 farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptables, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

50.- Un método para tratar el asma bronquial, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del
10 compuesto según la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptables, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

51.- Un método para tratar la rinitis alérgica, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del
15 compuesto según la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptables, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

52.- Un método para tratar la dermatitis alérgica, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente
20 eficaz del compuesto según la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptables, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

53.- Un método para tratar la conjuntivitis alérgica, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente
25 eficaz del compuesto según la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptables, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

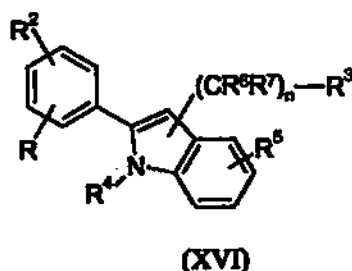
54.- Un método para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad
30 farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptables, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

55.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un
35 compuesto seleccionado del grupo que que consiste en un antihistamínico, un

278
270

RESUMEN

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (XVI)



- 5 en la que R, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen en este documento, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato, su profármaco farmacéuticamente aceptables, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco, una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz
- 10 de uno o más compuestos según la fórmula (XVI) mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un método para tratar a un paciente que sufre un trastorno mediado por la PGD2 incluyendo, pero sin limitación, enfermedades alérgicas (tales como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y alergia a los alimentos), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados
- 15 de la activación sistémica de los mastocitos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eccema, enfermedades acompañadas por picor (tales como dermatitis atópica y urticaria), enfermedades (tales como cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección y trastornos del sueño) que se generan de forma secundaria como resultado del comportamiento que acompaña al picor (tales como
- 20 escarificaciones y contusiones), inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión por reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuresía, colitis ulcerosa y similares, administrando a dicho paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (XVI).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference US20030155W0	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/002736	International filing date (day/month/year) 25/01/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 26/01/2005
Applicant AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.		

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

This international search report consists of a total of 5 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 39.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTF VATIONAL SEARCH REPORT

national application No

PCT/US2006/002736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D209/12 C07D209/18 C07D209/22 C07D209/24 C07D413/06
A61K31/404 A61K31/405 A61K31/4245 A61P11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002381259 retrieved from STN Order numbers : DHT-5086, -5041, -4986, -4941 and -4886. abstract	1-3
P,X	& "AMBINTER STOCK SCREENING COLLECTION" 3 July 2005 (2005-07-03), AMBINTER , PARIS, FRANCE — — — — — — / —	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 May 2006

Date of mailing of the international search report

01/06/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Te. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Von Daecke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/002736

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CACCHI, SANDRO ET AL: "Palladium-catalyzed cyclization of o-alkynyltrifluoroacetanilides with allyl esters. A regioselective synthesis of 3-allylindoles" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 63(4), 1001-1011 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1998, XP002381255 Table 2, entry 21; Table 3, entry 5	1-3
X	EP 0 639 567 A1 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC., JAPAN) 22 February 1995 (1995-02-22) examples 5, 40, 111	1-3
X	FUKUYAMA, TOHRU ET AL: "A Novel Tin-Mediated Indole Synthesis" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 116(7), 3127-8 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1994, XP002381256 example 5b; table 2	1-3
P,A	WO 2005/054232 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BONNERT, ROGER, VICTOR; MOHAMM) 16 June 2005 (2005-06-16) the whole document	1-56
P,A	EP 1 600 440 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD) 30 November 2005 (2005-11-30) the whole document	1-56
A	& WO 2004/078719 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD; IWAHASHI, MAKI; NAGANAWA, ATSUSHI; NISHIY) 16 September 2004 (2004-09-16) the whole document	1-56
A	WO 2004/106302 A (ASTRAZENECA AB; BONNERT, ROGER; RASUL, RUKHSANA) 9 December 2004 (2004-12-09) the whole document	1-56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/002736

282
279

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Although claims 46-54 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTL NATIONAL SEARCH REPORT

Classification of patent family members

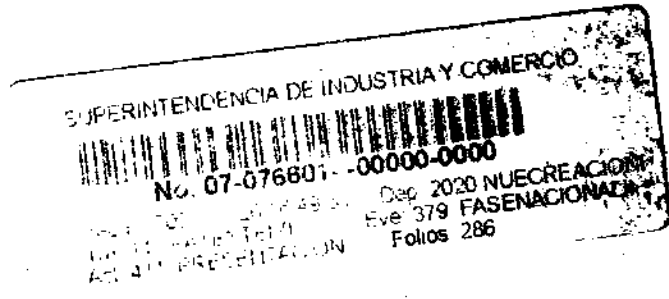
International application No.

PCT/US2006/002736

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0639567 A1	22-02-1995	AU 665690 B2	11-01-1996
		AU 4271193 A	13-12-1993
		CA 2135160 A1	25-11-1993
		WO 9323374 A1	25-11-1993
		US 5496844 A	05-03-1996
WO 2005054232 A	16-06-2005	NONE	
EP 1600440 A	30-11-2005	WO 2004078719 A1	16-09-2004
		US 2006089353 A1	27-04-2006
WO 2004078719 A	16-09-2004	EP 1600440 A1	30-11-2005
		US 2006089353 A1	27-04-2006
WO 2004106302 A	09-12-2004	AU 2004242624 A1	09-12-2004
		CA 2526866 A1	09-12-2004
		EP 1656346 A1	17-05-2006

283
275

286
276



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NET : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 57,355
FECHA : JULIO 16 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63769910	16/07/2007	53,700,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

SUM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

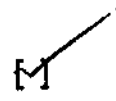
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Co 15896-841-017-1

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edson Navarro
Firma Responsable

Fecha Julio 26/07.

298-1
278

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor (a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

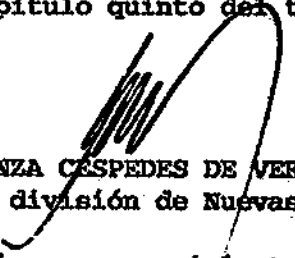
REFERENCIA	Radicación No.	7 76601
	Solicitud internacional	PCT/US2006/002736
	Fecha inicio fase nacional	26/08/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	13101

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 OCT. 2007
adpall