



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION



09-2745^{OF}

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

2-FENILINDOLES COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR
DE LA PROSTAGLANDINA D2

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002745- -00000-0000

Fecha: 2009-01-15 11:34:15 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII- Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 177**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

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

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 Avenue de France,
75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**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@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)****1. Zhaoxia YANG**
55 Corporate Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América**3. Thaddeus R. NIEDUZAK**
55 Corporate Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América**5. Sharon JACKSON**
55 Corporate Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América**2. Stephan REILING**
55 Corporate Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América**4. Rose M. MATHEW**
55 Corporate Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América**6. Keith J. HARRIS**
55 Corporate Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2007/073945Fecha: 20 de julio de 2007Publicación Internacional No. WO 2008/014186 A1Fecha: 31 de enero de 2008

6

Título (54)**2-FENILINDOLES COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA
PROSTAGLANDINA D2**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 209/018

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US
US
US

(32) Fecha

25 de julio de 2006
25 de julio de 2006
25 de julio de 2006

(31) Número de Solicitud

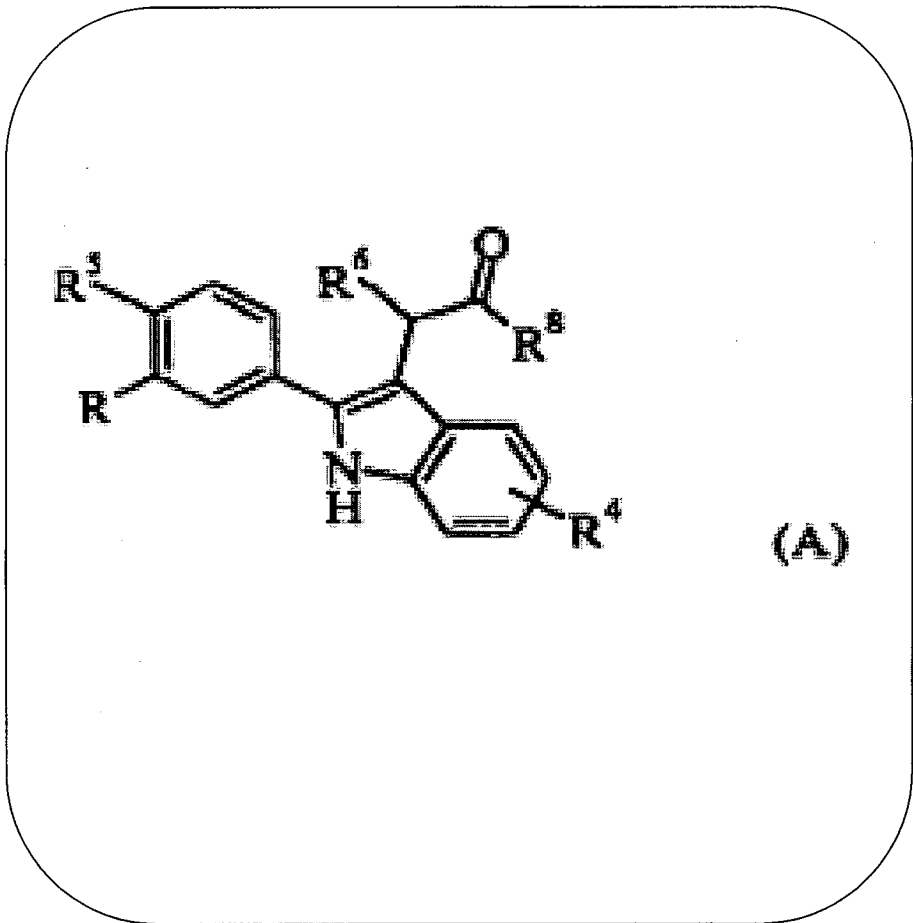
60/820,301
60/820,302
60/820,299

9	Comprobante de pago No.: 09-3,063 Comprobante de pago No.: 09-3,106	Fecha: 14 de enero de 2009 Fecha: 14 de enero de 2009
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo. ☒ Comprobante de pago de la tasa por 1 reivindicación adicional a la décimo quinta reivindicación por \$25.000.oo ☐ 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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

166

24

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/014186 A1

Descripción:

Páginas 71 en el idioma original

Páginas 75 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

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
SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**

F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05,057,645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, 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 se tratare 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.

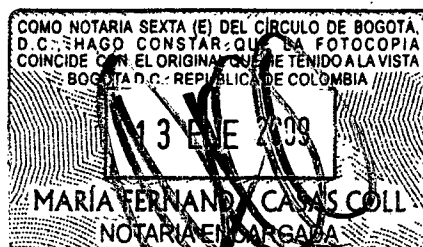
Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no 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 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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, 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 mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation 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, 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



NOTA: El presente documento es una fotocopia de un documento original que se encuentra en el archivo de la Notaria. El presente documento es una fotocopia de un documento original que se encuentra en el archivo de la Notaria.



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 oficiosos.

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

en/in

por/by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessous.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public

2. - a été signé par *le notaire*

3. - agissant en qualité de *notaire*

4. - est revêtu du sceau de *la Cour*

ATTESTE

5. - à Paris

le **21 JUN 2005**

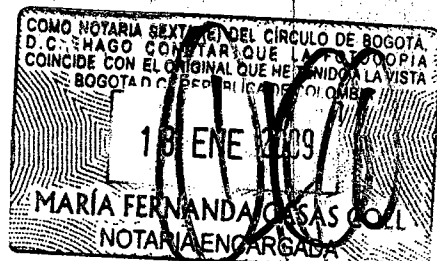
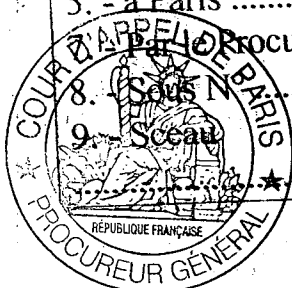
6. - par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. - Sceau

81902/2005

9. - Sceau

Le. *signature*



la Commission
de la République
française

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS



Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris
Le 20/06/05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
Le présent acte public

2. a été signé par

3. agissant en qualité de

4. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

5. à

6. le

7. par

8. N°

9. Sceau/cachet :

10. Signature :



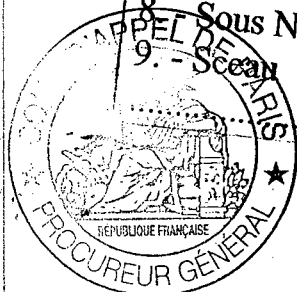
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *Me Koenig*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *Ac. Ét. D. H.*

ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**
7. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *81903*

Le. *[Signature]* signature



Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER** (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por **EMILIO FERRERO** el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma Ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 4118 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 2000
del Ministerio de Justicia



(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

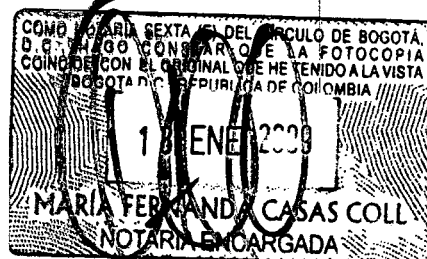
5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.
- 10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 SIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 4118 DEL
5 DE SEPT. 2000
del Ministerio de Justicia



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

Lucas
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Maria Fernanda Casas Coll
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

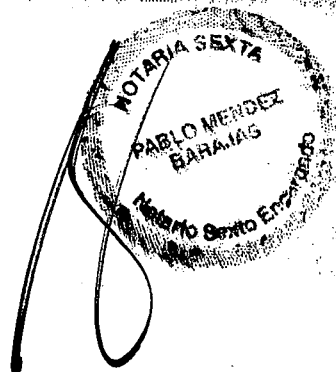
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Samin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

SANTAFE DE BOGOTA, 12 JUL 2005

ES/SON AUTENTICA(S)



COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA EN BOGOTA D.C. REPT. COLOMBIA

13 ENE 2009

MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 January 2008 (31.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/014186 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 209/18 (2006.01) A61P 27/14 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/073945

(22) International Filing Date: 20 July 2007 (20.07.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/820,301 25 July 2006 (25.07.2006) US
60/820,302 25 July 2006 (25.07.2006) US
60/820,299 25 July 2006 (25.07.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France, 75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): YANG, Zhaoxia [CN/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). REILING, Stephan [DE/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). NIEDUZAK, Thaddeus R. [US/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). MATHEW, Rose M. [IN/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). JACKSON, Sharon [US/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). HARRIS, Keith J. [GB/US]; 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

(74) Agents: LIN, Jiang et al.; sanofi-aventis U.S. LLC, Route 202-206, P. O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800 (US).

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

Declarations under Rule 4.17:

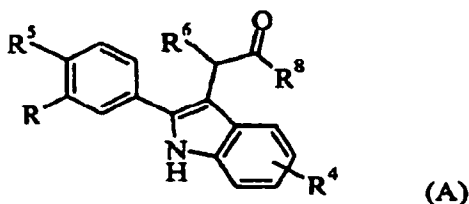
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report

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

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



(57) Abstract: The present invention is directed to 2-phenyl-indole compounds (A), their preparation, pharmaceutical compositions containing these compounds, and their pharmaceutical use in 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, eczema, urticaria 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 accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like.

WO 2008/014186 A1

5

10 **2-PHENYL-INDOLES AS PROSTAGLANDIN D2 RECEPTOR ANTAGONISTS****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
15 treatment of disease states capable of being modulated by the inhibition of the prostaglandin D2 receptor.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Local allergen challenge in patients with allergic rhinitis, bronchial asthma, allergic
20 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
30 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].

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.

In asthma, the respiratory epithelium has long been recognized as a key source of
5 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 Remodeling 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 [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H,
10 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 [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T,
15 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
20 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].

25 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].
30 PGD₂, therefore, appears to act on the DP receptor and plays an important role in elicitation of certain key features of allergic asthma.

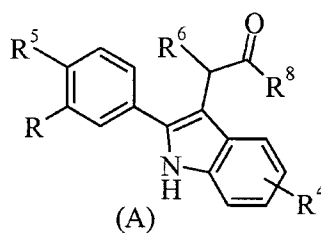
13

- 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.,
- 5 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].
- 10 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,
- 15 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].

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to a compound of formula (A),

20



wherein:

- R is $R^1CH_2SO_2-$, $R^2CH_2SO_2NH-$, or R^3NHSO_2- ,
- 25 R^1 is phenyl optionally substituted with halo,
- R^2 is phenyl substituted with halo,
- R^3 is 2,6-dichloro-benzyl, 3,5-dichloro-benzyl, 2,4-dichloro-phenylethyl, 2-methoxy-phenylethyl, 3-methoxy-phenylethyl, 4-methoxy-phenylethyl, 2-trifluoromethyl-phenylethyl, phenylethyl or 3-phenyl-n-propyl,

17

R⁴ is hydrogen,
R⁵ is chloro,
R⁶ is hydrogen and
R⁸ is hydroxy; or

5

R is cyclohexylaminosulfonyl,
R⁴ is 4-chloro, 4-fluoro, 4-methyl or 7-chloro,
R⁵ is chloro or ethyl,
R⁶ is hydrogen or methyl, and
10 R⁸ is hydroxy; or

R is cyclohexylaminosulfonyl,

R⁴ is hydrogen,

R⁵ is chloro,

15 R⁶ is hydrogen,

R⁸ is -NHR⁷, and

R⁷ is methyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, haloalkylsulfonyl or tetrazolyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically

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

20 the prodrug.

Another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising, a
pharmaceutically effective amount of one or more compounds of the invention, 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, in
admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.

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
30 rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic
mastocytosis, disorders accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock,
bronchoconstriction, bronchitis, eczema, urticaria, diseases accompanied by itch (such as
atopic dermatitis and urticaria), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation,

15

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 accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like by administering to said patient a
5 pharmaceutically effective amount of a compound of the invention, 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.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

10

Definition of the Terms

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

15 “Compounds of the present invention”, and equivalent expressions, are meant to embrace compounds of Formulae (A), (I), (II) or (III) 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
20 permits.

“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.

25

“Haloalkylsulfonyl” means haloalkyl-SO₂-. Example includes CF₃-SO₂-.

“Patient” includes human and other mammals.

30 “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

26

use of the compounds of the invention. The term "prodrug" means a compound that is transformed *in vivo* to yield a compound of the invention 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. Bandgaard, 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); 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), which are incorporated herein by reference.

An example of the prodrugs of a compound of the 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 the invention. For example, an ester prodrug of a compound of the invention containing a carboxy group may be convertible by hydrolysis *in vivo* to the corresponding compound of the invention, such as methyl ester prodrug, ethyl ester prodrug or 2-dimethylamino-ethyl ester prodrug.

"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.

"Pharmaceutically effective amount" means an amount of compound, or compounds, according to the present invention effective that produces the desired therapeutic effect described herein, such as allergy relieving, or inflammatory relieving effect.

17

“Solvate” means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association includes hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. “Solvate” encompasses both
5 solution-phase and isolable solvates. Representative solvates include hydrates, ethanولات and methanولات.

Some of the compounds of the present invention are basic, and such compounds are useful in the form of the free base, or in the form of a pharmaceutically acceptable acid addition salt
10 thereof.

Acid addition salts are a more convenient form for use; and in practice, use of the salt form inherently amounts to use of the free base form. The acids which can be used to prepare the acid addition salts include preferably those which produce, when combined with the free base,
15 pharmaceutically acceptable salts, that is, salts whose anions 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 anions. Although pharmaceutically acceptable salts of said basic compounds are preferred, all acid addition salts are useful as sources of the free base form even if the particular salt, *per se*, is desired only as an
20 intermediate product as, for example, when the salt is formed only for purposes of purification, and identification, or when it is used as intermediate in preparing a pharmaceutically acceptable salt by ion exchange procedures. In particular, acid addition salts can be prepared by separately reacting the purified compound in its free base form with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. Pharmaceutically
25 acceptable salts within the scope of the invention include those derived from mineral acids and organic acids. Exemplary acid addition salts include the hydrobromide, hydrochloride, sulfate, bisulfate, phosphate, nitrate, acetate, oxalate, valerate, oleate, palmitate, quinate, stearate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactiobionate, sulfamates,
30 malonates, salicylates, propionates, methylene-bis- β -hydroxynaphthoates, gentisates, isethionates, di-*para*-toluoyltartrates, ethanesulfonates, benzenesulfonates, cyclohexylsulfamates and laurylsulfonate salts. See, for example S.M. Berge, *et al.*,

19

"Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977), which is incorporated herein by reference.

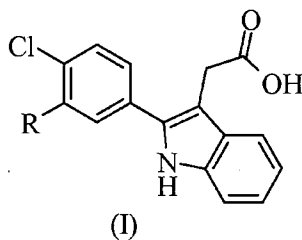
Where the compound of the invention is substituted with an acidic moiety, base addition salts may be formed and are simply a more convenient form for use; and in practice, use of the salt form inherently amounts to use of the free acid form. The bases which can be used to prepare the base addition salts 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 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, 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, diethylamine, piperazine, tris(hydroxymethyl)-aminomethane, tetramethylammonium hydroxide, triethylamine, dibenzylamine, ephenamine, dehydroabietylamine, N-ethylpiperidine, benzylamine, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, basic amino acids, e.g., lysine and arginine, and dicyclohexylamine.

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.

It will be appreciated that compounds of the present invention may contain asymmetric centers. These asymmetric centers may independently be 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
5 individual geometrical isomers and stereoisomers and mixtures thereof, including racemic mixtures, of compounds of the invention. 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 the
10 invention are possible, the present invention is intended to include all tautomeric forms of the compounds.

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
15 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
20 precedence over the nomenclature name.

One particular embodiment of the present invention is a compound of formula (I),



wherein:

- 25 R is $R^1CH_2SO_2-$, $R^2CH_2SO_2NH-$, or R^3NHSO_2- ;
R¹ is phenyl optionally substituted with halo;
R² is phenyl substituted with halo; and

21

R³ is 2,6-dichloro-benzyl, 3,5-dichloro-benzyl, 2,4-dichloro-phenylethyl, 2-methoxy-phenylethyl, 3-methoxy-phenylethyl, 4-methoxy-phenylethyl, 2-trifluoromethyl-phenylethyl, phenylethyl or 3-phenyl-n-propyl;

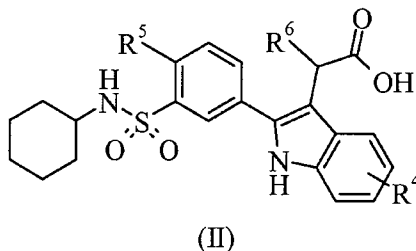
or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically

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

Another particular embodiment of the present invention is a compound of formula (I), wherein R is R³NHSO₂-, a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a

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

- 15 Another particular embodiment of the present invention is a compound of formula (II),



wherein:

- 20 R⁴ is 4-chloro, 4-fluoro, 4-methyl or 7-chloro;

R⁵ is chloro or ethyl; and

R⁶ is hydrogen or methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically

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

- 25 prodrug.

Another particular embodiment of the present invention is a compound of formula (II),

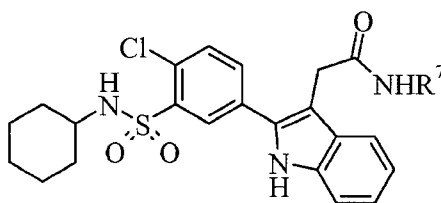
wherein R⁵ is chloro and R⁶ is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or

22

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

Another particular embodiment of the present invention is a compound of formula (III),

5



(III)

wherein R⁷ is methyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, haloalkylsulfonyl or tetrazolyl, 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 present invention is a compound selected from

{2-[4-Chloro-3-(2,6-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid,

{2-[4-Chloro-3-(3,5-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid,

(2-{4-Chloro-3-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid,

(2-{4-Chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid,

(2-{4-Chloro-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid,

(2-{4-Chloro-3-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid,

(2-{4-Chloro-3-[2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid,

[2-(4-Chloro-3-phenethylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid,

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

2-[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-N-methyl-acetamide,

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

Potassium, [4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate,

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

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

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

23

- 2-Chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-methanesulfonylamino-2-oxo-ethyl)-1H-indol-2-yl]-benzenesulfonamide,
2-Chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-ethanesulfonylamino-2-oxo-ethyl)-1H-indol-2-yl]-benzenesulfonamide,
5 2-Chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-oxo-2-trifluoromethanesulfonylamino-ethyl)-1H-indol-2-yl]-benzenesulfonamide,
2-[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-N-(1H-tetrazol-5-yl)-acetamide,
[2-(3-cyclohexylsulfamoyl-4-ethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid,
10 2-[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-propionic acid,
{2-[4-Chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid, or
{2-[4-Chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonylamino)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid,
or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the
15 prodrug.

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
20 medical disorders.

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
25 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
30 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

34

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 accident, chronic
5 rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like.

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

- 10 (i) antihistamines, such as fexofenadine, loratadine and citirizine, for the treatment of allergic rhinitis;
- (ii) leukotriene antagonists, such as montelukast and zafirlukast, for the treatment of allergic rhinitis, COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc - please specifically refer to the claims in WO 01/78697 A2;
- (iii) beta agonists, such as albuterol, salbuterol and terbutaline, for the treatment of asthma,
15 COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc;
- (iv) antihistamines, such as fexofenadine, loratadine, desloratadine and cetirizine, for the treatment of asthma, COPD, 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
20 (vi) with TP (Thromboxane A2 receptor) or CrTh2 (chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells) antagonists, such as Ramatrobran (BAY-u3405), for the treatment of COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc.

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

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

30 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 administration of a prostaglandin D2 receptor antagonist, for example conditions as hereinbefore described, which comprises the administration to the patient of an effective

25

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.

5

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

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.

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.

"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, inhalants 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.

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.

Pharmaceutically acceptable carriers include at least one component selected from the group comprising pharmaceutically acceptable carriers, diluents, coatings, adjuvants, excipients, or

28

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
5 dispensing agents, depending on the nature of the mode of administration and dosage forms.

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.

10

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

15

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

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

20

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

25

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, cetostearyl alcohol, myristyl alcohol, glyceryl mono-stearate and sodium lauryl sulfate, fatty acid esters of sorbitan, vegetable oils (such as cottonseed oil, groundnut oil, com 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.

30

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

27

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

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

- 5 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.

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
10 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.

- 15 "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
20 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
25 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.

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

"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.

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

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

29

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 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.

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 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 way together with the oil and fat make up the emulsifying ointment base which forms the oily dispersed phase of the cream formulations.

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 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.

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 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
5 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 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,
10 melt in the rectum or vaginal cavity and release the active component.

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
15 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 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
20 have a suitably adjusted pH, with the blood of the intended recipient.

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
25 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 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 according to conventional
30 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.

31

- 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 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.
- 10 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 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
- 15 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, 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.
- 20 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 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
- 25 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.
- 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
- 30 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.

32

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.

An ester prodrugs of the compounds of the invention may be prepared by coupling compounds of the invention having a carboxy group, with an alcohol of Formula YOH (wherein Y is alkyl or alkyl substituted by amino, alkylamino or dialkylamino), to give an ester bond using standard coupling procedures. Examples include coupling in the presence of HBTU, and optionally in the presence of DIEA, in DCM at room temperature.

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.

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.

33

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.

5

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.

10

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.

15

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

The compounds of the invention, their methods or 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.

25

Compounds of the invention are identified, for example, by the following analytical methods.

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

30

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

34

chromatography is performed on a Hewlett Packard 1100 Series Binary Pump & Degasser; stationary phase: Phenomenex Synergi 2 μ 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, N₂ pressure = 4 bar.

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.

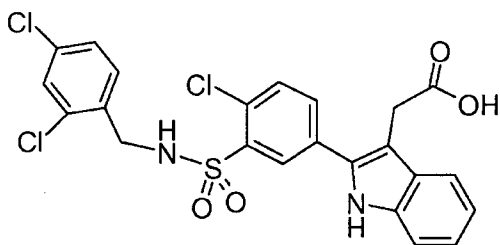
As used in the examples and preparations that follow, as well as the rest of the application, the terms used therein shall have the meanings indicated: “kg” refers to kilograms, “g” refers to grams, “mg” refers to milligrams, “ μ g” refers to micrograms, “mol” refers to moles, “mmol” refers to millimoles, “M” refers to molar, “mM” refers to millimolar, “ μ M” refers to micromolar, “nM” refers to 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 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, “SPA” = Scintillation Proximity Assay, “ATTC” = American Type Culture Collection, “FBS” = Foetal Bovine Serum, “MEM” = Minimal Essential Medium, “CPM” = Counts Per Minute, “EtOAc” = ethyl acetate, “PBS” = Phosphate Buffered Saline, “TMD” = transmembrane domain, “IBMX” = 3-isobutyl-1-

35

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" = TFA, "Prep LC" = preparatory "flash" liquid chromatography, "SPE" = solid phase extraction, "LAH" = lithium aluminum hydride, "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, "LiOH" = lithium hydroxide, "~" = approximately, "IC₅₀" = the concentration of the compound producing 50% inhibition in the SPA cAMP assay in human LS174 T cells.

EXAMPLES

Example 1:

(a) {2-[4-Chloro-3-(2,4-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid

20

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, 0.706 mol) is added in portions to the mechanically stirred solution, and the reaction mixture is stirred at the temperature between about -5°C and about -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 dried, and finally dried in a vacuum oven at about 85°C to afford 4-(4-chloro-3-nitro-phenyl)-4-oxo-butyric acid as a solid (159.1 g).

36

Step 2. To a mechanically stirred suspension of 4-(4-chloro-3-nitro-phenyl)-4-oxo-butyric acid (150 g, 0.582 mol) in water (900 mL) and concentrated HCl (12 mL) is added sodium bisulfite solution (393 g, 2.07 mol, 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. 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-butyric acid as a solid (79.3 g). LCMS: R_T = 2.39 minutes, 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 (broad s, 1 H).

10

Step 3: 4-(3-Amino-4-chloro-phenyl)-4-oxo-butyric acid (16.2 g, 71.16 mmol) 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, 76.1 mmol) in water (18 mL) is added via a 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, 32.7 mmol) 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-butyric acid as a solid (12.94 g.). LCMS: R_T = 2.68 minutes, 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 (broad s, 1 H).

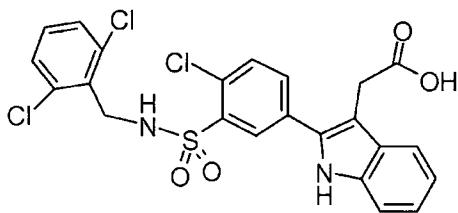
Step 4: 4-(4-Chloro-3-chlorosulfonyl-phenyl)-4-oxo-butyric acid (2 g, 6.43 mmol) is added to a stirred solution of 2,4-dichlorobenzylamine (2.82 g, 16 mmol) in DCM : MeOH mixture (1:1, 50 mL) at 0°C. The reaction mixture is warmed to room temperature and stirred for 20 hours. The reaction mixture is acidified with 2 N aqueous HCl (pH ~ 2) and extracted twice with DCM. The combined organic layer is washed with water, brine, dried over sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to afford 4-[4-chloro-3-(2,4-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyric acid as a semi-solid (2.1 g). LCMS: R_T = 2.38 minutes, MS: 448 (M-H).

30

37

Step 5: To a mixture of 4-[4-chloro-3-(2,4-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyric acid (800 mg, 1.78 mmol), p-toluene sulfonic acid monohydrate (520 mg, 2.7 mmol), and zinc chloride (370 mg, 2.7 mmol) in glacial acetic acid (15 mL) in a microwave vessel is added phenylhydrazine (300 mg, 2.78 mmol). 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 preparative HPLC separation (mobile phase: acetonitrile-water with 0.1% TFA; gradient 10-100% over 10 minutes) to afford {2-[4-chloro-3-(2,4-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid as a solid (145 mg). LCMS: R_T = 2.78 minutes, MS: 523 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 3.74 (s, 2H) 4.23 (d, J=6 Hz, 2H) 7.06 (t, J=7 Hz, 1H) 7.17 (t, J=7 Hz, 1H) 7.3-7.48 (m, 4H), 7.56 (d, J=8 Hz, 1H) 7.75 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.87 (d, J=8 Hz, 1H) 8.22 (d, J=2 Hz, 1H) 8.64 (t, J=6.9 Hz, 1H) 11.52 (s, 1H), 12.4 (broad s, 1H). IC_{50} = 4 nM

(b){2-[4-Chloro-3-(2,6-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid



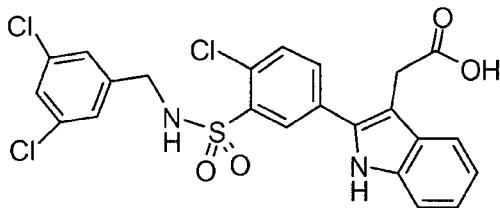
Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a), step 4, but substituting 2,6-dichlorobenzylamine (2.82 g) for 2,4-dichlorobenzylamine, there is prepared 4-[4-chloro-3-(2,6-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyric acid as a powder (2.12 g). LCMS: R_T = 2.1 minutes, MS: 448 (M-H).

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a), step 5, but substituting 4-[4-chloro-3-(2,6-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyric acid (0.8 g) for 4-[4-chloro-3-(2,4-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyric acid, there is prepared {2-[4-chloro-3-(2,6-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid as a solid (80 mg).

LCMS: $R_T = 2.72$ minutes, MS: 523 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 3.75 (s, 2H) 4.36 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz), 7.06 (t, $J = 7$ Hz, 1H) 7.1-7.45 (m, 5H) 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 7.57 (d, $J = 8$ Hz, 1H) 7.88 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H) 8.25 (d, $J = 2$ Hz, 1H) 8.33 (t, $J = 5$ Hz, 1H) 11.5 (s, 1H), 12.4 (broad s, 1H). $\text{IC}_{50} = 3$ nM

5

(c) {2-[4-Chloro-3-(3,5-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid

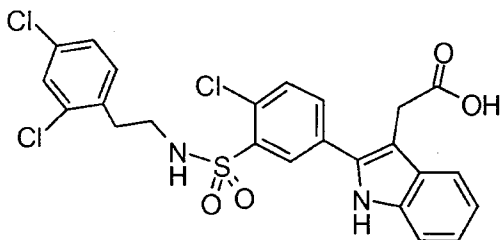


Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a), step 4, but substituting 3,5-dichlorobenzylamine (2.82 g) for 2,4-dichlorobenzylamine, there is prepared 4-[4-chloro-3-(3,5-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyrac acid as a solid (2.12g). LCMS: $R_T = 2.42$ minutes, MS: 450 (M+H).

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-[4-chloro-3-(3,5-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyrac acid (0.8 g) for 4-[4-chloro-3-(2,4-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyrac acid, there is prepared {2-[4-chloro-3-(3,5-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid as a solid (160 mg). LCMS: $R_T = 2.78$ minutes, MS: 523 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 3.72 (s, 2H) 4.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 7$ Hz, 1H) 7.1-7.45 (m, 5H) 7.57 (d, $J = 8$ Hz, 1H) 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H) 7.85 (dd, $J = 6.2$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H) 8.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H) 8.65 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H) 11.5 (s, 1H), 12.4 (broad s, 1H). $\text{IC}_{50} = 12$ nM

20

(d) (2-{4-Chloro-3-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid



25

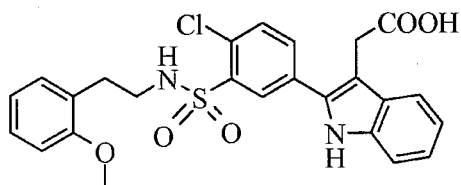
Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1(a), step 4, but substituting 2,4-dichlorophenethylamine (3.04 g) for 2,4-dichlorobenzylamine, there is prepared 4-{4-chloro-3-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-4-oxo-butyrac acid as a solid (2.3 g).

5 LCMS: $R_T = 2.52$ minutes, MS: 464 (M+H).

Step 2: By proceeding in a similar manner to Example 1(a) method A, step 5, but substituting 4-{4-chloro-3-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-4-oxo-butyrac acid (0.83 g) for 4-[4-chloro-3-(2,4-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-4-oxo-butyrac acid, there is
10 prepared (2-{4-chloro-3-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid (150 mg). LCMS: $R_T = 2.64$ minutes, MS: 537 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2.81 (t, J=7 Hz, 2H) 3.2 (m, 2H) 3.75 (s, 2H), 7.06 (t, J=7.2 Hz, 1H) 7.16(t, J=7.3 Hz, 1H) 7.29 (s, 2H) 7.43 (m, 2H) 7.56 (d, J=7.7 Hz, 1H) 7.74 (d, J= 8.2Hz, 1H) 7.9 (dd, J=6.3 Hz, J=2.2 Hz, 1H) 8.13 (t, J=5.7 Hz, 1H) 8.23 (d, J=2.2 Hz, 1H) 11.52 (s, 1H), 12.4
15 (broad s, 1H). $\text{IC}_{50} = 2$ nM

Example 2:

(a) (2-{4-Chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid



20

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
25 solid is recrystallized from ethanol to afford 5-bromo-2-chloronitrobenzene (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-chloronitrobenzene (7 g). MS: 235 (M+H); m.p. $65-67^\circ\text{C}$.

20

Step 2. A solution of 5-bromo-2-chloronitrobenzene (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 Et₂O) under N₂. The resulting suspension is stirred for 1 hour and Et₂O (100-200 mL) is added. The mixture is filtered to afford 5-bromo-2-chloroaniline hydrochloride (4.85 g) as a solid. MS: 205 (M+H); m.p. 152-155°C.

Step 3. A suspension of 5-bromo-2-chloroaniline 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-chlorobenzenesulfonyl chloride (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-chlorobenzenesulfonyl chloride (9.6 g). MS: 288 (M+H).

Step 4. 5-Bromo-2-chlorobenzenesulfonyl chloride (2 g, 6.9 mmol) is slowly added to a solution of 2-(2-methoxy-phenyl)-ethylamine (1.6 g, 10.74 mmol) and DIEA (2.3 g, 17.8 mmol) in DCM: MeOH (1:1, 50 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 (~25 mL) and extracted twice with DCM (~50 mL). The organic layer is washed with water, brine, dried over sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to afford 5-bromo-2-chloro-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide (2.23g) as a white powder. LCMS: R_T = 2.78 minutes, MS: 403 (M+H).

Step 5. To a solution of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methoxy-1H-indol-2-ylboronic acid (2.2 g, 7.5 mmol), 5-bromo-2-chloro-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide (2 g, 5 mmol) and CsF (1.14 g, 7.5 mmol) in dioxane-H₂O (100 mL, 9:1) is added PdCl₂(dppf)₂ (400 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 filter through a short silica column. The filtrate is concentrated *in vacuo* and the residue is purified

by flash chromatography on silica gel eluting with 3% to 30% EtOAc in heptane to 2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.9 g). LCMS: R_T = 3.4 minutes, MS: 541 (M+H).

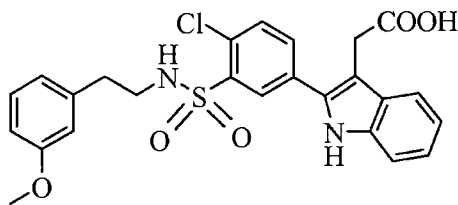
- 5 Step 6. A mixture of 2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.2 g, 2.2 mmol) and TFA : DCM (1:1, 20mL) is stirred at room temperature for 3 hours and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with saturated aqueous NaHCO₃, water, and brine. The organic layer is separated, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue is purified by flash chromatography on
10 silica gel eluting with 5% to 40% EtOAc in heptane afford 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide as a powder (980 mg). LCMS: R_T = 3 minutes, MS: 441 (M+H).

- Step 7. Oxalyl chloride (2M in DCM, 2 mL) is slowly added to a solution of 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide (600 mg, 1.36 mmol) in
15 DCM (15 mL) at 0°C. The reaction mixture is allowed to warm up to room temperature. After stirring for 3 hours, MeOH (5 mL) is added and stirred for another 10 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-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid methyl ester as a semi-solid (540 mg). LCMS: R_T =
20 2.72 minutes, MS: 527 (M+H).

- Step 8. Triethylsilane (0.5 mL) is slowly added to a solution of (2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid methyl ester (500
25 mg; 0.95 mmol) in TFA (5 mL) at room temperature. After stirring for 16 hr, the reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is purified by flash chromatography on silica gel eluting with 10% to 40% EtOAc in heptane to afford 2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid methyl ester as a semi-solid (440 mg).
LCMS: R_T = 2.88 minutes, MS: 513 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.81 (t, J = 6.8
30 Hz, 2H), 3.23 (q, J=12.6 Hz, J=6.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 5.24 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 6.1 Hz, 2.2 Hz, 1H), 8.3 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.5 (s, 1H).

Step 9. To a mixture of (2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid methyl ester (400 mg, 0.8 mmol) in MeOH/H₂O (2:1, 20 mL) is added lithium hydroxide monohydrate (200 mg, 4.8 mmol). The reaction mixture is stirred at 80°C for 3 hr and is concentrated. The residue is acidified with 2 N aqueous HCl (pH ~ 2) and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layer is washed with water, brine, dried over sodium sulfate and evaporated *in vacuo*. The residue is purified by flash chromatography on silica gel eluting with 20% to 60% EtOAc in heptane to afford (2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid as a powder (310 mg). LCMS: R_T = 2.57 minutes, MS: 497 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 2.67 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 7.02-7.2 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 6.3 Hz, 2.2 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 11.55 (s, 1H), 12.42 (s, 1H). IC₅₀ = 3.8 nM

(b) (2-{4-Chloro-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid



Step 1. By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 4, but substituting 2-(3-methoxy-phenyl)-ethylamine for 2-(2-methoxy-phenyl)-ethylamine, there is prepared 5-bromo-2-chloro-N-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide as a solid (2.2 g). LCMS: R_T = 2.71 minutes, MS: 402 (M-H).

Step2: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 5, but substituting 5-bromo-2-chloro-N-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide for 5-bromo-2-chloro-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide, there is prepared (2-{4-chloro-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as an oil (1.69 g). LCMS: R_T = 3.34 minutes, MS: 541 (M+H).

Step3: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 6, but substituting 2-{4-chloro-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester for 2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, there is prepared 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide as a solid (960 mg). LCMS: $R_T = 2.92$ minutes, MS: 441 (M+H).

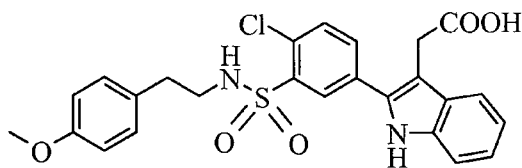
Step 4: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 7, but substituting 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide for 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide, there is prepared 2-{4-chloro-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid methyl ester as a semi-solid (551 mg). LCMS: $R_T = 2.66$ minutes, MS: 527 (M+H).

Step 5: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 8, but substituting 2-{4-chloro-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid methyl ester for (2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid methyl ester, there is prepared 2-{4-chloro-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid methyl ester (450 mg). LCMS: $R_T = 2.82$ minutes, MS: 513 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.27 (q, $J = 13$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 5.07 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 6.7 (m, 3H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 6.1$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 8.3 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H).

Step 6: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 9, but substituting 2-{4-chloro-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid methyl ester for (2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid methyl ester, there is prepared 2-{4-chloro-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid as a solid (320 mg). LCMS: $R_T = 2.5$ minutes, MS: 497 (M-H). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 6.7 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 7.12 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.9 (dd, $J = 6.2$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 8.04 (broad t, 1H), 8.25 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 11.55 (s, 1H), 12.45 (broad s, 1H). $\text{IC}_{50} = 3.3$ nM

24

(c) 2-{4-Chloro-3-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid



5

Step 1. By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 4, but substituting 2-(4-methoxy-phenyl)-ethylamine for 2-(2-methoxy-phenyl)-ethylamine, there is prepared 5-bromo-2-chloro-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide as a semi-solid (2.3 g). LCMS: $R_T = 2.71$ minutes, MS: 402 (M-H).

10

Step2: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 5, but substituting 5-bromo-2-chloro-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide for 5-bromo-2-chloro-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide, there is prepared 2-{4-chloro-3-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as an oil (1.87 g).

15 LCMS: $R_T = 3.33$ minutes, MS: 541 (M+H).

Step3: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 6, but substituting 2-{4-chloro-3-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester for 2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, there is prepared 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide as a solid (950 mg). LCMS: $R_T = 2.91$ minutes, MS: 441 (M+H).

20

Step 4: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 7, but substituting 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide for 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide, there is prepared 2-{4-chloro-3-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid *methyl ester* as a semi-solid (552 mg). LCMS: $R_T = 2.66$ minutes, MS: 527 (M+H).

25

Step 5: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 8, but substituting 2-{4-chloro-3-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid

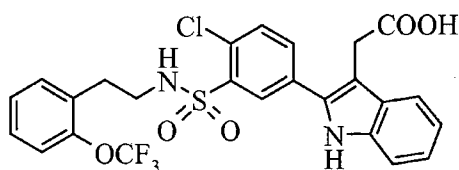
30

45

methyl ester for (2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid methyl ester, there is prepared (2-{4-chloro-3-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid methyl ester (445 mg). LCMS: $R_T = 2.81$ minutes, MS: 513 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 5$ Hz, 2 Hz, 2H), 7.02 (dd, $J = 6.6$ Hz, 2 Hz, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 6.0$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 8.3 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H).

Step 6: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 9, but substituting (2-{4-chloro-3-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid methyl ester for (2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid methyl ester, there is prepared (2-{4-chloro-3-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid as a solid (295 mg). LCMS: $R_T = 2.51$ minutes, MS: 497 (M-H). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 6.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.9 (dd, $J = 6.3$ Hz, 2 Hz, 1H), 8.01 (broad s, 1H), 8.23 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 11.54 (s, 1H), 12.42 (broad s, 1H). $\text{IC}_{50} = 3$ nM

(d) (2-{4-Chloro-3-[2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid



Step 1. By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 4, but substituting 2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamine (2.2 g) for 2-(2-methoxy-phenyl)-ethylamine, there is prepared 5-bromo-2-chloro-N-[2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide as a solid (2.4 g). LCMS: $R_T = 2.96$ minutes, MS: 455.9 (M-H).

46

Step2: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 5, but substituting 5-bromo-2-chloro-N-[2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide (2.3 g) for 5-bromo-2-chloro-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide, there is prepared 2-{4-chloro-3-[2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (2.05 g). LCMS: $R_T = 3.49$ minutes, MS: 595 (M+H).

Step3: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 6, but substituting 2-{4-chloro-3-[2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester for 2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, there is prepared 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-[2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide as a powder (985 mg). LCMS: $R_T = 3.1$ minutes, MS: 493 (M-H).

Step 4: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 7, but substituting 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-[2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide for 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide, there is prepared (2-{4-chloro-3-[2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid methyl ester as a solid (575 mg). LCMS: $R_T = 2.84$ minutes, MS: 581 (M+H).

Step 5: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 8, but substituting (2-{4-chloro-3-[2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid methyl ester for (2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid methyl ester, there is prepared (2-{4-chloro-3-[2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid methyl ester as a powder (470 mg). LCMS: $R_T = 3$ minutes, MS: 567 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.91 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.27 (q, $J = 13.4$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 5.07 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7.25 (m, 6H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.7 (d, $J = 7.59$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 6.1, 2.2$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

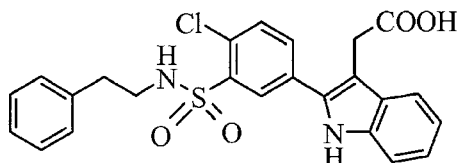
Step 6: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 9, but substituting (2-{4-chloro-3-[2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid methyl ester for (2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid methyl ester, there is prepared (2-{4-chloro-3-[2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid as a powder (340 mg). LCMS: $R_T = 2.69$

27

minutes, MS: 551 (M-H). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 2.8 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.17 (q, J=13.4 Hz, J=6.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 7.06 (t, J= 7.5Hz, 1H), 7.17 -7.35 (m, 5H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd J=6.2Hz, 2.1Hz, 1H), 8.17 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2 Hz, 1H), 11.57 (s, 1H), 12.42 (broad s, 1H).

5 IC₅₀ = 20 nM

(e) [2-(4-Chloro-3-phenethylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid



10

Step 1. By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 4, but substituting phenethylamine (1.3 g) for 2-(2-methoxy-phenyl)-ethylamine, there is prepared 5-bromo-2-chloro-N-phenethyl-benzenesulfonamide (2.1 g) as a solid. LCMS: R_T = 2.71 minutes, MS: 402 (M-H).

15

Step2: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 5, but substituting 5-bromo-2-chloro-N-phenethyl-benzenesulfonamide (1.9 g) for 5-bromo-2-chloro-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide, there is prepared 2-(4-chloro-3-phenethylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.69 g). LCMS: R_T = 3.38 minutes, MS:

20 511(M+H).

Step3: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 6, but substituting 2-(4-chloro-3-phenethylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester for 2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester, there is prepared 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-phenethyl-benzenesulfonamide as a solid (900 mg). LCMS: R_T = 2.96 minutes, MS: 411 (M+H).

25

Step 4: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 7, but substituting 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-phenethyl-benzenesulfonamide for 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide, there is prepared [2-(4-chloro-3-

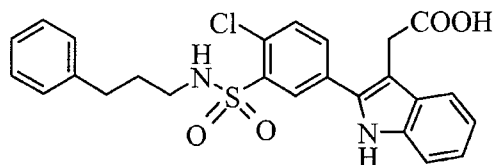
30

phenethylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester as a semi-solid (542 mg). LCMS: $R_T = 2.68$ minutes, MS: 497 (M+H).

Step 5: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 8, but substituting [2-(4-chloro-3-phenethylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester for (2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid methyl ester, there is prepared [2-(4-chloro-3-phenethylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (410 mg). LCMS: $R_T = 2.84$ minutes, MS: 483 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.15 (q, $J = 13.4$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 7.18 (m, 7H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 6.2$ Hz, 2 Hz, 1H), 8.08 (t, 5.5 Hz, 1H), 8.2 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 11.6 (s, 1H).

Step 6: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 9, but substituting [2-(4-chloro-3-phenethylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester for (2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid methyl ester, there is prepared [2-(4-chloro-3-phenethylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (280 mg). LCMS: $R_T = 2.53$ minutes, MS: 467 (M-H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 7.15 (m, 7H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 6.3$ Hz, 2 Hz, 1H), 8.06 (t, 5.7 Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 11.55 (s, 1H), 12.45 (broad s, 1H).

(f) {2-[4-Chloro-3-(3-phenyl-propyl)sulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl}-acetic acid



25

Step 1. By proceeding in a similar manner to Example 1, step 4, but substituting 3-phenyl-propylamine (1.4 g) for 2-(2-methoxy-phenyl)-ethylamine, there is prepared 5-bromo-2-chloro-N-(3-phenyl-propyl)-benzenesulfonamide (2 g) as a semi-solid. LCMS: $R_T = 2.86$ minutes, MS: 386 (M-H).

30

29

Step2: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 5, but substituting bromo-2-chloro-N-(3-phenyl-propyl)-benzenesulfonamide (1.9 g) for 5-bromo-2-chloro-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide, there is prepared 2-[4-chloro-3-(3-phenyl-propylsulfamoyl)-phenyl]-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (1.73 g). LCMS:

5 $R_T = 3.43$ minutes, MS: 525 (M+H).

Step3: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 6, but substituting 2-[4-chloro-3-(3-phenyl-propylsulfamoyl)-phenyl]-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester for 2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, there is prepared 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-(3-phenyl-propyl)-benzenesulfonamide as a powder (950 mg). LCMS: $R_T = 3.03$ minutes, MS: 425 (M+H).

Step 4: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 7, but substituting 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-(3-phenyl-propyl)-benzenesulfonamide for 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzenesulfonamide, there is prepared {2-[4-chloro-3-(3-phenyl-propylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-oxo-acetic acid methyl ester as a semi-solid (540 mg). LCMS: $R_T = 2.76$ minutes, MS: 511 (M+H).

Step 5: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 8, but substituting {2-[4-chloro-3-(3-phenyl-propylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-oxo-acetic acid methyl ester for (2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-oxo-acetic acid methyl ester, there is prepared {2-[4-chloro-3-(3-phenyl-propylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid methyl ester (430 mg). LCMS: $R_T = 2.92$ minutes, MS: 497 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.82 (m, 2H), 2.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.8 (s, 2H), 5.13 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7.07 - 7.28 (m, 7H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.6 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 6.1$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 8.08 (t, 5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 2$ Hz, 1H).

Step 6: By proceeding in a similar manner to Example 2 (a), step 9, but substituting {2-[4-chloro-3-(3-phenyl-propylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid methyl ester for (2-{4-chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid methyl ester, there is prepared {2-[4-chloro-3-(3-phenyl-propylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid as a powder (300 mg). LCMS: $R_T = 2.61$ minutes, MS: 481 (M-H); ^1H

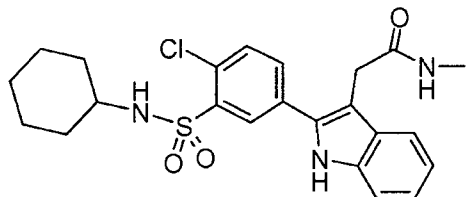
50

NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1.67 (m, 2H), 2.5 (m, 2H, buried under DMSO peak), 2.93 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 7 - 7.3 (m, 7H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.04 (apparent s, 1H), 8.26 (s, 1H), 11.6 (s, 1H), 12.45 (broad s, 1H). $IC_{50} = 7$ nM

5

Example 3:

2-[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-N-methyl-acetamide



- 10 Step 1. 5-Bromo-2-chlorobenzenesulfonyl chloride (4 g, 13.8 mmol) is slowly added to a solution of cyclohexylamine (3.5 g, 35 mmol) in DCM: MeOH (1:1, 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 (~100 mL) and extracted twice with DCM (~150 mL). The organic layer is washed with water (~100 mL), brine (~50 mL), dried over sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to afford 5-bromo-2-chloro-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (4.2 g). LCMS: $R_T = 3$ minutes, MS: 351 (M-H).

- Step 2. To a solution of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1H-indol-2-ylboronic acid (2.2 g), 5-bromo-2-chloro-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (1.8 g) and CsF (1.4 g) in 1,4-dioxane- H_2O (60 mL, 10:1) is added $PdCl_2(dppf)_2$ (375mg) at room temperature under nitrogen. The reaction is heated to 80°C and stirred for 3 hr. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and filter through a short silica column. The filtrate is concentrated *in vacuo* and purified by flash silica gel column chromatography eluting with 5% to 50% EtOAc in heptane to afford 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.9 g). LCMS: $R_T = 3.31$ minutes, MS: 489 (M+H).

Step 3. A mixture of trifluoroacetic acid (10 mL) and dichloromethane (10 mL) is added to 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.9 g). The reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The mixture is concentrated

57

in *vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with aqueous saturated NaHCO₃, water and brine. The organic layer is separated, dried over sodium sulfate and concentrated to afford 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide (1.4 g).

LCMS: R_T = 3.17 minutes, MS: 389 (M+H).

5

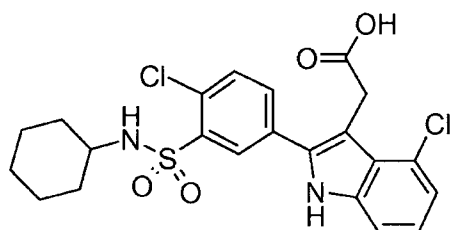
Step 4: Oxalyl chloride (1.7 mL of a 2M solution in dichloromethane) is slowly added to a solution of 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide (300 mg, 0.77 mmol) in DCM (6 mL) at 0°C. The reaction mixture is allowed to warm up to room temperature and stirred for 3 hrs. Methylamine in THF (7 mL of a 2 M solution) is added and stirred for 15 minutes. The mixture is concentrated and the residue is chromatographed on silica gel eluting with 30-70 % EtOAc/heptane to afford 2-[2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-N-methyl-2-oxo-acetamide as a powder (285 mg). LCMS: R_T = 2.22 minutes, MS: 474 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO- D₆) δ 0.9 - 1.7 (series of m, 10 H), 2.36 (d, J=4.7 Hz, 3H), 3.02 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.52 (d, J=8 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.99 (d, J=8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=5 Hz, J=1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J=4.8 Hz, 1H), 12.65 (s, 1H).

Step 5. Triethylsilane (1 mL) is slowly added to a solution of 2-[2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-N-methyl-2-oxo-acetamide (150 mg; 0.32 mmol) in TFA (4 mL) at room temperature. After stirring for ~72 hr, the reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with saturated aqueous NaHCO₃, water, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue is purified by preparative HPLC separation (mobile phase: acetonitrile-water with 0.1% TFA; gradient 10-100% over 10 minutes) to afford 2-[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-N-methyl-acetamide as a semi-solid (110 mg). LCMS: R_T = 2.6 minutes, MS: 460 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO- D₆) δ 0.9-1.7 (m, 10 H), 2.6 (d, J=4.6 Hz, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.6 (s, 2H), 7.03 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.4 (d, J=8 Hz, 1H), 7.6 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=6 Hz, J=2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J=2 Hz, 1H), 11.5 (s, 1H). IC₅₀ = 509 nM

30

Example 4:

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



Method A:

- Step 1. Di-*tert*-butyl dicarbonate (39.6 g) is added to a solution of 4-chloroindole (25 g) and 4-(dimethylamino) pyridine (2 g) in DCM (800 mL). The reaction is stirred at room temperature for 18 hr. The reaction mixture is washed with 1 N HCl (150 mL) and 1 N NaHCO₃ (150 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude is recrystallized from heptane/ether to afford 4-chloro-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (41.9 g). LCMS: R_T = 3.34 minutes, MS: 251 (M+H).
- Step 2. To a solution of 4-chloro-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (10 g) in dry THF (50 mL) is added triisopropyl borate (13.7 mL) under N₂. The mixture is cooled to 0°C in an ice bath. Lithium diisopropylamine (33.8 mL, 2 M) is added over an hour at 0°C. The reaction is stirred at 0°C for 30 minutes. 2 N HCl (80 mL) is added. The resulting mixture is extracted with EtOAc. The organic layer is dried, filtered and concentrate. The residue is recrystallized in acetonirile/H₂O to afford 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-chloro-1H-indol-2-ylboronic acid as a solid (4.5 g).
- Step 3. To a solution of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-chloro-1H-indol-2-ylboronic acid (4.27g, 14.45 mmol), 5-bromo-2-chloro-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (3 g, 8.5 mmol) and CsF (2.58g, 17 mmol) in dioxane-H₂O (85 mL, 10:1) is added PdCl₂(dppf)₂ (694 mg, 0.85mmol) 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 filter 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 in heptane to afford 4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (3.42 g). LCMS: R_T = 3.5 minutes, MS: 523 (M+H).

83

Step 4. TFA (20 mL) is added to a solution of 4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (3.42g, 6.53 mmol) in DCM (40 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-5-(4-chloro-1H-indol-2-yl)-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide as a solid (2.8 g). LCMS: R_T = 3.04 minutes, MS: 423 (M+H).

Step 5: Ethyl oxalyl chloride (2.42 g, 17.8 mmol) is slowly added to a suspension of 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide (1.5 g, 3.54 mmol) in dichloroethane (150 mL) followed by AlCl₃ (2.36 g, 17.8 mmol) at 0°C. The resulted dark brown solution is allowed to warm up to room temperature and stirred for 16 hrs. MeOH (5 mL) is added at 0°C to the reaction mixture and diluted with DCM. The organic is washed with water, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated to afford [4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid ethyl ester as a solid (1.8g). LCMS: R_T = 2.87 minutes, MS: 523 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 0.8 -1.7 (series of m, 13H) 3.04 (m, 1H), 4.07 (q, J=14.3 Hz, J= 7.2Hz, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.54 (dd, J=4.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J=2 Hz, 1H), 12.95 (s, 1H).

Step 6. [4-Chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid ethyl ester (1.8 g, 3.45 mmol) is stirred with triethylsilane (6 mL) and TFA (24 mL) at room temperature. After stirring for ~72 hr, the reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in DCM (~150 mL) and washed with water (~100 mL) twice, brine (~50 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% to 50% EtOAc in heptane to afford [4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid ethyl ester as a powder (1.45 g). LCMS: R_T = 3.14 minutes, MS: 509 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 0.8 -1.7 (series of m, 13H) 3.03 (m, 1H) 3.96 (s, 2H), 4.14 (q, J=14.2 Hz, J= 7.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J=7.5 Hz, 1H) 7.14 (t, J=7.8 Hz, 1H) 7.4 (d, J=8 Hz, 1H) 7.8 (m, 2H), 7.98 (d, J=8.1 Hz, 1H) 8.14 (d, J=2 Hz, 1H) 11.95 (s, 1H).

Step 7: A mixture of [4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid ethyl ester (1.45 g, 2.85 mmol) and lithium hydroxide monohydrate (600 mg, 14.3

54

mmol) in MeOH/H₂O (2:1, 100 mL) is stirred at 80°C for 4 hr. KOH (800 mg; 14.3 mmol) is added to the mixture and stirring continued at 80°C for 16 hr. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is acidified with 2 N aqueous HCl (pH ~ 2). The resulted white solids were collected by filtration, washed with Et₂O, heptane and dried *in vacuo* for ~72hrs to afford [4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a crystalline solid (1.1 g). LCMS: R_T = 2.64 minutes, MS: 481 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 0.9 - 1.7 (series of m, 10H), 3.05 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 7.06 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J=1.8 Hz, 1H), 11.92 (s, 1H), 12.45 (broad s, 1H). IC₅₀ = 0.2 nM

10

Method B:

Step 1. Di-*tert*-butyl dicarbonate (39.6 g) is added to a solution of 4-chloroindole (25 g) and 4-(dimethylamino) pyridine (2 g) in DCM (800 mL). The reaction is stirred at room temperature for 18 hr. The reaction mixture is washed with 1 N HCl (150 mL) and 1 N NaHCO₃ (150 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude is recrystallized from heptane/ether to afford 4-chloro-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (41.9 g).

Step 2. To a solution of 4-chloro-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (10 g) in dry THF (50 mL) is added triisopropyl borate (13.7 mL) under N₂. The mixture is cooled to 0°C in an ice bath. Lithium diisopropylamine (33.8 mL, 2 M) is added over an hour at 0°C. The reaction is stirred at 0°C for 30 minutes. 2 N HCl (80 mL) is added. The resulting mixture is extracted with EtOAc. The organic layer is dried, filtered and concentrate. The residue is recrystallized in acetonitrile/H₂O to afford 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-chloro-1H-indol-2-ylboronic acid as a solid (4.5 g).

Step 3. To a solution of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-chloro-1H-indol-2-ylboronic acid (1.04 g), 5-bromo-2-chloro-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (1 g) and CsF (864 mg) in dioxane-H₂O (29 mL, 10:1) is added PdCl₂(dppf)₂ (232 mg) at room temperature under nitrogen. The reaction is heated to 80 °C and stirred for overnight. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and filter through a short silica column. The filtrate is concentrated *in vacuo* and purified by flash silica gel column chromatography eluting with

30

33

10% to 50% EtOAc in heptane to afford 4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (1.04 g).

Step 4. Trifluoacetic acid (5 mL) is added to a solution of 4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.04 g) in DCM (10 mL). The reaction mixture is stirred at room temperature for 4 hr. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1N NaHCO₃. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated to afford 2-chloro-5-(4-chloro-1H-indol-2-yl)-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide as a solid (860 mg). LCMS: R_T = 3.06 minutes, MS: 423 (M+H).

Step 5. Oxalyl chloride (0.26 mL) is slowly added to a solution of 2-chloro-5-(4-chloro-1H-indol-2-yl)-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (860 mg) in dichloromethane (20 mL) at room temperature. After stirring for 2 hr, MeOH (5 mL) is added and stirred for 15 minutes. The mixture is concentrated. The residue is purified by flash silica gel column chromatography eluting with 10% to 50% EtOAc in heptane to afford [4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester as a solid (140 mg).

Step 6. Triethylsilane (0.086 mL) is slowly added to a solution of [4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (140 mg) in trifluoacetic acid (1.4 mL) at room temperature. After stirring for overnight, the volatile is removed *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1N NaHCO₃. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified by flash silica gel column chromatography eluting with 10% to 50% EtOAc in heptane to afford [4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (93 mg).

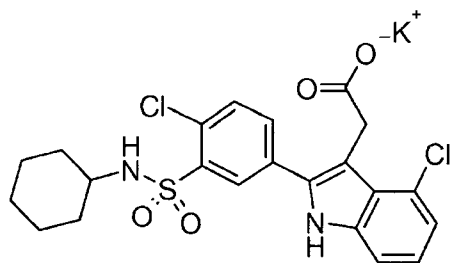
Step 7. To a solution of [4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (92 mg) in MeOH/H₂O (1:1, 3.6 mL) is added lithium hydroxide monohydrate (16 mg). The reaction mixture is stirred at 80°C for 18 hr. EtOAc (10 mL) is added and the solution is washed with 1N HCl (5 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated to afford [4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (67 mg). LCMS: R_T = 2.52 minutes, MS: 481

56

(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 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 8.32 (m, 1H), 11.17 (brs, 1H).

Example 5:

5 Potassium, [4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate

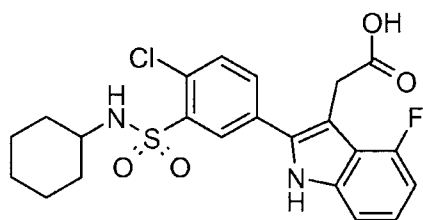


A mixture of [4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (537 mg, 1.115 mmol) and 200 mL of ethanol is stirred at $\sim 40^\circ\text{C}$ for 10 minutes. The resulted solution is left to cool to room temperature and potassium hydroxide (62 mg, 1.1 mmol) is added. Stirring continued at room temperature until KOH is dissolved. The solution is concentrated *in vacuo* at $\sim 40^\circ\text{C}$. The resulted white solids are dried *in vacuo* for ~ 20 hrs to afford potassium, [4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate as a crystalline solid (575 mg). LCMS: $R_T = 2.64$ minutes, MS: 481 (M+H of parent acid). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.9 - 1.7 (series of m, 10H), 3.06 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 6.93 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.3$, 1H), 8.1 (dd, $J=6.4$ Hz, 2 Hz, 2H), 8.32 (d, $J=2$ Hz, 1H), 11.75 (s, 1H).

Example 6:

20

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



25 Step 1. Di-*tert*-butyl dicarbonate (8.88 g) is added to a solution of 4-fluoroindole (5 g) and 4-(dimethylamino) pyridine (0.45 g) in dichloromethane (185 mL). The reaction is stirred at room temperature for 4 hr. The reaction mixture is washed with 1N HCl (100 mL) and 1N

57

NHCO₃ (100 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated to afford 4-fluoro-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as an oil (8.32 g). LCMS: R_T = 3.34 minutes, MS: 236.09 (M+H).

- 5 Step 2. To a solution of 4-fluoro-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (3 g) in dry THF (16 mL) is added triisopropyl borate (3.6 mL) under nitrogen. The mixture is cooled to 0°C in an ice bath. Lithium diisopropylamine (12.8 mL, 2 M) is added over an hour at 0°C. The reaction is stirred at 0°C for 30 minutes. 2N HCl (10 mL) is added to quench the reaction. The resulting mixture is extracted with EtOAc. The residue is purified by flash silica gel
10 column chromatography eluting with 5% to 50% EtOAc in heptane to afford 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-fluoro-1H-indol-2-ylboronic acid as a solid (1.65 g).

- Step 3. To a solution of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-fluoro-1H-indol-2-ylboronic acid (1.19 g), 5-bromo-2-chloro-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (1 g) and CsF (863 mg) in dioxane-H₂O
15 (27.5 mL, 10:1) is added PdCl₂(dppf)₂ (231 mg) at room temperature under nitrogen. The reaction is heated to 80 °C and stirred for 2 days. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and filter through a short silica column. The filtrate is concentrated *in vacuo* and purified by flash silica gel column chromatography eluting with 5% to 30% EtOAc in heptane to afford 2-chloro-5-(4-fluoro-1H-indol-2-yl)-N-cyclohexyl-
20 benzenesulfonamide as a solid (516 mg). LCMS: R_T = 4.46 minutes, MS: 407 (M+H).

- Step 4. Oxalyl chloride (0.16 mL) is slowly added to a solution of 2-chloro-5-(4-fluoro-1H-
indol-2-yl)-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (496 mg) in dichloromethane (12 mL) at room
25 temperature. After stirring for 3 hr, MeOH (4 mL) is added and stirred for 15 minutes. The mixture is concentrated. The residue is purified by flash silica gel column chromatography eluting with 5% to 50% EtOAc in heptane to afford [4-fluoro-2-(4-chloro-3-
cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester as a solid (470 mg).

- Step 5. Triethylsilane (0.3 mL) is slowly added to a solution of [4-fluoro-2-(4-chloro-3-
30 cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (570 mg) in trifluoacetic acid (5 mL) at room temperature. After stirring for overnight, the volatile is removed *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1N NaHCO₃. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified by

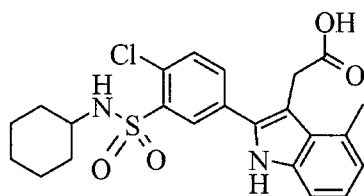


flash silica gel column chromatography eluting with 10% to 50% EtOAc in heptane to afford [4-fluoro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a white solid (350 mg). LCMS: $R_T = 3.18$ minutes, MS: 479.1 (M+H).

- 5 Step 6. To a solution of [4-fluoro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (250 mg) in MeOH/H₂O (1:1, 7 mL) is added lithium hydroxide monohydrate (44 mg). The reaction mixture is stirred at 80 °C for overnight. EtOAc (15 mL) is added and the solution is washed with 1N HCl (10 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated to afford [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-fluoro-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (219 mg). LCMS: $R_T = 2.83$ minutes, MS: 465 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.09-1.24 (m, 5H), 1.49-1.61 (m, 5H), 3.07 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 6.8 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 11.86 (brs, 1H). IC₅₀ = 0.7 nM

15 Example 7:

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



- 20 Step 1. Di-*tert*-butyl dicarbonate (9.15 g) is added to a solution of 4-methylindole (5 g) and 4-(dimethylamino) pyridine (0.46 g) in dichloromethane (190 mL). The reaction is stirred at room temperature for 4 hr. The reaction mixture is washed with 1N HCl (100 mL) and 1N NHCO₃ (100 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated to afford 4-methyl-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as an oil (8.75 g).

25

Step 2. To a solution of 4-methyl-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (3 g) in dry THF (16 mL) is added triisopropyl borate (4.45 mL) under nitrogen. The mixture is cooled to 0°C in an ice bath. Lithium diisopropylamine (11.6 mL, 2 M) is added over an hour at 0°C. The reaction is stirred at 0°C for 30 minutes. 2N HCl (10 mL) is added to quench the reaction.

- 30 The resulting mixture is extracted with EtOAc. The residue is recrystallized in CH₃CN/H₂O to afford 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methyl-1H-indol-2-ylboronic acid as a solid (1.53 g).

59

Step 3. To a solution of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methyl-1H-indol-2-ylboronic acid (1.41 g), 5-bromo-2-chloro-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (1 g) and CsF (863 mg) in dioxane-H₂O (27.5 mL, 10:1) is added PdCl₂(dppf)₂ (232 mg) at room temperature under nitrogen. The reaction is heated to 80°C and stirred for overnight. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and filter through a short silica column. The filtrate is concentrated *in vacuo* and purified by flash silica gel column chromatography eluting with 0% to 50% EtOAc in heptane to afford 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-methyl-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (845 mg).

10

Step 4. Trifluoacetic acid (5 mL) is added to a solution of 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-methyl-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (845 mg) in dichloromethane (10 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 1N NaHCO₃. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated to afford 2-chloro-5-(4-methyl-1H-indol-2-yl)-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide as a solid (652 mg). LCMS: R_T = 3.11 minutes, MS: 403 (M+H).

15

Step 5. Oxalyl chloride (0.21 mL) is slowly added to a solution of 2-chloro-5-(4-methyl-1H-indol-2-yl)-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (650 mg) in dichloromethane (16 mL) at room temperature. After stirring for overnight, MeOH (5 mL) is added and stirred for 15 minutes. The mixture is concentrated. The residue is purified by flash silica gel column chromatography eluting with 0% to 50% EtOAc in heptane to afford [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-methyl-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester as a yellow solid (588 mg). LCMS: R_T = 2.8 minutes, MS: 489 (M+H).

20

25

Step 6. Triethylsilane (0.38 mL) is slowly added to a solution of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-methyl-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (588 mg) in trifluoacetic acid (2 mL) at room temperature. After stirring for overnight, the volatile is removed *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1N NaHCO₃. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified by flash silica gel column chromatography eluting with 0% to 40% EtOAc in heptane to afford

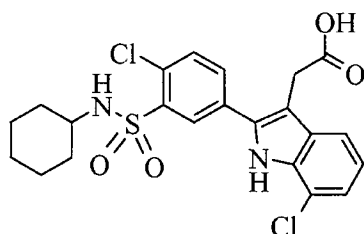
30

[2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (338 mg). LCMS: $R_T = 2.95$ minutes, MS: 475 (M+H).

Step 7. To a solution of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (330 mg) in MeOH/H₂O (1:1, 7 mL) is added lithium hydroxide monohydrate (58 mg). The reaction mixture is stirred at 80 °C for 18hr. EtOAc (15 mL) is added and the solution is washed with 1N HCl (10 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated to afford [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a white solid (210 mg). LCMS: $R_t = 2.60$ minutes, MS: 461.12 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.02-1.28 (m, 5H), 1.46-1.64 (m, 5H), 3.07 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 11.53 (s, 1H), 12.54 (brs, 1H). IC₅₀ = 1.5 nM

Example 8:

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



Step 1. Di-*tert*-butyl dicarbonate (7.92 g) is added to a solution of 7-chloroindole (5 g) and 4-(dimethylamino) pyridine (0.4 g) in DCM (165 mL). The reaction is stirred at room temperature for 18 hr. The reaction mixture is washed with 1N HCl (100 mL) and 1N NHCO₃ (100 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated to afford 7-chloro-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as an oil (8.22 g).

25

Step 2. To a solution of 7-chloro-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (3 g) in dry THF (15 mL) is added triisopropyl borate (4.11 mL) under nitrogen. The mixture is cooled to 0°C in an ice bath. Lithium diisopropylamine (8.94 mL, 2 M) is added over an hour at 0°C. The reaction is stirred at 0°C for 30 minutes. 2N HCl (10 mL) is added to quench the reaction.

30 The resulting mixture is extracted with EtOAc. The residue is purified by flash silica gel

column chromatography eluting with 10% to 50% EtOAc in heptane to afford 1-(tert-butoxycarbonyl)-7-chloro-1H-indol-2-ylboronic acid as a solid (0.86 g).

Step 3. To a solution of 1-(tert-butoxycarbonyl)-7-chloro-1H-indol-2-ylboronic acid (860 mg), 5-bromo-2-chloro-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (733 mg) and CsF (632 mg) in dioxane-H₂O (22 mL, 10:1) is added PdCl₂(dppf)₂ (163 mg) at room temperature under nitrogen. The reaction is heated to 80°C and stirred for overnight. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and filter through a short silica column. The filtrate is concentrated *in vacuo* and purified by flash silica gel column chromatography eluting with 10% to 50% EtOAc in heptane to afford 7-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a solid (630 mg).

Step 4. Trifluoacetic acid (3 mL) is added to a solution of 7-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (630 mg) in dichloromethane (7 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 1N NaHCO₃. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude is purified by flash silica gel column chromatography eluting with 10% to 40% EtOAc in heptane to afford 2-chloro-5-(7-chloro-1H-indol-2-yl)-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide as a solid (386 mg).

Step 5. Oxalyl chloride (0.12 mL) is slowly added to a solution of 2-chloro-5-(7-chloro-1H-indol-2-yl)-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (386 mg) in dichloromethane (9 mL) at room temperature. After stirring for 18 hr, MeOH (3 mL) is added and stirred for 15 minutes. The mixture is concentrated. The residue is purified by flash silica gel column chromatography eluting with 5% to 45% EtOAc in heptane to afford [7-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester as a solid (239 mg).

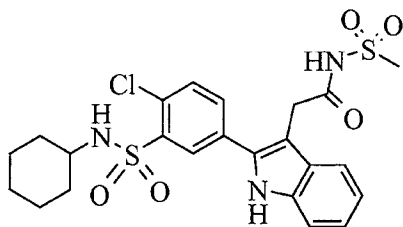
Step 6. Triethylsilane (0.15 mL) is slowly added to a solution of [7-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (239 mg) in trifluoacetic acid (2.4 mL) at room temperature. After stirring for overnight, the volatile is removed *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1N NaHCO₃. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified by

flash silica gel column chromatography eluting with 10% to 50% EtOAc in heptane to afford [7-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (93 mg). LCMS: $R_T = 4.5$ minutes, MS: 495 (M+H).

- 5 Step 7. To a solution of [7-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (93 mg) in MeOH/H₂O (1:1, 4 mL) is added lithium hydroxide monohydrate (16 mg). The reaction mixture is stirred at 80°C for 18 hr. EtOAc (10 mL) is added and the solution is washed with 1N HCl (5 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated to afford [7-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (85 mg). LCMS: $R_T = 2.6$ minutes, MS: 481 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.09-1.35 (m, 5H), 1.59-1.73 (m, 5H), 3.19 (m, 1H), 3.84 (brs, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 2H), 8.40 (brs, 1H), 11.9 (brs, 1H). IC₅₀ = 3.7 nM

15 Example 9:

2-Chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-methanesulfonylamino-2-oxo-ethyl)-1H-indol-2-yl]-benzenesulfonamide



- 20 Step 1. To a solution of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1H-indol-2-ylboronic acid (10 g), 5-bromo-2-chloro-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (6.8 g) and CsF (5.8 g) in dioxane-H₂O (220 mL, 10:1) is added PdCl₂(dppf)₂ (1.57 g) at room temperature under nitrogen. The reaction is heated to 80°C and stirred for 6 hours. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and filter through a short silica column. The filtrate is concentrated *in vacuo* and purified by flash silica gel column chromatography eluting with 10% to 50% EtOAc in heptane to afford 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (8.2 g).

Step 2. Trifluoacetic acid (65 mL) is added to a solution of 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (13 g) in dichloromethane (150 mL). The reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hr. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1N NaHCO₃. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated to afford 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide as a solid (9.7 g). LCMS: R_T = 3.17 minutes, MS: 389 (M+H).

Step 3. Oxalyl chloride (0.33 mL) is slowly added to a solution of 2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (1 g) in dichloromethane (25 mL) at room temperature. After stirring for 18 hr, MeOH (5 mL) is added and stirred for 15 minutes. The mixture is concentrated. The residue is purified by flash silica gel column chromatography eluting with 10% to 45% EtOAc in heptane to afford [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester as a solid (1.2 g).

Step 4. Triethylsilane (0.59 mL) is slowly added to a solution of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (1.2 g) in trifluoacetic acid (12 mL) at room temperature. After stirring for overnight, the volatile is removed *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1N NaHCO₃. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified by flash silica gel column chromatography eluting with 10% to 50% EtOAc in heptane to afford [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (818 mg).

Step 5. To a solution of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (818 mg) in MeOH/H₂O (1:1, 18 mL) is added lithium hydroxide monohydrate (149 mg). The reaction mixture is stirred at 80°C for 18 hr. EtOAc (15 mL) is added and the solution is washed with 1N HCl (10 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated to afford [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (740 mg).

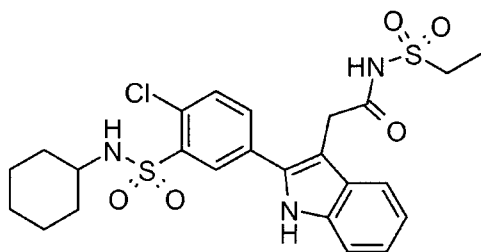
Step 6. To a solution of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (185 mg), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (82 mg) and

64

dimethylamino pyridine (50 mg) in dichloromethane (4 mL) is added methanesulfonamide (41 mg) at 0°C. The reaction mixture is allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The resulting solution is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1N HCl. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude is triturated with dichloromethane and filtered to afford 2-chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-methanesulfonylamino-2-oxo-ethyl)-1H-indol-2-yl]-benzenesulfonamide as a solid (115 mg). LCMS: R_T = 2.39 minutes, MS: 524 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.10-1.28 (m, 5H), 1.61-1.64 (m, 5H), 3.07 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 12.12 (s, 1H). IC₅₀ = 2 nM

Example 10:

2-Chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-ethanesulfonylamino-2-oxo-ethyl)-1H-indol-2-yl]-benzenesulfonamide

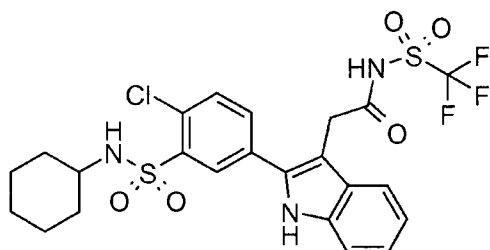


Step 1. To a solution of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (200 mg), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (90 mg) and dimethylamino pyridine (55 mg) in dichloromethane (4.5 mL) is added ethanesulfonamide (51 mg) at 0°C. The reaction mixture is allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The resulting solution is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1N HCl. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude is triturated with dichloromethane and filtered to afford 2-chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-ethanesulfonylamino-2-oxo-ethyl)-1H-indol-2-yl]-benzenesulfonamide as a solid (174 mg). LCMS: R_T = 2.44 minutes, MS: 538 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.07-1.33 (m, 8H), 1.51-1.69 (m, 5H), 3.13 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 11.70 (s, 1H), 12.06 (s, 1H). IC₅₀ = 2.7 nM

ES

Example 11:

2-Chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-oxo-2-trifluoromethanesulfonylamino-ethyl)-1H-indol-2-yl]-benzenesulfonamide



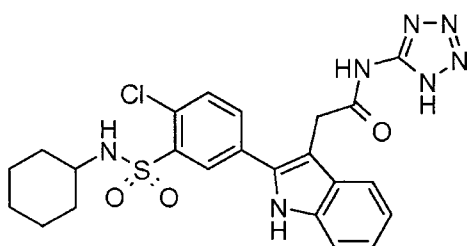
5

Step 1. To a solution of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (150 mg), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (68 mg) and dimethylamino pyridine (40 mg) in dichloromethane (4 mL) is added

- 10 trifluoromethanesulfonamide (52 mg) at 0°C. The reaction mixture is allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The resulting solution is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1N HCl. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford 2-chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-trifluoromethanesulfonylamino-2-oxo-ethyl)-1H-indol-2-yl]-benzenesulfonamide as a solid
- 15 (206 mg). LCMS: R_T = 2.58 minutes, MS: 576 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.17-1.27 (m, 5H), 1.55-1.75 (m, 5H), 3.12 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.3 (m, 1H). IC₅₀ = 14 nM

Example 12:

- 20 2-[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-N-(1H-tetrazol-5-yl)-acetamide



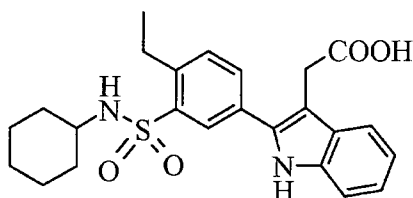
- 25 Step 1. To a solution of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (200 mg), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (90 mg) and

dimethylamino pyridine (55 mg) in dichloromethane (4.5 mL) is added 1H-tetrazol-5-ylamine (48 mg) at 0°C. The reaction mixture is allowed to warm up to room temperature and stirred for 2 days. The resulting solution is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1N HCl. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude is triturated with dichloromethane and filtered to afford 2-[2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-N-(1H-tetrazol-5-yl)-acetamide as a solid (50 mg). LCMS: R_T = 2.26 minutes, MS: 514 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.14-1.3 (m, 5H), 1.51-1.65 (m, 5H), 3.1 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 11.69 (brs, 1H), 12.46 (brs, 1H).

10 IC₅₀ = 15 nM

Example 13:

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



15

Step 1. 1-Bromo-4-ethyl-benzene (3 g) is dissolved in 30 mL of DCM and cooled to 0°C in an ice bath. Chlorosulfonic acid (11.3 g) is added dropwise over the course of 20 minutes and the solution is stirred at 0°C for 4 hours. The reaction mixture is poured cautiously onto ice and allowed to warm to room temperature. The mixture is transferred to a separatory funnel and the layers separated. The aqueous layer is washed with additional DCM. The organic layers are combined, dried (MgSO₄), filtered, and evaporated to afford 5-bromo-2-ethyl-benzenesulfonyl chloride (1.78 g) as an oil which is used without further purification in step 2.

20

Step 2. Cyclohexylamine (0.9 g) and diisopropylethylamine (1.5 g) are dissolved in 20 mL of DCM and the solution is cooled to 0°C. To this is added 5-bromo-2-ethyl-benzenesulfonyl chloride (1.7 g in 20 mL of DCM) in portions over 5 minutes. The mixture is stirred at 0°C for 30 minutes and at room temperature for 1 hour. The solvent is removed under reduced pressure and to the residue is added 10% aqueous HCl and DCM. The layers are separated and the aqueous layer is washed with additional DCM. The combined DCM layers are dried

25

63

(MgSO₄), filtered and evaporated. The resulting solid is recrystallized from DCM/heptane to afford 5-bromo-N-cyclohexyl-2-ethyl-benzenesulfonamide (1.36 g). LCMS: R_T = 2.96 minutes, MS: 346 (M+H).

- 5 Step 3. 5-Bromo-N-cyclohexyl-2-ethyl-benzenesulfonamide (1.3 g), 1-Boc-indole-2-boronic acid (1.48 g), and cesium fluoride (0.86 g) are mixed with 10:1 dioxane:H₂O (44 mL). The solution is degassed with nitrogen and PdCl₂(dppf)₂ (0.31 g) is added. The mixture is heated to 80°C for 2.5 hours. The reaction mixture is poured into H₂O. EtOAc is added and the layers are separated. The EtOAc layer is concentrated. Heptane is added to afford a
- 10 precipitate which is removed by filtration. The EtOAc filtrate is passed through a plug of silica, evaporated onto silica and purified on an 80 g silica gel column using an ISCO Companion purification system (EtOAc/heptane gradient) to afford 2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-4-ethyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.19 g). LCMS: R_T = 3.54 minutes, MS: 483 (M+H).

- 15 Step 4. 2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-4-ethyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.18 g) is treated with 10 mL of TFA for 30 minutes at room temperature. TFA is removed under reduced pressure. The residue is partitioned between EtOAc and 10% aqueous NaHCO₃ and the layers are separated. The organic layer is washed with additional 10%
- 20 aqueous NaHCO₃, water, and brine. The organic layer is dried (MgSO₄), filtered, evaporated onto silica and purified on a 40 g silica gel column using an ISCO Companion purification system (EtOAc/heptane gradient) to afford N-cyclohexyl-2-ethyl-5-(1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide (0.65 g). LCMS: R_T = 3.07 minutes, MS: 383 (M+H).

- 25 Step 5. N-Cyclohexyl-2-ethyl-5-(1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide (0.64 g) is suspended in 30 mL of diethyl ether. Oxalyl chloride (0.32 g) is added dropwise at room temperature and the mixture is stirred for 6 hours. Methanol (2 mL) is added, the solution is stirred for 10 minutes, and the solvent is removed under reduced pressure. The crude material is purified on an 80 g silica gel column using an ISCO Companion purification system (EtOAc/heptane
- 30 gradient) to afford [2-(3-cyclohexylsulfamoyl-4-ethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]oxo-acetic acid methyl ester (0.66 g). LCMS: R_T = 2.75 minutes, MS: 469 (M+H).

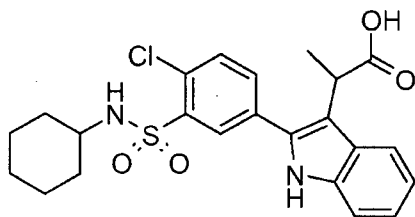
Step 6. [2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-4-ethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]oxo-acetic acid methyl

ester (0.63 g) is dissolved in 10 mL of TFA. Triethylsilane (0.31 g) is added dropwise at room temperature and the solution is stirred for 18 hours. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure. To the residue is added EtOAc and saturated NaHCO₃ and the layers are separated. The EtOAc layer is evaporated onto silica gel and purified on a 40 g silica gel column using an ISCO Companion purification system (EtOAc/heptane gradient) to afford [2-(3-cyclohexylsulfamoyl-4-ethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (0.53 g). LCMS: R_T = 2.95 minutes, MS: 455 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.05-1.29 (m, 5H), 1.37 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.50-1.79 (m, 5H), 3.14 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16-7.28 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H).

Step 7. [2-(3-Cyclohexylsulfamoyl-4-ethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (0.33 g) is dissolved in 6 mL of 3:3:1 MeOH:THF:H₂O. LiOH monohydrate (2 equiv.) is added and the solution is heated to 80 °C overnight. The solvent is evaporated under reduced pressure. EtOAc and 10% aq. HCl are added and the layers are separated. The EtOAc layer is washed with additional 10% aq. HCl, water, and brine. The organic layer is dried (MgSO₄), filtered and evaporated and the residue is recrystallized from DCM/heptane to afford [2-(3-cyclohexylsulfamoyl-4-ethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid as a solid (193 mg). LCMS: R_T = 2.6 minutes, MS: 441 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1.0-1.24 (m, 5H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.45-1.62 (m, 5H), 3.05 (m, 1H), 3.08 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 12.37 (s, 1H). IC₅₀ = 0.5 nM

Example 14:

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



- Step 1. To a solution of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-indol-2-ylboronic acid (5.5 g), 5-bromo-2-chloro-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide (5 g) and CsF (4.3 g) in dioxane-H₂O (143 mL, 10:1) is added PdCl₂(dppf)₂ (1.16 g) at room temperature under nitrogen. The reaction is heated to 80°C and stirred for 18 hours. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and filter through a short silica column. The filtrate is concentrated *in vacuo* and purified by flash silica gel column chromatography eluting with 5% to 30% EtOAc in heptane to afford 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (6.2 g). LCMS: R_T = 5.03 minutes, MS: 511 (M+Na).
- Step 2. Trifluoacetic acid (10 mL) is added to a solution of 2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (6.2 mg) in dichloromethane (20 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 1N NaHCO₃. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated to afford 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide as a solid (5.3 g).
- Step 3. Oxalyl chloride (1.59 mL) is slowly added to a solution of 2-chloro-N-cyclohexyl-5-(1H-indol-2-yl)-benzenesulfonamide (4.8 mg) in dichloromethane (120 mL) at room temperature. After stirring for 3 hr, MeOH (10 mL) is added and stirred for 15 minutes. The mixture is concentrated. The residue is purified by flash silica gel column chromatography eluting with 5% to 50% EtOAc in heptane to afford [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester as a solid (2.5 g).
- Step 4. Triethylsilane (1.7 mL) is slowly added to a solution of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-oxo-acetic acid methyl ester (2.5 g) in trifluoacetic acid (25 mL) at room temperature. After stirring for overnight, the volatile is removed *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1N NaHCO₃. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified by flash silica gel column chromatography eluting with 10% to 50% EtOAc in heptane to afford [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester as a solid (1.84 g). LCMS: R_T = 4.14 minutes, MS: 461 (M+H).

Step 5. Di-*tert*-butyl dicarbonate (807 mg) is added to a solution of [2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid methyl ester (775 mg) triethylamine (0.52 mL) and 4-(dimethylamino)pyridine (42 mg) in DCM (17 mL). The reaction is stirred at room temperature for 2 days. The reaction mixture is washed with 1N HCl (10 mL) and 1N NHCO₃ (10 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated to afford 2-[4-chloro-3-(N-*tert*-butyloxycarbonyl)-cyclohexylsulfamoyl-phenyl]-3-methoxycarbonylmethyl-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.03 g).

Step 6. To a solution of 2-[4-chloro-3-(N-*tert*-butyloxycarbonyl)-cyclohexylsulfamoyl-phenyl]-3-methoxycarbonylmethyl-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (864 mg) in DMF (13 mL) is added NaH (157 mg) in portion at 0°C. The resulting mixture is stirred at 0°C for 15 minutes and MeI (0.82 mL) 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 (10 mL) 3 times, separated, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified by flash silica gel column chromatography eluting with 10% to 45% EtOAc in heptane to afford 2-[4-chloro-3-(N-*tert*-butyloxycarbonyl)-cyclohexylsulfamoyl-phenyl]-3-(1-methoxycarbonyl-ethyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a white solid (400 mg). LCMS: R_T = 4.3 minutes, MS: 675 (M+H).

Step 7. Trifluoroacetic acid (2 mL) is added to a solution of 2-[4-chloro-3-(N-*tert*-butyloxycarbonyl)-cyclohexylsulfamoyl-phenyl]-3-(1-methoxycarbonyl-ethyl)-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (165 mg) in dichloromethane (4 mL). The reaction mixture is stirred at room temperature for 4 hours. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 1N NaHCO₃. The organic layer is separated, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified by flash silica gel column chromatography eluting with 10% to 50% EtOAc in heptane to afford 2-[2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-propionic acid methyl ester as a white solid (94 mg). LCMS: R_T = 3.2 minutes, MS: 475 (M+H).

Step 8. To a solution of 2-[2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-propionic acid methyl ester (94 mg) in MeOH/H₂O (1:1, 2 mL) is added lithium hydroxide monohydrate (17 mg). The reaction mixture is stirred at 80°C for 2 hr. EtOAc (10 mL) is

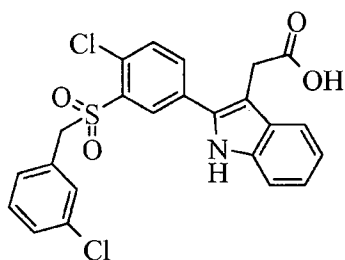
31

added and the solution is washed with 1N HCl (5 mL). The organic layer is separated, dried over MgSO_4 and concentrated to afford 2-[2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-propionic acid as a solid (90 mg). LCMS: $R_T = 2.88$ minutes, MS: 461 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.15-1.37 (m, 5H), 1.51-1.71 (m, 8H), 3.13 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 7.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H). $\text{IC}_{50} = 5.3$ nM

Example 15:

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

10



Step 1. Sodium sulfite (1.7 g) and sodium phosphate dibasic (0.98 g) are dissolved in 20 mL of water and heated to 30°C until all is in solution. 5-Bromo-2-chloro-benzenesulfonyl chloride (2 g) is added and the reaction mixture is heated to 60°C overnight. The reaction mixture is cooled and 1-bromomethyl-3-chlorobenzene (1.4 g) is added dropwise as a solution in 20 mL of acetone. The mixture is heated to 60°C for 2 hours and cooled to room temperature. The reaction mixture is partitioned between EtOAc and water and the layers are separated. The aqueous layer is washed with additional EtOAc. The combined organic layers are washed with water and brine. The organic layer is dried (MgSO_4), filtered and evaporated. The crude material is recrystallized from EtOAc/heptane to afford 4-bromo-1-chloro-2-(3-chloro-phenylmethanesulfonyl)-benzene (1.47 g). LCMS: $R_T = 2.8$ minutes, MS: 379 (M+Na), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.37 (s, 2H), 6.70 (brs, 1H), 7.15-7.35 (m, 6H), 7.73 (d, $J = 2$ Hz, 1H).

Step 2. To a solution of 4-bromo-1-chloro-2-(3-chloro-phenylmethanesulfonyl)-benzene (1 g), 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-indol-2-ylboronic acid (1 g), and cesium fluoride (0.6 g) in 22 mL of 10:1 dioxane:water is added $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0.216 g) at room temperature under nitrogen. The reaction is heated to 80°C overnight. After cooling, the reaction mixture is poured into water and extracted with EtOAc. The organic layer is concentrated and heptane is added to afford a

precipitate that is filtered. The filtrate is passed through a plug of silica and then evaporated onto silica gel. The crude material is purified by flash silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to afford 2-[4-chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonyl)-phenyl]-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.84 g). LCMS: $R_T = 3.42$ minutes, MS: 516 (M+Na).

5

Step 3. Trifluoroacetic acid (10 mL) is added to 2-[4-chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonyl)-phenyl]-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.79 g) and the resulting solution is mixed for 35 minutes at room temperature. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 10% NaHCO_3 . The organic layer is dried (MgSO_4), filtered, evaporated onto silica gel, and purified by flash silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to afford 2-[4-chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonyl)-phenyl]-1H-indole (0.49 g). LCMS: $R_T = 3$ minutes, MS: 416 (M+Na).

Step 4. To a suspension of 2-[4-chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonyl)-phenyl]-1H-indole (0.48 g) in 25 mL of Et_2O is added oxalyl chloride (0.22 g) dropwise at room temperature. After 7 hours, additional oxalyl chloride (0.22 g) is added and the mixture is stirred overnight. Methanol (2 mL) is added dropwise and the mixture is stirred for 10 minutes. The reaction mixture is poured into water and extracted with EtOAc. The organic layer is washed with aqueous NaHCO_3 and brine. The organic layer is dried (Na_2SO_4), filtered, and evaporated onto silica gel. The crude material is purified by flash silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to afford {2-[4-chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-oxo-acetic acid methyl ester (0.43 g). LCMS: $R_T = 2.73$ minutes, MS: 502 (M+Na).

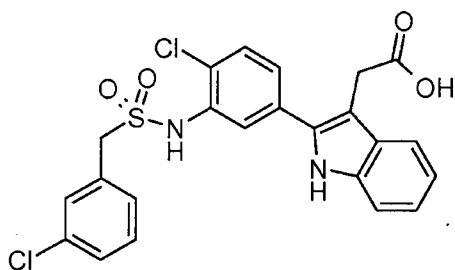
Step 5. Triethylsilane (0.23 g) is added dropwise to a solution of {2-[4-chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-oxo-acetic acid methyl ester (0.5 g) in 10 mL of trifluoroacetic acid. After stirring for 5 hours the reaction mixture is concentrated under reduced pressure. The residue is partitioned between EtOAc and sat. NaHCO_3 . The organic layer is evaporated onto silica gel and purified by flash silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to afford {2-[4-chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid methyl ester (0.34 g). LCMS: $R_T = 2.86$ minutes, MS: 488 (M+Na).

30

Step 6. To a solution of {2-[4-Chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonyl)-phenyl]-1H-indol-

3-yl}-acetic acid methyl ester (0.3 g) in 14 mL of 3:3:1 THF:MeOH:H₂O is added lithium hydroxide (0.077 g). The solution is stirred at 80°C overnight. The solvent is removed under reduced pressure and 10% aqueous HCl is added to the residue. The aqueous layer is extracted twice with EtOAc. The combined organic layers are dried (MgSO₄), filtered, and evaporated to afford {2-[4-chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid (210 mg). LCMS: R_T = 2.43 minutes, MS: 474.1 (M+Na). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.61(s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.08 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.34-7.44 (m, 4H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95-8.05 (m, 2H), 8.37 (d, J = 2 Hz, 1H), 11.58 (s, 1H), 12.43 (s, 1H). IC₅₀ = 106 nM

10

Example 16:{2-[4-Chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonylamino)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid

15

Step 1. To 5-bromo-2-chloro-phenylamine hydrochloride salt (0.81 g) in 20 mL of DCM is added Et₃N (0.85 g) and the solution is cooled to 0°C. 3-Chlorophenylmethanesulfonyl chloride (0.75 g) is added in portions as a solution in 5 mL of DCM. The mixture is allowed to warm to room temperature and is stirred overnight. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is redissolved in EtOAc. The EtOAc is extracted with 10% aqueous HCl, saturated Na₂CO₃, and brine. The organic layer is dried (MgSO₄), filtered, evaporated onto silica gel and purified by flash silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to afford N-(5-bromo-2-chloro-phenyl)-C-(3-chloro-phenyl)-methanesulfonamide (1.56 g). LCMS: R_T = 2.77 minutes, MS: 394 (M+Na).

20

Step 2. To a solution of N-(5-bromo-2-chloro-phenyl)-C-(3-chloro-phenyl)-methanesulfonamide (0.6 g), 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-indol-2-ylboronic acid (0.6 g), and cesium fluoride (0.35 g) in 10:1 dioxane:water (11 mL) is added PdCl₂(dppf)₂ (0.125 g) under

25

74

nitrogen. The mixture is heated to 80°C for 3 hours. After cooling, the reaction mixture is poured into water and extracted with EtOAc. The organic layer is concentrated and heptane is added to afford a precipitate that is filtered. The filtrate is passed through a plug of silica and evaporated onto silica gel. The crude material is purified by flash silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to afford 2-[4-chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonylamino)-phenyl]-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.73 g). LCMS: $R_T = 3.36$ minutes, MS: 531 (M+Na).

Step 3. Trifluoroacetic acid (10 mL) is added to 2-[4-chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonylamino)-phenyl]-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.70 g) and the resulting solution is stirred at room temperature for 1 hour. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc and washed with 10% NaHCO₃. The organic layer is dried (MgSO₄), evaporated onto silica gel, and purified by flash silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to afford N-[2-Chloro-5-(1H-indol-2-yl)-phenyl]-C-(3-chloro-phenyl)-methanesulfonamide (0.56 g). LCMS: $R_T = 2.93$ minutes, MS: 431 (M+Na).

Step 4. To a suspension of N-[2-chloro-5-(1H-indol-2-yl)-phenyl]-C-(3-chloro-phenyl)-methanesulfonamide (0.51 g) in 30 mL of DCM is added oxalyl chloride (0.23 g) dropwise at room temperature. After stirring for 2 hours, methanol (2 mL) is added dropwise and the mixture is stirred for 10 minutes. The reaction mixture is then evaporated onto silica gel and purified by flash silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to afford {2-[4-chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonylamino)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-oxo-acetic acid methyl ester (0.46 g). LCMS: $R_T = 2.67$ minutes, MS: 517 (M+Na).

Step 5. Triethylsilane (0.19 g) is added dropwise to a solution of {2-[4-chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonylamino)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-oxo-acetic acid methyl ester (0.42 g) in 10 mL of trifluoroacetic acid. The mixture is stirred for 6 hours. Additional triethylsilane (0.1 g) is added and the solution is stirred overnight at room temperature. The mixture is then concentrated under reduced pressure and the residue is partitioned between EtOAc and sat. NaHCO₃. The organic layer is evaporated onto silica gel and purified by flash silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to afford {2-[4-chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonylamino)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid methyl ester (0.3 g). LCMS: $R_T = 2.86$ minutes, MS: 503 (M+Na).

75

Step 6. To a solution of {2-[4-chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonylamino)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid methyl ester (0.24 g) in 3:3:1 THF:MeOH:H₂O (14 mL) is added lithium hydroxide (0.041 g). The solution is stirred at 80°C overnight. An additional 2
5 equivalents of lithium hydroxide is added and heating is continued for 6 hrs until the reaction is complete. The solvent is removed under reduced pressure and 10% aqueous HCl is added to the residue. The mixture is extracted twice with EtOAc. The combined organic layers are dried (MgSO₄), filtered, evaporated onto silica gel and purified by flash silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to afford {2-[4-chloro-3-(3-chloro-
10 phenylmethanesulfonylamino)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid (186 mg). LCMS: R_T = 2.53 minutes, MS: 489 (M+Na). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.78 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 12.44 (s, 1H). IC₅₀ = 12 nM

15

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
20 expresses the endogenous DP receptor. The protocol is similar to that described previously (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):1537-45 (2000)).

25 Protocol for SPA cAMP Assay in Human LS174 T Cells

Materials

- PGD2 (Cayman Chemical Cat#12010)
- IBMX (Sigma Cat# 5879)
- 30 • 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 sealers

76

- Eppendorf tubes
 - Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline (PBS) (Invitrogen Cat#14040-133)
 - Distilled water
 - Vortex
- 5 • Magnetic stirrer and stirrer bars

Reagent Preparation:

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

10

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

- 15 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.

20

Antiserum

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

25 Tracer (I^{125} -cAMP)

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

Preparation of immunoreagent

- 30 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.

77

- 3) This immunoreagent solution should be freshly prepared before each assay and not re-used.

Standard

- 5 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.
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.
10 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.
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

15

Compound dilution buffer

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.

20 PGD2 preparation

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.

25 Compound Dilution

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

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

78

	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 μ L of DMSO except column 7 is filled with 28 μ L DMSO. Pipette column 1 thoroughly, and transfer 12 μ L 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 μ L to 45 μ L DMSO to make following concentrations:

79

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

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

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

JD

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 Versine (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 x 10⁵ cells/ml and seed 200 μ L cells/well (45,000 cells/well) in 96-well plates 1 day before the assay.

Assay Procedure

- 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

1. Perform compound dilution.
2. Prepare assay buffer, lysis buffer 1 & 2, PGD₂ and standard.
3. Aspirate media from the cells and add 100 μ L of compound solution using Zymark Sciclone-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.

81

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).
- 5 8. 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.
- 10

Data Processing

- 15 Set up standard curve of cAMP versus CPM.

Table 1. Typical assay data for standard

cAMP (pmol/mL)	CPM		Average CPM
0.2	5725	5769	5530
0.4	5367	5259	6317
0.8	4695	4796	6507
1.6	4251	4178	6581
3.2	3434	3429	6601
6.4	2758	2716	6711
12.8	2094	2054	6680
25.6	1531	1573	6653

- 20 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:

% Inhibition = (pmol of control - pmol of sample) X100



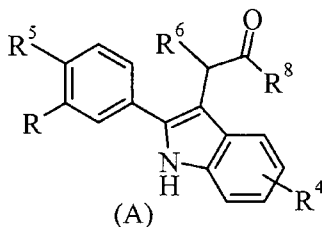
pmol of control (cells + PGD2 only)

The present invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof.

83

We claim:

1. A compound of formula (A),



wherein:

R is $R^1CH_2SO_2-$, $R^2CH_2SO_2NH-$, or R^3NHSO_2- ;

R^1 is phenyl optionally substituted with halo,

10 R^2 is phenyl substituted with halo,

R^3 is 2,6-dichloro-benzyl, 3,5-dichloro-benzyl, 2,4-dichloro-phenylethyl, 2-methoxy-phenylethyl, 3-methoxy-phenylethyl, 4-methoxy-phenylethyl, 2-trifluoromethyl-phenylethyl, phenylethyl or 3-phenyl-n-propyl,

R^4 is hydrogen,

15 R^5 is chloro,

R^6 is hydrogen, and

R^8 is hydroxy; or

R is cyclohexylaminosulfonyl,

20 R^4 is 4-chloro, 4-fluoro, 4-methyl or 7-chloro,

R^5 is chloro or ethyl,

R^6 is hydrogen or methyl, and

R^8 is hydroxy; or

25 R is cyclohexylaminosulfonyl,

R^4 is hydrogen,

R^5 is chloro,

R^6 is hydrogen,

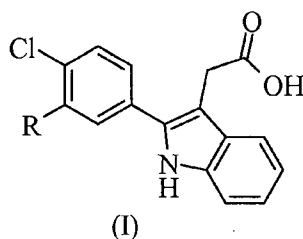
R^8 is $-NHR^7$, and

84

R^7 is methyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, haloalkylsulfonyl or tetrazolyl;
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

2. The compound according to claim 1, which is a compound of formula (I):



10 wherein:

R is $R^1CH_2SO_2-$, $R^2CH_2SO_2NH-$, or R^3NHSO_2- ;

R^1 is phenyl optionally substituted with halo;

R^2 is phenyl substituted with halo; and

R^3 is 2,6-dichloro-benzyl, 3,5-dichloro-benzyl, 2,4-dichloro-phenylethyl, 2-methoxy-
15 phenylethyl, 3-methoxy-phenylethyl, 4-methoxy-phenylethyl, 2-trifluoromethyl-
phenylethyl, phenylethyl or 3-phenyl-n-propyl;

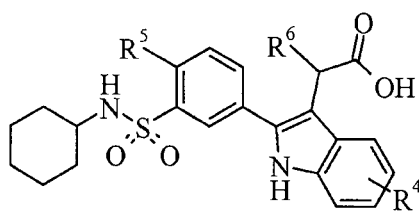
or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically
acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the
prodrug.

20

3. The compound according to claim 2, wherein R is R^3NHSO_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.

25 4. The compound according to claim 1, which is a compound of formula (II):

85



(II)

wherein:

R^4 is 4-chloro, 4-fluoro, 4-methyl or 7-chloro;

5 R^5 is chloro or ethyl; and

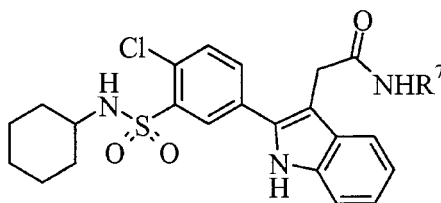
R^6 is hydrogen or methyl;

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

5. The compound according to claim 4, wherein R^5 is chloro and R^6 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 6. The compound according to claim 1, which is a compound of formula (III):



(III)

wherein:

R^7 is methyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, haloalkylsulfonyl or tetrazolyl,

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.

7. The compound according to claim 1, which is selected from

- {2-[4-Chloro-3-(2,6-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid,
{2-[4-Chloro-3-(3,5-dichloro-benzylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid,
(2-{4-Chloro-3-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid,
(2-{4-Chloro-3-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid,
5 (2-{4-Chloro-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid,
(2-{4-Chloro-3-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-acetic acid,
(2-{4-Chloro-3-[2-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylsulfamoyl]-phenyl}-1H-indol-3-yl)-
acetic acid,
[2-(4-Chloro-3-phenethylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid,
10 {2-[4-Chloro-3-(3-phenyl-propylsulfamoyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid,
{2-[4-Chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonyl)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid,
{2-[4-Chloro-3-(3-chloro-phenylmethanesulfonylamino)-phenyl]-1H-indol-3-yl}-acetic acid,
[4-Chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid,
[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-fluoro-1H-indol-3-yl]-acetic acid,
15 [2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-4-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid,
[7-Chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid,
[2-(3-cyclohexylsulfamoyl-4-ethyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid,
2-[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-propionic acid,
2-[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-N-methyl-acetamide,
20 2-Chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-methanesulfonylamino-2-oxo-ethyl)-1H-indol-2-yl]-
benzenesulfonamide,
2-Chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-ethanesulfonylamino-2-oxo-ethyl)-1H-indol-2-yl]-
benzenesulfonamide,
2-Chloro-N-cyclohexyl-5-[3-(2-oxo-2-trifluoromethanesulfonylamino-ethyl)-1H-indol-2-yl]-
25 benzenesulfonamide, or
2-[2-(4-Chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-N-(1H-tetrazol-5-yl)-
acetamide,
or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically
acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the
30 prodrug.

8. The pharmaceutically acceptable salt of the compound according to claim 1 is
potassium, [4-chloro-2-(4-chloro-3-cyclohexylsulfamoyl-phenyl)-1H-indol-3-yl]-acetate.

87

9. 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 of the prodrug, in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.

10. A method for treating an allergic disease, systemic mastocytosis, a disorder accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, eczema, a diseases accompanied by itch, a disease which is generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch, 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.

11. The method according to claim 10, wherein the behavior accompanied by itch is scratching or beating.

12. The method according to claim 10, wherein the disease which is generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch is cataract, retinal detachment, inflammation, infection or sleeping disorder.

13. The method according claim 10, wherein the allergic disease is allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma, or food allergy.

14. The method according claim 10, wherein the diseases accompanied by itch is atopic dermatitis or urticaria.

15. 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.

88

16. The pharmaceutical composition according to claim 15, wherein the antihistamine is fexofenadine, loratadine, desloratadine or cetirizine, the leukotriene antagonist is montelukast or zafirlukast, the beta agonist is albuterol, salbuterol or terbutaline, the PDE4 inhibitor is
- 5 roflumilast or cilomilast, the TP antagonist is Ramatroban, and the CrTh2 antagonist is Ramatroban.

2-FENILINDOLES COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA PROSTAGLANDINA D2

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de 2-fenil-indol, a su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso farmacéutico en el tratamiento de enfermedades que pueden modularse por la inhibición del receptor de la prostaglandina D2.

10 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
- 15 muchas acciones inflamatorias, tales como aumentar la permeabilidad vascular en la conjuntiva y 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 la tráquea.
- 20 La PGD2 es el principal producto de la ciclooxygenasa del ácido araquidónico producido a partir de los mastocitos con desafío inmunológico [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
- 25 participantes clave en la creación de la respuesta alérgica en estados 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].
- 30 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
- 35 es una fuente clave de citoquinas inflamatorias y quimioquinas que dirigen 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
10 del receptor de DP, 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];
15 dos de las características cardinales del asma humana.

También se cree 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
20 en la nariz produce un aumento dependiente de la dosis de la congestión nasal [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].

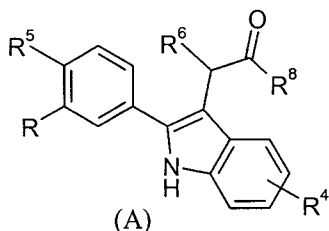
25 Se ha demostrado que los antagonistas del receptor DP reducen la inflamación de las vías respiratorias en un modelo experimental de asma en cobayas [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H (2001), Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751, *J Pharmacol Exp Ther.* **298**(2), 411-9, 2001]. Por lo tanto, la PGD2 parece actuar sobre el receptor de DP y desempeña un papel importante en la aparición de ciertas características clave del asma alérgico.

35 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., 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; 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), 411-9, 2001].
- 10 Los antagonistas de 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), 411-9, 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].

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

- 20 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (A),



en la que:

- 25 R es R¹CH₂SO₂-, R²CH₂SO₂NH- o R³NHSO₂-,
 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con halo,
 R² es fenilo sustituido con halo,
 R³ es 2,6-dicloro-bencilo, 3,5-dicloro-bencilo, 2,4-dicloro-feniletilo, 2-metoxi-feniletilo, 3-metoxi-feniletilo, 4-metoxi-feniletilo, 2-trifluorometil-feniletilo,
 30 feniletilo o 3-fenil-n-propilo,
 R⁴ es hidrógeno,

R⁵ es cloro,
R⁶ es hidrógeno y
R⁸ es hidroxilo; o

- 5 R es ciclohexilaminosulfonilo,
R⁴ es 4-cloro, 4-fluoro, 4-metilo o 7-cloro,
R⁵ es cloro o etilo,
R⁶ es hidrógeno o metilo, y
R⁸ es hidroxilo; o

10

R es ciclohexilaminosulfonilo,
R⁴ es hidrógeno,
R⁵ es cloro,
R⁶ es hidrógeno,

- 15 R⁸ es -NHR⁷, y

R⁷ es metilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, haloalquilsulfonilo o tetrazolilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco
farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable,
hidrato o solvato del profármaco.

20

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que
comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la
invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un
profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente
25 aceptable, hidrato o solvato del profármaco, mezclado con un vehículo
farmacéuticamente aceptable.

25

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,
30 enfermedades alérgicas (tales como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis
atópica, asma bronquial y alergia alimentaria), mastocitosis sistémica, trastornos
acompañados de activación sistémica de mastocitos, choque anafiláctico,
broncoconstricción, bronquitis, eccema, urticaria, enfermedades acompañadas por
picor (tales como dermatitis atópica y urticaria), enfermedades (tales como
35 cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección y trastornos del sueño)

30

35

que se generan de manera secundaria como resultado de una conducta que acompaña al picor (tal como rascarse y golpearse), inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión isquémica de reperusión, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuritis, colitis ulcerosa y similares, por medio de la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definición de los Términos

Como se han usado anteriormente y se usan a lo largo de la descripción de la invención, debería entenderse que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

15

La expresión “compuestos de la presente invención”, y expresiones equivalentes, pretenden incluir compuestos de Fórmulas (A), (I), (II) o (III) como se han descrito anteriormente en este documento, donde dicha expresión incluye los profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, cuando el contexto así lo permita. Análogamente, la referencia a intermedios, tanto si se reivindican como si no, pretende incluir sus sales y solvatos, cuando el contexto así lo permita.

20

25

El término “haloalquilo” se refiere a alquilo sustituido con uno a tres grupos halo. Los haloalquilos particulares son alquilo inferior sustituido con uno a tres halógenos. Los haloalquilos más particulares son alquilo inferior sustituido con un halógeno.

30

El término “haloalquilsulfonilo” se refiere a haloalquil-SO₂-. Un ejemplo incluye CF₃-SO₂-.

El término “paciente” incluye seres humanos y otros mamíferos.

35

- La expresión "profármacos farmacéuticamente aceptables", como se usa en este documento, se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para el uso en 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 invención o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del compuesto. La transformación 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 parental en virtud de la presencia del grupo metabólicamente escindible, y de este modo, tales compuestos actúan como profármacos. Se proporciona un análisis minucioso en 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 y H. Bandgaard, ed., Capítulo 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. Nakeya et al, 32, 692 (1984); Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi y 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.
- Un ejemplo de los profármacos de un compuesto de la invención es un profármaco de éster. La expresión "profármaco de éster" se refiere a un compuesto que puede convertirse *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) en un compuesto de la invención. Por ejemplo, un profármaco de éster de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxi puede convertirse por hidrólisis *in vivo* en el correspondiente compuesto de la invención, tal como el profármaco de éster metílico, profármaco de éster etílico o profármaco de éster 2-dimetilamino-etílico.
- La expresión "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.

- 5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz de compuesto o compuestos de acuerdo con la presente invención 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.
- 10 El término "solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física incluye 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. El término "solvato" incluye tanto los solvatos aislables como
- 15 los de fase de solución. 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 la forma de la base libre o en la forma de una
- 20 sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

- Las sales de adición de ácidos son una forma de uso más conveniente; y en la práctica, el uso de la forma de sal intrínsecamente equivale al uso de la forma de base libre. Los ácidos que pueden usarse para preparar las sales de adición de
- 25 ácidos incluyen preferiblemente los que producen, en combinación con la base libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos aniones son no tóxicos para el paciente en dosis farmacéuticas de las sales, de forma que los efectos inhibidores beneficiosos intrínsecos en la base libre no se ven afectados negativamente por efectos secundarios atribuibles a los aniones. A pesar de que se
- 30 prefieren sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de carácter básico, todas las sales de adición de ácidos 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
- 35 preparación de una sal farmacéuticamente aceptable por procesos de intercambio

iónico. 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, hidrocloreto, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, quinatos, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato, sulfamates, malonatos, salicilatos, propionatos, metileno-bis-β-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-*para*-toluolitartratos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, 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.

15 Cuando el compuesto de la invención se sustituye 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 de sal intrínsecamente se suma a 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 afectados negativamente por los efectos secundarios atribuibles a los cationes. Las sales de adición de bases también pueden prepararse haciendo reaccionar de forma separada el compuesto purificado en su forma de ácido con una base inorgánica u orgánica adecuada obtenida a partir de sales de metales alcalinos y de metales 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 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 sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc y similares. Las sales de adición de bases

97

de aminos adecuadas se preparan a partir de aminos que tienen suficiente basicidad para formar una sal estable y preferiblemente incluyen las aminos que se usan frecuentemente en la química médica por su baja toxicidad y aceptabilidad para el uso médico. Amonio, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, 5 ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos 10 básicos, por ejemplo, lisina y arginina y dicitclohexilamina.

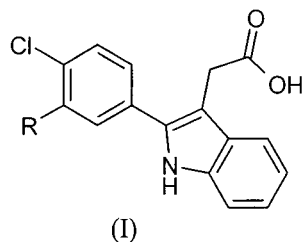
Además de ser útiles en sí mismas como compuestos activos, las sales de los compuestos de la invención resultan útiles para fines de purificación de los compuestos, por ejemplo, mediante el aprovechamiento de las diferencias de 15 solubilidad entre las sales y los compuestos de origen, los productos secundarios y/o los materiales de partida, por técnicas bien conocidas por los especialistas en la técnica.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener 20 centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar independientemente en la configuración R o S. Será obvio para los especialistas en la técnica que ciertos compuestos de la invención también pueden mostrar isomería geométrica. Debe apreciarse que la presente invención incluye isómeros geométricos individuales, estereoisómeros y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas 25 racémicas, de los compuestos de la invención. 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 situaciones en las que son posibles tautómeros de los compuestos de la 30 invención, la presente invención pretende incluir todas las formas tautoméricas de los compuestos.

Los compuestos de la presente invención y los intermedios y materiales de partida usados en su preparación se nombran de acuerdo con las reglas de nomenclatura 35 de la IUPAC donde los grupos característicos tienen prioridad decreciente de

5 mención según el grupo principal que se indica a continuación: ácidos, ésteres, 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 son inconsistentes entre sí, la fórmula estructural tiene preferencia sobre el nombre de la nomenclatura.

Una realización particular de la presente invención es un compuesto de fórmula (I),



10 en la que:

R es $R^1CH_2SO_2^-$, $R^2CH_2SO_2NH-$ o $R^3NHSO_2^-$;

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con halo;

R^2 es fenilo sustituido con halo; y

15 R^3 es 2,6-dicloro-bencilo, 3,5-dicloro-bencilo, 2,4-dicloro-feniletilo, 2-metoxi-feniletilo, 3-metoxi-feniletilo, 4-metoxi-feniletilo, 2-trifluorometil-feniletilo, feniletilo o 3-fenil-n-propilo;

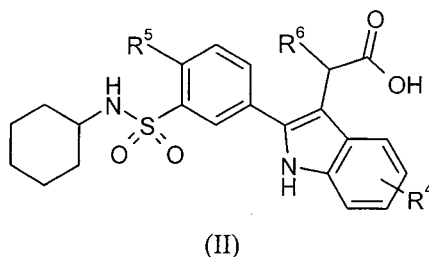
o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

20

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) en la que R es $R^3NHSO_2^-$, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

25

Otra realización particular de la presente invención es un compuesto de fórmula (II),



en la que:

R^4 es 4-cloro, 4-fluoro, 4-metilo o 7-cloro;

5 R^5 es cloro o etilo; y

R^6 es hidrógeno o metilo;

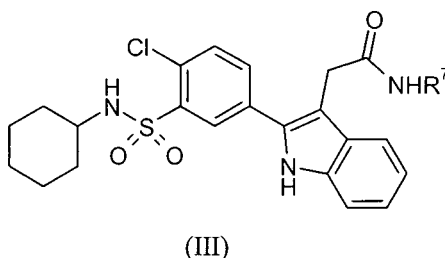
o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

10

Otra realización particular de la presente invención es un compuesto de fórmula (II), en la que R^5 es cloro y R^6 es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

15

Otra realización particular de la presente invención es un compuesto de fórmula (III),



20

en la que R^7 es metilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, haloalquilsulfonilo o tetrazolilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

25

Otra realización particular de la presente invención es un compuesto seleccionado

entre

- Ácido {2-[4-cloro-3-(2,6-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético,
- Ácido {2-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético,
- Ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético,
- 5 Ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético,
- Ácido (2-{4-cloro-3-[2-(3-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético,
- Ácido (2-{4-cloro-3-[2-(4-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético,
- Ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-trifluorometoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético,
- 10 Ácido [2-(4-cloro-3-fenetilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético,
- Ácido {2-[4-cloro-3-(3-fenil-propilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético,
- 2-[2-(4-Cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-N-metil-acetamida,
- Ácido [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético,
- [4-Cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acetato potásico,
- 15 Ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]-acético,
- Ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-metil-1H-indol-3-il]-acético,
- Ácido [7-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético,
- 2-Cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-metanosulfonilamino-2-oxo-etil)-1H-indol-2-il]-bencenosulfonamida,
- 20 2-Cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-etanosulfonilamino-2-oxo-etil)-1H-indol-2-il]-bencenosulfonamida,
- 2-Cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-oxo-2-trifluorometanosulfonilamino-etil)-1H-indol-2-il]-bencenosulfonamida,
- 2-[2-(4-Cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-N-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida,
- 25 Ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoil-4-etil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético,
- Ácido 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-propiónico,
- Ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético, o
- Ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonilamino)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético,
- o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco
- 30 farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

Los compuestos de la invención muestran actividad antagonista del receptor de prostaglandina D2 y son útiles como agentes de acción farmacológica. Por

35 consiguiente, se incorporan en composiciones farmacéuticas y se usan en el

tratamiento de pacientes que padecen ciertos trastornos médicos.

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención son antagonistas del receptor de prostaglandina D2 de acuerdo con ensayos descritos en la bibliografía y 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 seres humanos y otros mamíferos. De esta manera, en una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de la invención y composiciones que contienen compuestos de la invención para uso en el tratamiento de un paciente que padece o es propenso a afecciones 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 alergia alimentaria), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por activación de 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 rascarse y golpearse), inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión de isquemia-reperfusion, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuritis, colitis ulcerosa y similares.

Además, los compuestos de la presente invención son útiles en tratamientos que implican una terapia de combinación con:

- (i) antihistaminas, 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) antihistaminas, tales como fexofenadina, loratadina, desloratadina y cetirizina,

para el tratamiento de 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
5 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
10 tratamiento de la rinitis alérgica.

Otra realización especial de los métodos terapéuticos de la presente invención es
el tratamiento del asma bronquial.

15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para el
tratamiento de un paciente humano o animal que padece o es propenso a padecer
afecciones que pueden mejorar por medio de la administración de un antagonista
del receptor de la prostaglandina D2, por ejemplo, las afecciones descritas
anteriormente en este documento, que comprende administrar al paciente una
20 cantidad eficaz de un compuesto de la invención o de una composición que
contiene un compuesto de la invención. La expresión "cantidad eficaz" pretende
describir una cantidad del compuesto de la presente invención eficaz como
antagonista del receptor de la prostaglandina D2 y que produce, de esta manera, el
efecto terapéutico deseado.

25 Debería entenderse que las referencias a tratamiento en este documento incluyen
terapia profiláctica así como tratamiento de afecciones establecidas.

La presente invención también incluye dentro de su alcance composiciones
30 farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención
mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En la práctica, el compuesto de la presente invención puede administrarse en una
forma de dosificación farmacéuticamente aceptable a seres humanos y otros
35 animales por administración tópica o sistémica, incluyendo la administración oral,

por 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 la afección del destinatario.

5

La expresión "formas de dosificación farmacéuticamente aceptables" se refiere a formas farmacéuticas 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, soluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyección, 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.

10

Un aspecto particular de la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención que se va a administrar en forma de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden compuestos de la presente invención y vehículos farmacéuticamente aceptables.

20

Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen al menos un componente seleccionado entre grupo que comprende soportes, diluyentes, recubrimientos, 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 perfumantes, agentes colorantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, otros agentes terapéuticos, agentes lubricantes, agentes para retrasar o promover la adsorción y agentes de administración, dependiendo de la naturaleza de la vía de administración y las formas de dosificación.

25

30

Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilen-sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias.

35

124

Los ejemplos de agentes antibacterianos y antifúngicos para la prevención de la acción de microorganismos incluyen parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares.

5

Los agentes isotónicos ejemplares incluyen azúcares, cloruro sódico y similares.

Los ejemplos de agentes que retrasan la adsorción para prolongar la absorción incluyen monoestearato de aluminio y gelatina.

10

Los ejemplos de agentes que promueven la adsorción para mejorar la absorción incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

15

Los ejemplos de diluyentes, disolventes, vehículos, agentes solubilizantes, emulsionantes y estabilizadores de 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 cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico, ésteres de ácido graso de sorbitano, aceites vegetales (tales como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, 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.

20

25

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar de leche, citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico.

Los ejemplos de agentes disgregantes incluyen almidón, ácidos alginicos y ciertos silicatos complejos.

30

Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato sódico, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

La elección del vehículo farmacéutico aceptable generalmente se determina de acuerdo con las propiedades químicas del compuesto activo tales como solubilidad,

35

la vía particular de administración y las condiciones a tener en cuenta en la práctica

105

farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como una forma de dosificación sólida, tal como cápsulas, obleas o comprimidos que
5 contienen, cada una, una cantidad predeterminada del ingrediente activo o como un polvo o granulado; como una forma de dosificación líquida tal como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o 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 en embolada, electuario o pasta.

10

La expresión "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
15 vehículo) inerte habitual tal como citrato sódico o fosfato dicálcico, o (a) cargas o diluyentes, tales como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, tales como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, (c) humectantes, tales como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes tales como, por ejemplo,
20 agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato sódico, (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
25 como por ejemplo, caolín y bentonita, (i) lubricantes, tales como por ejemplo, talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, (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.

30

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
35 con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o

de dispersión. Pueden usarse excipientes tales como lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y agentes disgregantes tales como almidón, ácidos alginicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco. Los comprimidos se
5 pueden obtener moldeando en una máquina adecuada una mezcla de los compuestos en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo presente en su interior.

10 Las composiciones sólidas también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Si se desea y para conseguir una distribución más eficaz, los compuestos pueden
15 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
20 compuestos durante un periodo 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.

25 La expresión "forma farmacéutica líquida" se refiere a que la dosis de compuesto activo a administrar al paciente está en forma líquida, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden
30 contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes.

Cuando se usan suspensiones acuosas, pueden contener agentes emulsionantes o agentes que faciliten la suspensión.

35

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica se refieren a formulaciones que están en una forma adecuada para administrarse por vía tópicamente a un paciente. 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 de matriz para aplicarse en un parche, que permitiría la liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base parafínica o con una base de pomada miscible en agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen 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 arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

20

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 de otra manera como un emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un 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.

30

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 tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las

35

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.

- 5 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 graso, 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
- 10 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 usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o
- 15 parafina líquida u otros aceites minerales.

- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal o vaginal se refieren a 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
- 20 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
- 25 cavidad vaginal y liberan el componente activo.

- Las composiciones farmacéuticas administradas por inyección pueden administrarse por inyección intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Las composiciones de la presente invención se formulan en
- 30 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 las formas liofilizadas. Las formulaciones son estériles e incluyen emulsiones, suspensiones o soluciones de inyección acuosas o
- 35 no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y agentes espesantes y

antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que las formulaciones sean isotónicas y tengan un pH ajustado convenientemente, con la sangre del receptor deseado.

- 5 Una composición farmacéutica de la presente invención adecuada para administración nasal o por inhalación se refiere a 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
- 10 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 soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las composiciones
- 15 adecuadas para la administración en aerosol pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales, y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos. Los inhaladores con medidor de dosis son útiles para administrar las composiciones de acuerdo con la invención para una terapia de inhalación.
- 20 Los niveles de dosificación reales del(de los) ingrediente(s) activo(s) en las composiciones de la invención pueden variarse para obtener una cantidad del(de los) ingrediente(s) activo(s) que sea(n) eficaz(eficaces) 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,
- 25 por lo 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.
- 30 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,
- 35 las dosis son generalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100,

preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día por inhalación, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, preferentemente de 0,1 a 70, más especialmente de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal por día por administración oral, y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50, preferentemente de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal por día por administración intravenosa. El porcentaje de ingrediente activo en una composición puede variarse, aunque debería constituir una proporción de modo que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener tales cantidades de tales submúltiplos de las mismas como puedan usarse para constituir la dosis diaria. Obviamente, pueden administrarse varias formas de dosificación unitaria aproximadamente al mismo tiempo. Una dosis 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.

20 Las formulaciones pueden prepararse en forma de dosificación unitaria mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, moldeando el producto.

30 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 almacenarse en un estado seco por congelación (lío filizado) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección improvisada pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

111

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, lo que 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.

5

Pueden prepararse profármacos de éster de los compuestos de la invención mediante compuestos de acoplamiento de la invención que tienen un grupo carboxi, con un alcohol de Fórmula YOH (en la que Y es alquilo o alquilo sustituido con amino, alquilamino o dialquilamino), para dar un enlace éster usando procedimientos de acoplamiento convencionales. Los ejemplos incluyen acoplamiento en presencia de HBTU y opcionalmente en presencia de DIEA, en DCM a temperatura ambiente.

10

De acuerdo con otro aspecto de la invención, las sales de adición de ácido de los compuestos de esta invención pueden prepararse por reacción de la base libre con el ácido apropiado, mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales de adición de ácidos de los compuestos de esta invención pueden prepararse disolviendo la base libre en agua o una solución acuosa de alcohol u otros disolventes adecuados que contienen el ácido apropiado y aislando la sal por evaporación de la solución o haciendo reaccionar la base libre y el ácido en un disolvente orgánico, en cuyo caso las sales se separan directamente o pueden obtenerse por concentración de la solución.

15

20

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 parentales de la invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de ácidos por tratamiento con una base, por ejemplo solución acuosa de bicarbonato sódico o solución acuosa de amoníaco.

25

Los compuestos de esta invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de bases mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos parentales de la invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de bases con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico.

30

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente, o

35

formarse durante el procedimiento 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.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, las sales de adición de bases de los compuestos de esta invención pueden prepararse 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 una solución acuosa de alcohol u otros disolventes adecuados que contienen la base apropiada y aislando la sal por evaporación de la solución, o haciendo reaccionar el ácido libre y la base en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o puede obtenerse por concentración de la solución.

Los materiales de partida e intermedios pueden prepararse por los métodos descritos en la presente memoria descriptiva o por adaptación de métodos conocidos.

Los compuestos de la invención, sus métodos de preparación y su actividad biológica serán más evidentes a partir del examen de los siguientes ejemplos que se presentan solamente como una ilustración y no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención. Los compuestos de la invención se identifican, por ejemplo, por los siguientes métodos analíticos.

Los experimentos de Cromatografía Líquida de Alta Presión - Espectrometría de Masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención (T_R) e iones másicos asociadas 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 5 µl por CTC Analytical PAL System. El flujo es de 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 1100 Series, longitud de onda = 220 nm y la temperatura del detector de Dispersión de Luz en Evaporación (ELS) Sedere SEDEX 75 = 46°C, presión de nitrógeno = 4 bar.

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 las RMN, los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

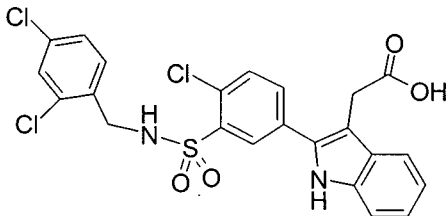
Como se usan en los ejemplos y preparaciones que se muestran a continuación, así como en el resto de la solicitud, los términos usados en ellos tendrán los significados indicados: "kg" se refiere a kilogramos, "g" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos, "µg" se refiere a microgramos, "mol" se refiere a moles, "mmol" se refiere a milimoles, "M" se refiere a molar, "mM" se refiere a milimolar, "µM" se refiere a micromolar, "nM" se refiere a nanomolar, "l" se refiere a litros, "ml" se refiere a mililitros, "µl" se refiere a microlitros, "°C" se refiere a grados centígrados, "pf" o "m.p." se refiere a punto de fusión, "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; "c" = cuadruplete; "m" = multiplete, "dd" = doblete de dobletes; "a" = ancho, "LC" = cromatografía líquida, "MS" = espectrografía de masas, "ESI/MS" = ionización por electronebulización/espectrografía de masas, "T_R" = tiempo de retención, "M" = ion molecular, "PSI" = libras por pulgada cuadrada, "DMSO" = dimetilsulfóxido, "DMF" = N,N-dimetilformamida, "CDI" = 1,1'-carbonildiimidazol, "DCM" o "CH₂Cl₂" = diclorometano, "HCl" = ácido clorhídrico, "SPA" = ensayo de Centelleo por Proximidad, "ATTC" = Colección Americana de Cultivos Tipo, "FBS" = Suero Bovino Fetal, "MEM" = Medio Esencial Mínimo, "CPM" = Cuentas Por Minuto,

“EtOAc” = acetato de etilo, “PBS”= Solución Salina Tamponada con Fosfato, “TMD” = dominio transmembrana, “IBMX” = 3-isobutil-1-metilxantina, “AMPc” = adenosina monofosfato cíclico, “IUPAC” = Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, “MHz” = megahertzios, “PEG” = polietilenglicol, “MeOH “ = metanol, “N” = normalidad, “THF” = tetrahidrofurano, “h” = horas, “min” = minuto(s), “MeNH₂” = metilamina, “N₂” = gas nitrógeno, “iPrOH” = alcohol isopropílico, “O.D.” = diámetro exterior, “MeCN” o “CH₃CN” = acetonitrilo, “Et₂O” = éter etílico, “TFA” = TFA, “LC Prep.” = cromatografía líquida “ultrarrápida” preparativa, “SPE” = extracción en fase sólida, “LAH” = hidróxido de litio y aluminio, “pmol” = picomolar, “heptano” = n-heptano, resina “HMBA-AM” = ácido 4-hidroximetilbenzoico amino metil resina, “PdCl₂(dppf)₂” = complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) DCM, “HBTU” = hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, “DIEA” = diisopropiletilamina, “CsF” = fluoruro de cesio, “LiOH” = hidróxido de litio, “~” = aproximadamente, “Cl₅₀” = la concentración del compuesto que produce una inhibición de 50% en el ensayo de AMPc por SPA en células LS174T humanas.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

(a) Ácido {2-[4-cloro-3-(2,4-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético



Etapa 1. Se enfría ácido nítrico fumante (1,5 l) a aproximadamente -5°C en un baño de hielo/sal. Durante un periodo de 30 minutos, se añade en porciones ácido 4-(4-cloro-fenil)-4-oxo-butírico (150 g, 0,706 mol) a la solución agitada mecánicamente y la mezcla de reacción se agita a una temperatura comprendida entre aproximadamente -5°C y aproximadamente -7°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se vierte 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

115

aproximadamente 85°C para obtener el ácido 4-(4-cloro-3-nitro-fenil)-4-oxo-butírico en forma de 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, 0,582 mol) en agua (900 ml) y HCl concentrado (12 ml) se le añade una solución de bisulfito sódico (393 g, 2,07 mol, en 800 ml de agua) durante un periodo de 40 minutos a 100 - 105°C. Después de la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. El valor del pH se ajusta a ~2 mediante la adición de HCl 4 N (100 ml). La mezcla se calienta 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 en forma de un sólido (79,3 g). LCMS: $T_R = 2,39$ minutos, MS: 228 (M+H); ^1H RMN (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, 1H).

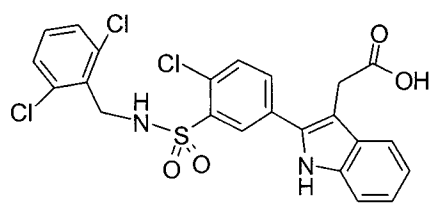
Etapa 3: Se añade ácido 4-(3-amino-4-cloro-fenil)-4-oxo-butírico (16,2 g, 71,16 mmol) en DMF (20 ml) a una mezcla de HCl concentrado (35 ml) y hielo (150 g). Se añade una solución de nitrito sódico (5,25 g, 76,1 mmol) en agua (18 ml) mediante una pipeta por debajo de la superficie de la solución durante 5 minutos a una temperatura comprendida entre -5°C y -10°C. La mezcla de reacción se calienta a 0°C y se agita durante 15 min. Esta solución se añade lentamente a temperatura ambiente a una mezcla de cloruro de cobre dihidrato (5,58 g, 32,7 mmol) en ácido acético glacial (175 ml) que se ha saturado con gas dióxido de azufre. La solución resultante se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente, se añade agua (500 ml) y la solución se agita durante 1 hora. El matraz se enfría a 10°C y el sólido se filtra y se lava con agua para producir ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonil-fenil)-4-oxo-butírico en forma de un sólido (12,94 g.). LCMS: $T_R = 2,68$ minutos, MS: 310 (M+H); ^1H RMN (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, 1H).

Etapa 4: Se añade ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonil-fenil)-4-oxo-butírico (2 g, 6,43 mmol) a una solución agitada de 2,4-diclorobencilamina (2,82 g, 16 mmol) en una mezcla de DCM:MeOH (1:1, 50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 20 horas. La mezcla de reacción se

acidifica con HCl acuoso 2 N (pH ~2) y se extrae dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora al vacío para producir ácido 4-[4-cloro-3-(2,4-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-4-oxo-butírico en forma de un semi-sólido (2,1 g). LCMS: T_R = 2,38 minutos, MS: 448 (M-H).

Etapa 5: A una mezcla de ácido 4-[4-cloro-3-(2,4-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-4-oxo-butírico (800 mg, 1,78 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (520 mg, 2,7 mmol) y cloruro de cinc (370 mg, 2,7 mmol) en ácido acético glacial (15 ml) en un recipiente para microondas se le añade fenilhidrazina (300 mg, 2,78 mmol). El recipiente tapado se calienta en un microondas a 180°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se transfiere a un matraz cónico y se añade HCl 2 N acuoso (~50 ml). La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se purifica por separación mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo-agua con TFA al 0,1%; gradiente de 10-100% durante 10 minutos) para producir ácido {2-[4-cloro-3-(2,4-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético en forma de un sólido (145 mg). LCMS: T_R = 2,78 minutos, MS: 523 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ 3,74 (s, 2H) 4,23 (d, J = 6 Hz, 2H) 7,06 (t, J = 7 Hz, 1H) 7,17 (t, J = 7 Hz, 1H) 7,3-7,48 (m, 4H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 1H) 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 8 Hz, 1H) 8,22 (d, J = 2 Hz, 1H) 8,64 (t, J = 6,9 Hz, 1H) 11,52 (s, 1H), 12,4 (s ancho, 1H). Cl₅₀ = 4 nM

(b) Ácido {2-[4-cloro-3-(2,6-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético



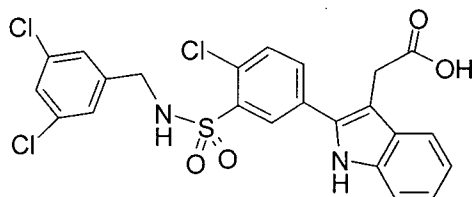
Etapa 1: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1(a), etapa 4, pero sustituyendo 2,4-diclorobencilamina por 2,6-diclorobencilamina (2,82 g), se prepara ácido 4-[4-cloro-3-(2,6-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-4-oxo-butírico en forma de un polvo (2,12 g). LCMS: T_R = 2,1 minutos, MS: 448 (M-H).

17

Etapa 2: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1(a), etapa 5, pero sustituyendo ácido 4-[4-cloro-3-(2,4-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-4-oxo-butírico por ácido 4-[4-cloro-3-(2,6-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-4-oxo-butírico (0,8 g), se prepara ácido {2-[4-cloro-3-(2,4-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético en forma de un sólido (80 mg). LCMS: T_R = 2,72 minutos, MS: 523 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ 3,75 (s, 2H) 4,36 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,06 (t, J = 7 Hz, 1H) 7,1-7,45 (m, 5H) 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 7,57 (d, J = 8 Hz, 1H) 7,88 (dd, J = 6 Hz, J = 2,2 Hz, 1H) 8,25 (d, J = 2 Hz, 1H) 8,33 (t, J = 5 Hz, 1H) 11,5 (s, 1H), 12,4 (s ancho, 1H). IC_{50} = 3 nM

10

(c) Ácido {2-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético

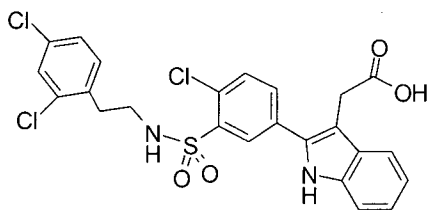


Etapa 1: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1(a), etapa 4, pero sustituyendo 2,4-diclorobencilamina por 3,5-diclorobencilamina (2,82 g), se prepara ácido 4-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-4-oxo-butírico en forma de un sólido (2,12 g). LCMS: T_R = 2,42 minutos, MS: 450 (M+H).

Etapa 2: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5, pero sustituyendo ácido 4-[4-cloro-3-(2,4-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-4-oxo-butírico por ácido 4-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-4-oxo-butírico (0,8 g), se prepara ácido {2-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético en forma de un sólido (160 mg). LCMS: T_R = 2,78 minutos, MS: 523 (M+H). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ 3,72 (s, 2H) 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 7 Hz, 1H) 7,1-7,45 (m, 5H) 7,57 (d, J = 8 Hz, 1H) 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,85 (dd, J = 6,2 Hz, J = 2,2 Hz, 1H) 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H) 8,65 (t, J = 6,4 Hz, 1H) 11,5 (s, 1H), 12,4 (s ancho, 1H). Cl_{50} = 12 nM

25

(d) Ácido (2-[4-cloro-3-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilsulfamoil]-fenil]-1H-indol-3-il)-acético



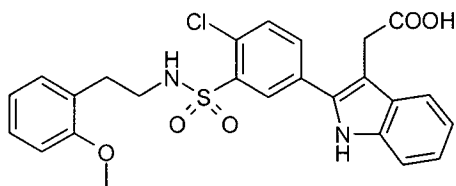
Etapa 1: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1(a), etapa 4, pero
sustituyendo 2,4-diclorobencilamina por 2,4-diclorofenetilamina (3,04 g), se prepara
5 ácido 4-{4-cloro-3-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-4-oxo-butírico en forma de
un sólido (2,3 g). LCMS: $T_R = 2,52$ minutos, MS: 464 (M+H).

Etapa 2: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1(a) método A, etapa 5,
pero sustituyendo ácido 4-[4-cloro-3-(2,4-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-4-oxo-
10 butírico por ácido 4-{4-cloro-3-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-4-oxo-butírico
(0,83 g), se prepara ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-
indol-3-il)-acético (150 mg). LCMS: $T_R = 2,64$ minutos, MS: 537 (M+H). ^1H RMN
(300 MHz, DMSO- D_6) δ 2,81 (t, J = 7 Hz, 2H) 3,2 (m, 2H) 3,75 (s, 2H), 7,06 (t, J =
7,2 Hz, 1H) 7,16 (t, J = 7,3 Hz, 1H) 7,29 (s, 2H) 7,43 (m, 2H) 7,56 (d, J = 7,7 Hz,
15 1H) 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,9 (dd, J = 6,3 Hz, J = 2,2 Hz, 1H) 8,13 (t, J = 5,7 Hz,
1H) 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H) 11,52 (s, 1H), 12,4 (s ancho, 1H). $Cl_{50} = 2$ nM

Ejemplo 2:

(a) Ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético

20



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 la temperatura de reflujo en una atmósfera de N_2
durante 20 horas. La reacción se concentra y el residuo se purifica por
cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10%-heptano. Las
25 fracciones apropiadas se concentran, se filtran, se lavan con etanol y se secan. El
sólido se recrystaliza en etanol para obtener 5-bromo-2-cloronitrobenceno (37,9 g).
Después de almacenamiento de las aguas madre a $0^\circ C$ durante una noche, se

aísla un segundo cultivo de producto y se seca para obtener más cantidad de 5-bromo-2-cloronitrobenceno (7 g). MS: 235 (M+H); p.f. 65-67°C.

Etapa 2. Una solución de 5-bromo-2-cloronitrobenceno (10,3 g, 43,6 mmol) en EtOAc (200 ml) se hidrogena sobre níquel Raney (6 g de una solución al 50% en H₂O) a 379,21 kPa (55 psi) de H₂ durante 5 horas. La mezcla se filtra a través de un lecho de Celite y se aclara con EtOAc. El filtrado se trata con HCl étereo (60 ml, solución 1 M en Et₂O) en una atmósfera de N₂. La suspensión resultante se agita durante 1 hora y se añade Et₂O (100-200 ml). La mezcla se filtra para obtener hidrocloruro de 5-bromo-2-cloroanilina (4,85 g) en forma de un sólido. 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) durante 10 minutos. La suspensión se enfría a -5°C y se añade gota a gota una solución de NaNO₂ (14,2 g, 0,21 mol) en H₂O (40 ml) durante 10-15 minutos. La mezcla se agita durante 5 minutos más y se añade SO₂ al 30% (p/p) en HOAc (435 ml) a 0°C, seguido de la adición de una solución de cloruro de cobre (II) dihidratado (15,3 g, 0,09 mol) en H₂O (40 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtra y el sólido se seca para obtener cloruro de 5-bromo-2-clorobencensulfonilo (18,4 g). El filtrado se mantiene a 0°C durante 18 horas. El precipitado se recoge y se seca para obtener más cantidad de cloruro de 5-bromo-2-clorobencensulfonilo (9,6 g). MS: 288 (M+H).

Etapa 4. Se añade lentamente cloruro de 5-bromo-2-clorobencenosulfonilo (2 g, 6,9 mmol) a una solución de 2-(2-metoxi-fenil)-etilamina (1,6 g, 10,74 mmol) y DIEA (2,3 g, 17,8 mmol) en DCM: MeOH (1:1, 50 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 acuoso 2 N (~25 ml) y se extrae dos veces con DCM (~50 ml). La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora al vacío para producir 5-bromo-2-cloro-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida (2,23g) en forma de un polvo blanco. LCMS: T_R = 2,78 minutos, MS: 403 (M+H).

Etapa 5. A una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metoxi-1H-indol-2-

ilborónico (2,2 g, 7,5 mmol), 5-bromo-2-cloro-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida (2 g, 5 mmol) y CsF (1,14 g, 7,5 mmol) en dioxano-H₂O (100 ml, 9:1) se le añade PdCl₂(dppf)₂ (400 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La reacción se calienta a 80°C y se agita durante 2 h. La mezcla
5 de reacción se concentra al vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc y se filtra a través de una columna corta de sílice. El filtrado se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 3% a 30% en heptano para dar éster *terc*-butílico del ácido 2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-indol-1-carboxílico (1,9 g). LCMS: T_R = 3,4 minutos,
10 MS: 541 (M+H).

Etapa 6. Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-indol-1-carboxílico (1,2 g, 2,2 mmol) y TFA: DCM (1:1, 20 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentra al vacío. El residuo se
15 disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 5% a 40% en heptano para producir 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida en forma de un polvo (980 mg). LCMS: T_R = 3 minutos,
20 MS: 441 (M+H).

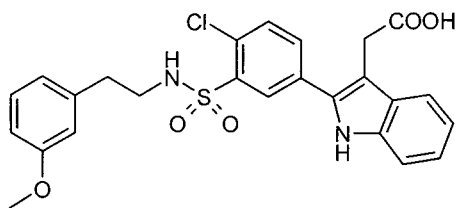
Etapa 7. Se añade lentamente cloruro de oxalilo (2 M en DCM, 2 ml) a una solución de 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida (600 mg, 1,36 mmol) en DCM (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se deja calentar a
25 temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, se añade MeOH (5 ml) y se agita durante 10 minutos más. La mezcla se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 50% en heptano para producir éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-oxo-acético en forma de un semi-sólido (540 mg).
30 LCMS: T_R = 2,72 minutos, MS: 527 (M+H).

Etapa 8. Se añade lentamente trietilsilano (0,5 ml) a una solución de éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-oxo-acético (500 mg; 0,95 mmol) en TFA (5 ml) a temperatura ambiente. Después de
35 agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se

purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 40% en heptano para producir éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético en forma de un semi-sólido (440 mg). LCMS: $T_R = 2,88$ minutos, MS: 513 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,81 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,23 (c, J = 12,6 Hz, J = 6,6 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 5,24 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,4 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 6,1 Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,3 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,5 (s, 1H).

Etapa 9. A una mezcla de éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético (400 mg, 0,8 mmol) en MeOH/ H_2O (2:1, 20 ml) se le añade hidróxido de litio monohidrato (200 mg, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 3 h y se concentra. El residuo se acidifica con HCl acuoso 2 N (pH ~2) y se extrae dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 20% a 60% en heptano para producir ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético en forma de un polvo (310 mg). LCMS: $T_R = 2,57$ minutos, MS: 497 (M-H); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,67 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 6,82 (m, 2H), 7,02-7,2 (m, 4H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 6,3 Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 11,55 (s, 1H), 12,42 (s, 1H). $\text{Cl}_{50} = 3,8$ nM

(b) Ácido (2-{4-cloro-3-[2-(3-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético



Etapa 1. Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 4, pero substituyendo 2-(2-metoxi-fenil)-etilamina por 2-(3-metoxi-fenil)-etilamina, se prepara 5-bromo-2-cloro-N-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida en forma de un sólido (2,2 g). LCMS: $T_R = 2,71$ minutos, MS: 402 (M-H).

Etapa 2: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 5, pero
sustituyendo 5-bromo-2-cloro-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida por 5-
bromo-2-cloro-N-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida, se prepara éster *terc*-
5 butílico del ácido 2-{4-cloro-3-[2-(3-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-indol-1-
carboxílico en forma de un aceite (1,69 g).
LCMS: $T_R = 3,34$ minutos, MS: 541 (M+H).

Etapa 3: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 6, pero
10 sustituyendo éster *terc*-butílico del ácido 2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-
etilsulfamoil]-fenil}-indol-1-carboxílico por éster *terc*-butílico del ácido 2-{4-cloro-3-[2-
(3-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-indol-1-carboxílico, se prepara 2-cloro-5-(1H-
indol-2-il)-N-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida en forma de un sólido (960
mg). LCMS: $T_R = 2,92$ minutos, MS: 441 (M+H).

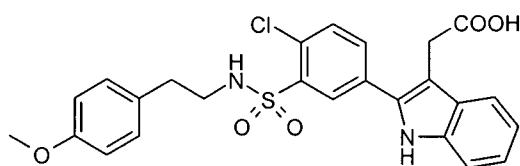
15 Etapa 4: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 7, pero
sustituyendo 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida
por 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida, se
prepara éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(3-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-
20 1H-indol-3-il)-oxo-acético en forma de un semi-sólido (551 mg). LCMS: $T_R = 2,66$
minutos, MS: 527 (M+H).

Etapa 5: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 8, pero
sustituyendo éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-
25 fenil}-1H-indol-3-il)-oxo-acético por éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(3-
metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-oxo-acético, se prepara éster metílico
del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(3-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético
(450 mg). LCMS: $T_R = 2,82$ minutos, MS: 513 (M+H). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ
2,78 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,27 (c, J = 13 Hz, J = 6,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,75 (s,
30 3H), 3,81 (s, 2H), 5,07 (t, J = 6 Hz, 1H), 6,7 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 7,4 (d, J = 8,1 Hz,
1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 6,1 Hz, 2,2 Hz,
1H), 8,3 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H).

Etapa 6: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 9, pero
35 sustituyendo éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-

fenil}-1H-indol-3-il)-acético por éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(3-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético, se prepara ácido (2-{4-cloro-3-[2-(3-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético en forma de un sólido (320 mg). LCMS: T_R = 2,5 minutos, MS: 497 (M-H). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 6,7 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 7,12 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,9 (dd, J = 6,2 Hz, 2,1 Hz, 1H), 8,04 (t ancho, 1H), 8,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 11,55 (s, 1H), 12,45 (s ancho, 1H). Cl_{50} = 3,3 nM

10 (c) Ácido (2-{4-cloro-3-[2-(4-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético



Etapa 1. Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 4, pero
15 substituyendo 2-(2-metoxi-fenil)-etilamina por 2-(4-metoxi-fenil)-etilamina, se prepara 5-bromo-2-cloro-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida en forma de un semi-sólido (2,3 g). LCMS: T_R = 2,71 minutos, MS: 402 (M-H).

Etapa 2: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 5, pero
20 substituyendo 5-bromo-2-cloro-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida por 5-bromo-2-cloro-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida, se prepara éster *terc*-butílico del ácido 2-{4-cloro-3-[2-(4-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-indol-1-carboxílico en forma de un aceite (1,87 g). LCMS: T_R = 3,33 minutos, MS: 541 (M+H).

25 Etapa 3: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 6, pero substituyendo éster *terc*-butílico del ácido 2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-indol-1-carboxílico por éster *terc*-butílico del ácido 2-{4-cloro-3-[2-(4-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-indol-1-carboxílico, se prepara 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida en forma de un sólido (950 mg). LCMS: T_R = 2,91 minutos, MS: 441 (M+H).

30

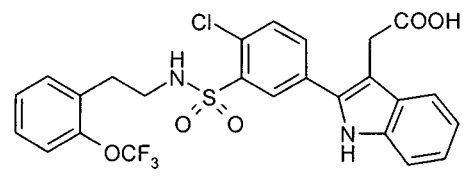
Etapa 4: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 7, pero sustituyendo 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida por 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida, se prepara éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(4-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-oxo-acético en forma de un semi-sólido (552 mg). LCMS: $T_R = 2,66$ minutos, MS: 527 (M+H).

Etapa 5: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 8, pero sustituyendo éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-oxo-acético por éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(4-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-oxo-acético, se prepara éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(4-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético (445 mg). LCMS: $T_R = 2,81$ minutos, MS: 513 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 5 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 5 Hz, 2 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 6,6 Hz, 2 Hz, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 6,0 Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,3 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H).

Etapa 6: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 9, pero sustituyendo éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético por éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(4-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético, se prepara ácido (2-{4-cloro-3-[2-(4-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético en forma de un sólido (295 mg). LCMS: $T_R = 2,51$ minutos, MS: 497 (M-H). ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-D_6$) δ 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,17 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,9 (dd, J = 6,3 Hz, 2 Hz, 1H), 8,01 (s ancho, 1H), 8,23 (d, J = 2 Hz, 1H), 11,54 (s, 1H), 12,42 (s ancho, 1H). $IC_{50} = 3$ nM

(d) Ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-trifluorometoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético

ms



Etapa 1. Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 4, pero
sustituyendo 2-(2-metoxi-fenil)-etilamina por 2-(2-trifluorometoxi-fenil)-etilamina (2,2
5 g), se prepara 5-bromo-2-cloro-N-[2-(2-trifluorometoxi-fenil)-etil]-
bencenosulfonamida en forma de un sólido (2,4 g). LCMS: T_R = 2,96 minutos, MS:
455,9 (M-H).

Etapa 2: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 5, pero
10 sustituyendo 5-bromo-2-cloro-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida por 5-
bromo-2-cloro-N-[2-(2-trifluorometoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida (2,3 g), se
prepara éster *terc*-butilico del ácido 2-{4-cloro-3-[2-(2-trifluorometoxi-fenil)-
etilsulfamoil]-fenil}-indol-1-carboxílico en forma de un sólido (2,05 g). LCMS: T_R =
3,49 minutos, MS: 595 (M+H).

15 Etapa 3: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 6, pero
sustituyendo éster *terc*-butilico del ácido 2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-
etilsulfamoil]-fenil}-indol-1-carboxílico por éster *terc*-butilico del ácido 2-{4-cloro-3-[2-
(2-trifluorometoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-indol-1-carboxílico, se prepara 2-cloro-5-
20 (1H-indol-2-il)-N-[2-(2-trifluorometoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida en forma de un
polvo (985 mg). LCMS: T_R = 3,1 minutos, MS: 493 (M-H).

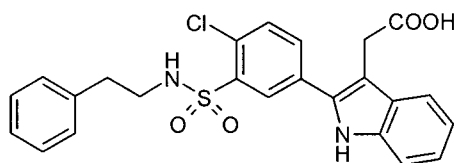
Etapa 4: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 7, pero
sustituyendo 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida
25 por 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-[2-(2-trifluorometoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida,
se prepara éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-trifluorometoxi-fenil)-
etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-oxo-acético en forma de un sólido (575 mg). LCMS:
T_R = 2,84 minutos, MS: 581 (M+H).

30 Etapa 5: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 8, pero
sustituyendo éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-
fenil}-1H-indol-3-il)-oxo-acético por éter metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-

trifluorometoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-oxo-acético, se prepara éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-trifluorometoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético en forma de un polvo (470 mg). LCMS: T_R = 3 minutos, MS: 567 (M+H). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,91 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,27 (c, J = 13,4 Hz, J = 6,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 5,07 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,25 (m, 6H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 7,59 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 6,1, 2,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Etapa 6: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 9, pero sustituyendo éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético por éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-trifluorometoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético, se prepara ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-trifluorometoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético en forma de un polvo (340 mg). LCMS: T_R = 2,69 minutos, MS: 551 (M-H). ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-D_6$) δ 2,8 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,17 (c, J = 13,4 Hz, J = 6,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 7,06 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,35 (m, 5H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 6,2 Hz, 2,1 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2 Hz, 1H), 11,57 (s, 1H), 12,42 (s ancho, 1H). Cl_{50} = 20 nM

(e) Ácido [2-(4-cloro-3-fenetilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



Etapa 1. Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 4, pero sustituyendo 2-(2-metoxi-fenil)-etilamina por fenetilamina (1,3 g), se prepara 5-bromo-2-cloro-N-fenetil-bencenosulfonamida (2,1 g) en forma de un sólido. LCMS: T_R = 2,71 minutos, MS: 402 (M-H).

Etapa 2: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 5, pero sustituyendo 5-bromo-2-cloro-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida por 5-bromo-2-cloro-N-fenetil-bencenosulfonamida (1,9 g), se prepara éster *terc*-butílico

del ácido 2-(4-cloro-3-fenetilsulfamoil-fenil)-indol-1-carboxílico (1,69 g). LCMS: T_R = 3,38 minutos, MS: 511 (M+H).

Etapa 3: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 6, pero
5 sustituyendo éster *terc*-butilico del ácido 2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etil-sulfamoil]-fenil}-indol-1-carboxílico por éster *terc*-butilico del ácido 2-(4-cloro-3-fenetilsulfamoil-fenil)-indol-1-carboxílico, se prepara 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-fenetil-bencenosulfonamida en forma de un sólido (900 mg). LCMS: T_R = 2,96 minutos, MS: 411 (M+H).

10

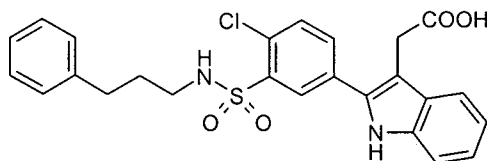
Etapa 4: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 7, pero
sustituyendo 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida
por 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-fenetil-bencenosulfonamida, se prepara éster metílico
del ácido [2-(4-cloro-3-fenetilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético en forma de
15 un semi-sólido (542 mg). LCMS: T_R = 2,68 minutos, MS: 497 (M+H).

Etapa 5: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 8, pero
sustituyendo éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etil-sulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-oxo-acético por éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-fenetilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético, se prepara éster metílico del ácido
20 [2-(4-cloro-3-fenetilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético en forma de un sólido (410 mg). LCMS: T_R = 2,84 minutos, MS: 483 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,15 (c, J = 13,4 Hz, J = 6,5 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,18 (m, 7H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 6,2 Hz, 2 Hz, 1H), 8,08 (t, 5,5 Hz, 1H), 8,2 (d, J = 2 Hz, 1H),
25 11,6 (s, 1H).

Etapa 6: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 9, pero
sustituyendo éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etil-sulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético por éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-fenetilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético, se prepara ácido [2-(4-cloro-3-fenetilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (280 mg). LCMS: T_R = 2,53 minutos, MS: 467 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2,72 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,15 (m, 7H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 6,3 Hz, 2 Hz, 1H), 8,06 (t, 5,7 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2 Hz, 1H), 11,55 (s, 1H),
35

12,45 (s ancho, 1H).

(f) Ácido {2-[4-cloro-3-(3-fenil-propilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético



5

Etapa 1. Procediendo de una manera similar al Ejemplo 1, etapa 4, pero
sustituyendo 2-(2-metoxi-fenil)-etilamina por 3-fenil-propilamina (1,4 g), se prepara
5-bromo-2-cloro-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida (2 g) en forma de un semi-
10 sólido. LCMS: $T_R = 2,86$ minutos, MS: 386 (M-H).

Etapa 2: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 5, pero
sustituyendo 5-bromo-2-cloro-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida por
bromo-2-cloro-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida (1,9 g), se prepara éster *terc*-
15 butílico del ácido 2-[4-cloro-3-(3-fenil-propilsulfamoil)-fenil]-indol-1-carboxílico en
forma de un sólido (1,73 g). LCMS: $T_R = 3,43$ minutos, MS: 525 (M+H).

Etapa 3: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 6, pero
sustituyendo éster *terc*-butílico del ácido 2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-
20 etilsulfamoil]-fenil}-indol-1-carboxílico por éster *terc*-butílico del ácido 2-[4-cloro-3-(3-
fenil-propilsulfamoil)-fenil]-indol-1-carboxílico, se prepara 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-
(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida en forma de un polvo (950 mg). LCMS: $T_R =$
3,03 minutos, MS: 425 (M+H).

25 Etapa 4: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 7, pero
sustituyendo 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-bencenosulfonamida
por 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida, se prepara éster
metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(3-fenil-propilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-
acético en forma de un semi-sólido (540 mg). LCMS: $T_R = 2,76$ minutos, MS: 511
30 (M+H).

Etapa 5: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 8, pero

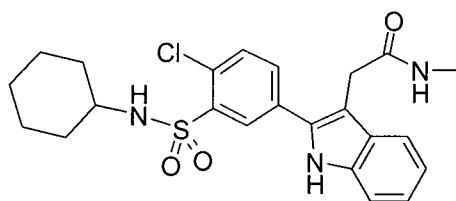
sustituyendo éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-oxo-acético por éster metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(3-fenil-propilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético, se prepara éster metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(3-fenil-propilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il)-acético (430 mg). LCMS: T_R = 2,92 minutos, MS: 497 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,82 (m, 2H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,8 (s, 2H), 5,13 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,07 - 7,28 (m, 7H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 6,1 Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,08 (t, 5,5 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2 Hz, 1H).

10 Etapa 6: Procediendo de una manera similar al Ejemplo 2 (a), etapa 9, pero sustituyendo éster metílico del ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético por éster metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(3-fenil-propilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il)-acético, se prepara ácido {2-[4-cloro-3-(3-fenil-propilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il)-acético en forma de un polvo (300 mg). LCMS: T_R = 2,61 minutos, MS: 481 (M-H); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,67 (m, 2H), 2,5 (m, 2H, situado bajo pico de DMSO), 2,93 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 7 - 7,3 (m, 7H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (s aparente, 1H), 8,26 (s, 1H), 11,6 (s, 1H), 12,45 (s ancho, 1H). Cl_{50} = 7 nM

20

Ejemplo 3:

2-[2-(4-Cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-N-metil-acetamida



25 Etapa 1. Se añade lentamente cloruro de 5-bromo-2-clorobencenosulfonilo (4 g, 13,8 mmol) a una solución de ciclohexilamina (3,5 g, 35 mmol) en DCM: MeOH (1:1, 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 acuoso 2 N (~100 ml) y se extrae dos veces con DCM (~150 ml). La capa orgánica se lava con agua

30 (~100 ml) y salmuera (~50 ml), se seca sobre sulfato sódico y se evapora al vacío para producir 5-bromo-2-cloro-N-ciclohexil-bencenosulfonamida (4,2 g). LCMS: T_R =

3 minutos, MS: 351 (M-H).

Etapa 2. A una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-indol-2-ilborónico (2,2 g), 5-bromo-2-cloro-N-ciclohexil-bencenosulfonamida (1,8 g) y CsF (1,4 g) en 1,4-dioxano-H₂O (60 ml, 10:1) se le añade PdCl₂(dppf)₂ (375 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calienta a 80°C y se agita durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se filtra a través de una columna corta de sílice. El filtrado se concentra al vacío y se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 5% a 50% en heptano para producir éster *terc*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-indol-1-carboxílico (1,9 g). LCMS: T_R = 3,31 minutos, MS: 489 (M+H).

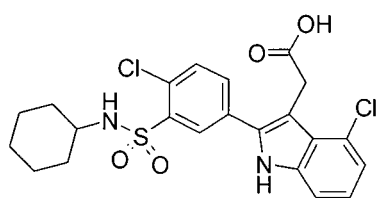
Etapa 3. Una mezcla de ácido trifluoacético (10 ml) y diclorometano (10 ml) se añade a éster *terc*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-indol-1-carboxílico (1,9 g). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra para producir 2-cloro-N-ciclohexil-5-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-bencenosulfonamida (1,4 g). LCMS: T_R = 3,17 minutos, MS: 389 (M+H).

Etapa 4: Se añade lentamente cloruro de oxalilo (1,7 ml de una solución 2 M en diclorometano) a una solución de 2-cloro-N-ciclohexil-5-(1H-indol-2-il)-bencenosulfonamida (300 mg, 0,77 mmol) en DCM (6 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Se añade metilamina en THF (7 ml de una solución 2 M) y se agita durante 15 minutos. La mezcla se concentra y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30-70%/heptano para producir 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-N-metil-2-oxo-acetamida en forma de un polvo (285 mg). LCMS: T_R = 2,22 minutos, MS: 474 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ 0,9 - 1,7 (serie de m, 10 H), 2,36 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 3,02 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,99 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 5 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 12,65 (s, 1H).

Etapa 5. Se añade lentamente trietilsilano (1 ml) a una solución de 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-N-metil-2-oxo-acetamida (150 mg; 0,32 mmol) en TFA (4 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante ~72 h, la mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ acuoso saturado y agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica por separación mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo-agua con TFA al 0,1%; gradiente de 10-100% durante 10 minutos) para producir 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-N-metil-acetamida en forma de un semi-sólido (110 mg). LCMS: T_R = 2,6 minutos, MS: 460 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ 0,9-1,7 (m, 10 H), 2,6 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 3,04 (m, 1H), 3,6 (s, 2H), 7,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,4 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 6 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2 Hz, 1H), 11,5 (s, 1H). Cl₅₀ = 509 nM

Ejemplo 4:

Ácido [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



20

Método A:

Etapa 1. Se añade dicarbonato de di-*terc*-butilo (39,6 g) a una solución de 4-cloroindol (25 g) y 4-(dimetilamino)piridina (2 g) en DCM (800 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lava con HCl 1 N (150 ml) y NaHCO₃ 1 N (150 ml). La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El producto en bruto se recrystaliza en heptano/éter para obtener el éster *terc*-butilico del ácido 4-cloro-indol-1-carboxílico (41,9 g). LCMS: T_R = 3,34 minutos, MS: 251 (M+H).

Etapa 2. A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 4-cloro-indol-1-carboxílico (10 g) en THF seco (50 ml) se le añade borato de triisopropilo (13,7 ml) en una atmósfera de N₂. La mezcla se enfría a 0°C en un baño de hielo. Se añade

diisopropilamina de litio (33,8 ml, 2 M) durante una hora a 0°C. La reacción se agita a 0°C durante 30 minutos. Se añade HCl 2 N (80 ml). La mezcla resultante se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra. El residuo se recrystaliza en acetonitrilo/H₂O para producir ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-cloro-1H-indol-2-ilborónico en forma de un sólido (4,5 g).

Etapa 3. A una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-cloro-1H-indol-2-ilborónico (4,27g, 14,45 mmol), 5-bromo-2-cloro-N-ciclohexil-bencenosulfonamida (3 g, 8,5 mmol) y CsF (2,58 g, 17 mmol) en dioxano-H₂O (85 ml, 10:1) se le añade PdCl₂(dppf)₂ (694 mg, 0,85 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La reacción se calienta a 80°C y se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se filtra a través de una columna corta de sílice. El filtrado se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 5% a 50% en heptano para producir éster *terc*-butílico del ácido 4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-indol-1-carboxílico en forma de un sólido (3,42 g). LCMS: T_R = 3,5 minutos, MS: 523 (M+H).

Etapa 4. Se añade TFA (20 ml) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-indol-1-carboxílico (3,42 g, 6,53 mmol) en DCM (40 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir 2-cloro-5-(4-cloro-1H-indol-2-il)-N-ciclohexil-bencenosulfonamida en forma de un sólido (2,8 g). LCMS: T_R = 3,04 minutos, MS: 423 (M+H).

Etapa 5: Se añade lentamente cloruro de etiloxalilo (2,42 g, 17,8 mmol) a una suspensión de 2-cloro-N-ciclohexil-5-(1H-indol-2-il)-bencenosulfonamida (1,5 g, 3,54 mmol) en dicloroetano (150 ml) seguido de AlCl₃ (2,36 g, 17,8 mmol) a 0°C. La solución parda oscura resultante se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añade MeOH (5 ml) a 0°C y se diluye con DCM. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para producir éster etílico del ácido [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético en forma de un sólido (1,8 g).

LCMS: T_R = 2,87 minutos, MS: 523 (M+H). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,8 - 1,7 (serie de m, 13H) 3,04 (m, 1H), 4,07 (c, J = 14,3 Hz, J = 7,2 Hz, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 4,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2 Hz, 1H), 12,95 (s, 1H).

5

Etapa 6. Se agita éster etílico del ácido [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (1,8 g, 3,45 mmol) con trietilsilano (6 ml) y TFA (24 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante ~72 h, la mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en DCM (~150 ml), se lava dos veces con agua (~100 ml) y salmuera (~50 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 5% a 50% en heptano para producir éster etílico del ácido [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético en forma de un polvo (1,45 g). LCMS: T_R = 3,14 minutos, MS: 509 (M+H). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,8 - 1,7 (serie de m, 13H) 3,03 (m, 1H) 3,96 (s, 2H), 4,14 (c, J = 14,2 Hz, J = 7,2 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H) 7,4 (d, J = 8 Hz, 1H) 7,8 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 8,14 (d, J = 2 Hz, 1H) 11,95 (s, 1H).

Etapa 7: Una mezcla de éster etílico del ácido [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (1,45 g, 2,85 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (600 mg, 14,3 mmol) en MeOH/ H_2O (2:1, 100 ml) se agita a 80°C durante 4 h. A la mezcla se le añade KOH (800 mg; 14,3 mmol) y la agitación se mantiene a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se acidifica con HCl acuoso 2 N (pH ~ 2). Los sólidos blancos resultantes se recogen por filtración, se lavan con Et_2O y heptano y se secan al vacío durante ~72 h para producir ácido [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético en forma de un sólido cristalino (1,1 g). LCMS: T_R = 2,64 minutos, MS: 481 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,9 - 1,7 (serie de m, 10H), 3,05 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 7,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 11,92 (s, 1H), 12,45 (s ancho, 1H). Cl_{50} = 0,2 nM

Método B:

Etapa 1. Se añade dicarbonato de di-*terc*-butilo (39,6 g) a una solución de 4-cloroindol (25 g) y 4-(dimetilamino)piridina (2 g) en DCM (800 ml). La reacción se

35

agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lava con HCl 1 N (150 ml) y NaHCO₃ 1 N (150 ml). La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El producto en bruto se recrystaliza en heptano/éter para obtener el éster *terc*-butilico del ácido 4-cloro-indol-1-carboxílico (41,9 g).

5

Etapa 2. A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 4-cloro-indol-1-carboxílico (10 g) en THF seco (50 ml) se le añade borato de triisopropilo (13,7 ml) en una atmósfera de N₂. La mezcla se enfría a 0°C en un baño de hielo. Se añade diisopropilamina de litio (33,8 ml, 2 M) durante una hora a 0°C. La reacción se agita a 0°C durante 30 minutos. Se añade HCl 2 N (80 ml). La mezcla resultante se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra. El residuo se recrystaliza en acetonitrilo/H₂O para producir ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-cloro-1H-indol-2-ilborónico en forma de un sólido (4,5 g).

10

Etapa 3. A una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-cloro-1H-indol-2-ilborónico (1,04 g), 5-bromo-2-cloro-N-ciclohexil-bencenosulfonamida (1 g) y CsF (864 mg) en dioxano-H₂O (29 ml, 10:1) se le añade PdCl₂(dppf)₂ (232 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calienta a 80°C y se agita durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se filtra a través de una columna corta de sílice. El filtrado se concentra al vacío y se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 50% en heptano para producir éster *terc*-butilico del ácido 4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-indol-1-carboxílico en forma de un sólido (1,04 g).

20

25

Etapa 4. Se añade ácido trifluoacético (5 ml) a una solución de éster *terc*-butilico del ácido 4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-indol-1-carboxílico (1,04 g) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir 2-cloro-5-(4-cloro-1H-indol-2-il)-N-ciclohexil-bencenosulfonamida en forma de un sólido (860 mg). LCMS: T_R = 3,06 minutos, MS: 423 (M+H).

30

Etapa 5. Se añade lentamente cloruro de oxalilo (0,26 ml) a una solución de 2-cloro-5-(4-cloro-1H-indol-2-il)-N-ciclohexil-bencenosulfonamida (860 mg) en

35

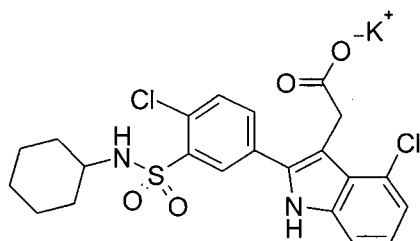
diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, se añade MeOH (5 ml) y la mezcla se agita durante 15 minutos. La mezcla se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 50% en heptano para producir éster metílico del ácido [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-
5 acético en forma de un sólido (140 mg).

Etapa 6. Se añade lentamente trietilsilano (0,086 ml) a una solución de éster metílico del ácido [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-
10 acético (140 mg) en ácido trifluoacético (1,4 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, el material volátil se retira al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 50% en heptano para
15 producir éster metílico del ácido [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético en forma de un sólido (93 mg).

Etapa 7. A una solución de éster metílico del ácido [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (92 mg) en MeOH/H₂O (1:1, 3,6 ml)
20 se le añade hidróxido de litio monohidrato (16 mg). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 18 h. Se añade EtOAc (10 ml) y la solución se lava con HCl 1 N (5 ml). La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir ácido [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético en forma de un sólido (67 mg). LCMS: T_R = 2,52 minutos, MS: 481 (M+H); ¹H RMN
25 (300 MHz, CD₃OD) δ 1,09-1,35 (m, 5H), 1,51-1,74 (m, 5H), 3,11 (m, 1H), 3,81 (s a, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 8,32 (m, 1H), 11,17 (s a, 1H).

Ejemplo 5:

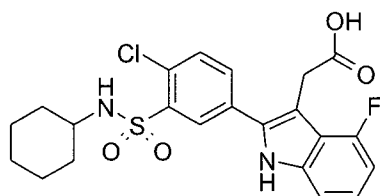
[4-Cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acetato potásico



Una mezcla de ácido [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (537 mg, 1,115 mmol) y 200 ml de etanol se agita a ~40°C durante 10 minutos. La solución resultante se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade hidróxido potásico (62 mg, 1,1 mmol). La agitación se continúa a temperatura ambiente hasta que se disuelve el KOH. La solución se concentra al vacío a ~40°C. Los sólidos blancos resultantes se secan al vacío durante ~20 h para producir [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acetato potásico en forma de un sólido cristalino (575 mg). LCMS: T_R = 2,64 minutos, MS: 481 (M+H del ácido parental). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,9 - 1,7 (serie de m, 10H), 3,06 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 6,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3, 1H), 8,1 (dd, J = 6,4 Hz, 2 Hz, 2H), 8,32 (d, J = 2 Hz, 1H), 11,75 (s, 1H).

Ejemplo 6:

Ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]-acético



Etapa 1. Se añade dicarbonato de di-*terc*-butilo (8,88 g) a una solución de 4-fluoroindol (5 g) y 4-(dimetilamino)piridina (0,45 g) en diclorometano (185 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lava con HCl 1 N (100 ml) y NHCO_3 1 N (100 ml). La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO_4 y se concentra para producir éster *terc*-butílico del ácido 4-fluoro-indol-1-carboxílico en forma de un aceite (8,32 g). LCMS: T_R = 3,34 minutos, MS: 236,09 (M+H).

Etapa 2. A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-fluoro-indol-1-carboxílico (3 g) en THF seco (16 ml) se le añade borato de triisopropilo (3,6 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfría a 0°C en un baño de hielo. Se añade diisopropilamina de litio (12,8 ml, 2 M) durante una hora a 0°C. La reacción se agita

VBA

a 0°C durante 30 minutos. Se añade HCl 2 N (10 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla resultante se extrae con EtOAc. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 5% a 50% en heptano para producir ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoro-1H-indol-2-ilborónico en forma de un sólido (1,65 g).

Etapa 3. A una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoro-1H-indol-2-ilborónico (1,19 g), 5-bromo-2-cloro-N-ciclohexil-bencenosulfonamida (1 g) y CsF (863 mg) en dioxano-H₂O (27,5 ml, 10:1) se le añade PdCl₂(dppf)₂ (231 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calienta a 80°C y se agita durante 2 días. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se filtra a través de una columna corta de sílice. El filtrado se concentra al vacío y se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 5% a 30% en heptano para producir 2-cloro-5-(4-fluoro-1H-indol-2-il)-N-ciclohexil-bencenosulfonamida en forma de un sólido (516 mg). LCMS: T_R = 4,46 minutos, MS: 407 (M+H).

Etapa 4. Se añade lentamente cloruro de oxalilo (0,16 ml) a una solución de 2-cloro-5-(4-fluoro-1H-indol-2-il)-N-ciclohexil-bencenosulfonamida (496 mg) en diclorometano (12 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h, se añade MeOH (4 ml) y la mezcla se agita durante 15 minutos. La mezcla se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 5% a 50% en heptano para producir éster metílico del ácido [4-fluoro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético en forma de un sólido (470 mg).

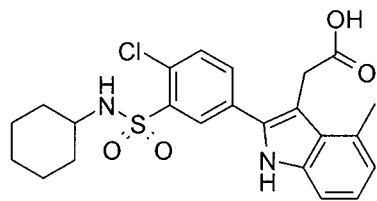
Etapa 5. Se añade lentamente trietilsilano (0,3 ml) a una solución de éster metílico del ácido [4-fluoro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (570 mg) en ácido trifluoacético (5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, el material volátil se retira al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 50% en heptano para producir éster metílico del ácido [4-fluoro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético en forma de un sólido blanco (350 mg). LCMS: T_R = 3,18 minutos,

MS: 479,1 (M+H).

Etapa 6. A una solución de éster metílico del ácido [4-fluoro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (250 mg) en MeOH/H₂O (1:1, 7 ml) se le añade hidróxido de litio monohidrato (44 mg). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante una noche. Se añade EtOAc (15 ml) y la solución se lava con HCl 1 N (10 ml). La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]-acético en forma de un sólido (219 mg). LCMS: T_R = 2,83 minutos, MS: 465 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 1,09-1,24 (m, 5H), 1,49-1,61 (m, 5H), 3,07 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 6,8 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,98 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 11,86 (s a, 1H). Cl₅₀ = 0,7 nM

Ejemplo 7:

15 Ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-metil-1H-indol-3-il]-acético



Etapa 1. Se añade dicarbonato de di-*terc*-butilo (9,15 g) a una solución de 4-metilindol (5 g) y 4-(dimetilamino)piridina (0,46 g) en diclorometano (190 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lava con HCl 1 N (100 ml) y NHCO₃ 1 N (100 ml). La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir éster *terc*-butilico del ácido 4-metil-indol-1-carboxílico en forma de un aceite (8,75 g).

25 Etapa 2. A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 4-metil-indol-1-carboxílico (3 g) en THF seco (16 ml) se le añade borato de triisopropilo (4,45 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfría a 0°C en un baño de hielo. Se añade diisopropilamina de litio (11,6 ml, 2 M) durante una hora a 0°C. La reacción se agita a 0°C durante 30 minutos. Se añade HCl 2 N (10 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla resultante se extrae con EtOAc. El residuo se recristaliza en CH₃CN/H₂O

para producir ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metil-1H-indol-2-ilborónico en forma de un sólido (1,53 g).

Etapa 3. A una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metil-1H-indol-2-ilborónico (1,41 g), 5-bromo-2-cloro-N-ciclohexil-bencenosulfonamida (1 g) y CsF (863 mg) en dioxano-H₂O (27,5 ml, 10:1) se le añade PdCl₂(dppf)₂ (232 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calienta a 80°C y se agita durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se filtra a través de una columna corta de sílice. El filtrado se concentra al vacío y se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 0% a 50% en heptano para producir éster *terc*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-metil-indol-1-carboxílico en forma de un sólido (845 mg).

Etapa 4. Se añade ácido trifluoacético (5 ml) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-metil-indol-1-carboxílico (845 mg) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir 2-cloro-5-(4-metil-1H-indol-2-il)-N-ciclohexil-bencenosulfonamida en forma de un sólido (652 mg). LCMS: T_R = 3,11 minutos, MS: 403 (M+H).

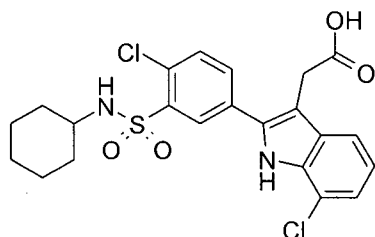
Etapa 5. Se añade lentamente cloruro de oxalilo (0,21 ml) a una solución de 2-cloro-5-(4-metil-1H-indol-2-il)-N-ciclohexil-bencenosulfonamida (650 mg) en diclorometano (16 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, se añade MeOH (5 ml) y se agita durante 15 minutos. La mezcla se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 0% a 50% en heptano para producir éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-metil-1H-indol-3-il]-oxo-acético en forma de un sólido amarillo (588 mg). LCMS: T_R = 2,8 minutos, MS: 489 (M+H).

Etapa 6. Se añade lentamente trietilsilano (0,38 ml) a una solución de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-metil-1H-indol-3-il]-oxo-acético

- (588 mg) en ácido trifluoacético (2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, el material volátil se retira al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 0% a 40% en heptano para producir éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-metil-1H-indol-3-il]-acético en forma de un sólido (338 mg). LCMS: T_R = 2,95 minutos, MS: 475 (M+H).
- 10 Etapa 7. A una solución de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-metil-1H-indol-3-il]-acético (330 mg) en MeOH/H₂O (1:1, 7 ml) se le añade hidróxido de litio monohidrato (58 mg). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 18 h. Se añade EtOAc (15 ml) y la solución se lava con HCl 1 N (10 ml). La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-metil-1H-indol-3-il]-acético en forma de un sólido blanco (210 mg). LCMS: T_R = 2,60 minutos, MS: 461,12 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 1,02-1,28 (m, 5H), 1,46-1,64 (m, 5H), 3,07 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 6,79 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 12,54 (s a, 1H). Cl₅₀ = 1,5 nM
- 15
- 20

Ejemplo 8:

Ácido [7-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



25

- Etapa 1. Se añade dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,92 g) a una solución de 7-cloroindol (5 g) y 4-(dimetilamino)piridina (0,4 g) en DCM (165 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lava con HCl 1 N (100 ml) y NHCO₃ 1 N (100 ml). La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir éster *tert*-butilico del ácido 7-cloro-indol-1-
- 30

171

carboxílico en forma de un aceite (8,22 g).

Etapa 2. A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 7-cloro-indol-1-carboxílico (3 g) en THF seco (15 ml) se le añade borato de triisopropilo (4,11 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfría a 0°C en un baño de hielo. Se añade diisopropilamina de litio (8,94 ml, 2 M) durante una hora a 0°C. La reacción se agita a 0°C durante 30 minutos. Se añade HCl 2 N (10 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla resultante se extrae con EtOAc. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 50% en heptano para producir ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-7-cloro-1H-indol-2-ilborónico en forma de un sólido (0,86 g).

Etapa 3. A una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-7-cloro-1H-indol-2-ilborónico (860 mg), 5-bromo-2-cloro-N-ciclohexil-bencenosulfonamida (733 mg) y CsF (632 mg) en dioxano-H₂O (22 ml, 10:1) se le añade PdCl₂(dppf)₂ (163 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calienta a 80°C y se agita durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se filtra a través de una columna corta de sílice. El filtrado se concentra al vacío y se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 50% en heptano para producir éster *terc*-butilico del ácido 7-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-indol-1-carboxílico en forma de un sólido (630 mg).

Etapa 4. Se añade ácido trifluoacético (3 ml) a una solución de éster *terc*-butilico del ácido 7-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-indol-1-carboxílico (630 mg) en diclorometano (7 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 40% en heptano para producir 2-cloro-5-(7-cloro-1H-indol-2-il)-N-ciclohexil-bencenosulfonamida en forma de un sólido (386 mg).

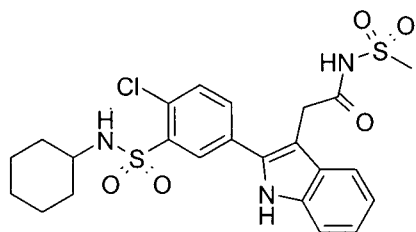
Etapa 5. Se añade lentamente cloruro de oxalilo (0,12 ml) a una solución de 2-cloro-5-(7-cloro-1H-indol-2-il)-N-ciclohexil-bencenosulfonamida (386 mg) en

diclorometano (9 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h, se añade MeOH (3 ml) y se agita durante 15 minutos. La mezcla se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 5% a 45% en heptano para producir éster metílico del ácido [7-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético en forma de un sólido (239 mg).

Etapa 6. Se añade lentamente trietilsilano (0,15 ml) a una solución de éster metílico del ácido [7-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (239 mg) en ácido trifluoacético (2,4 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, el material volátil se retira al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 50% en heptano para producir éster metílico del ácido [7-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético en forma de un sólido (93 mg). LCMS: T_R = 4,5 minutos, MS: 495 (M+H).

Etapa 7. A una solución de éster metílico del ácido [7-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (93 mg) en MeOH/H₂O (1:1, 4 ml) se le añade hidróxido de litio monohidrato (16 mg). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 18 h. Se añade EtOAc (10 ml) y la solución se lava con HCl 1 N (5 ml). La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir ácido [7-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético en forma de un sólido (85 mg). LCMS: T_R = 2,6 minutos, MS: 481 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 1,09-1,35 (m, 5H), 1,59-1,73 (m, 5H), 3,19 (m, 1H), 3,84 (s a, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,02-8,05 (m, 2H), 8,40 (s a, 1H), 11,9 (s a, 1H). Cl₅₀ = 3,7 nM

Ejemplo 9:
2-Cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-metanosulfonilamino-2-oxo-etil)-1H-indol-2-il]-bencenosulfonamida



Etapa 1. A una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-indol-2-ilborónico (10 g), 5-bromo-2-cloro-N-ciclohexil-bencenosulfonamida (6,8 g) y CsF (5,8 g) en dioxano-
 5 H₂O (220 ml, 10:1) se le añade PdCl₂(dppf)₂ (1,57 g) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calienta a 80°C y se agita durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se filtra a través de una columna corta de sílice. El filtrado se concentra al vacío y se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 50% en heptano para producir éster *terc*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-indol-1-carboxílico en forma de un sólido
 10 (8,2 g).

Etapa 2. Se añade ácido trifluoacético (65 ml) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-indol-1-carboxílico (13 g) en diclorometano (150 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-ciclohexil-bencenosulfonamida
 15 en forma de un sólido (9,7 g). LCMS: T_R = 3,17 minutos, MS: 389 (M+H).

Etapa 3. Se añade lentamente cloruro de oxalilo (0,33 ml) a una solución de 2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-N-ciclohexil-bencenosulfonamida (1 g) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h, se añade MeOH (5 ml) y la
 25 mezcla se agita durante 15 minutos. La mezcla se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 45% en heptano para producir éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético en forma de un sólido (1,2 g).

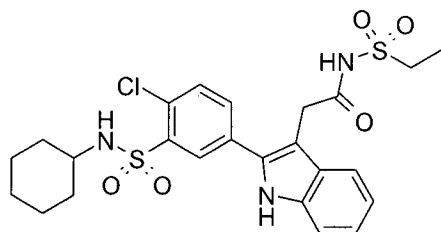
30 Etapa 4. Se añade lentamente trietilsilano (0,59 ml) a una solución de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (1,2 g) en

ácido trifluoacético (12 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, el material volátil se retira al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 50% en heptano para producir éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético en forma de un sólido (818 mg).

Etapa 5. A una solución de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (818 mg) en MeOH/H₂O (1:1, 18 ml) se le añade hidróxido de litio monohidrato (149 mg). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 18 h. Se añade EtOAc (15 ml) y la solución se lava con HCl 1 N (10 ml). La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético en forma de un sólido (740 mg).

Etapa 6. A una solución de ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (185 mg), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (82 mg) y dimetilaminopiridina (50 mg) en diclorometano (4 ml) se le añade metanosulfonamida (41 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La solución resultante se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con HCl 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. El material bruto se tritura con diclorometano y se filtra para producir 2-cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-metanosulfonilamino-2-oxo-etil)-1H-indol-2-il]-bencenosulfonamida en forma de un sólido (115 mg). LCMS: T_R = 2,39 minutos, MS: 524 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 1,10-1,28 (m, 5H), 1,61-1,64 (m, 5H), 3,07 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 11,65 (s, 1H), 12,12 (s, 1H). Cl₅₀ = 2 nM

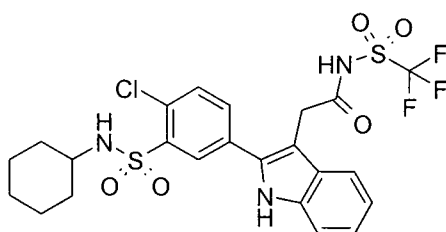
Ejemplo 10:
2-Cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-etanosulfonilamino-2-oxo-etil)-1H-indol-2-il]-bencenosulfonamida



Etapa 1. A una solución de ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (200 mg), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (90 mg) y dimetilaminopiridina (55 mg) en diclorometano (4,5 ml) se le añade etanosulfonamida (51 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La solución resultante se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con HCl 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. El material bruto se tritura con diclorometano y se filtra para producir 2-cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-etanosulfonilamino-2-oxo-etil)-1H-indol-2-il]-bencenosulfonamida en forma de un sólido (174 mg). LCMS: T_R = 2,44 minutos, MS: 538 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 1,07-1,33 (m, 8H), 1,51-1,69 (m, 5H), 3,13 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,14 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 11,70 (s, 1H), 12,06 (s, 1H). Cl₅₀ = 2,7 nM

Ejemplo 11:

2-Cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-oxo-2-trifluorometanosulfonilamino-etil)-1H-indol-2-il]-bencenosulfonamida

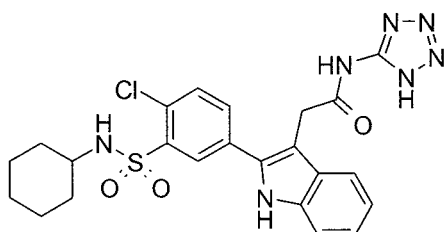


Etapa 1. A una solución de ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (150 mg), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (68 mg) y dimetilaminopiridina (40 mg) en diclorometano (4 ml) se le añade

trifluorometanosulfonamida (52 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La solución resultante se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con HCl 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío para producir 2-cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-trifluorometanosulfonilamino-2-oxo-etil)-1H-indol-2-il]-bencenosulfonamida en forma de un sólido (206 mg). LCMS: T_R = 2,58 minutos, MS: 576 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,17-1,27 (m, 5H), 1,55-1,75 (m, 5H), 3,12 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,3 (m, 1H). Cl₅₀ = 14 nM

Ejemplo 12:

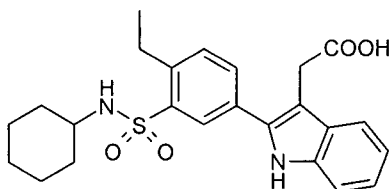
2-[2-(4-Cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-N-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida



Etapa 1. A una solución de ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (200 mg), hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (90 mg) y dimetilaminopiridina (55 mg) en diclorometano (4,5 ml) se le añade 1H-tetrazol-5-ilamina (48 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 días. La solución resultante se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con HCl 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. El material bruto se tritura con diclorometano y se filtra para producir 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-N-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida en forma de un sólido (50 mg). LCMS: T_R = 2,26 minutos, MS: 514 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 1,14-1,3 (m, 5H), 1,51-1,65 (m, 5H), 3,1 (m, 1H), 4,1 (s, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 11,69 (s a, 1H), 12,46 (s a, 1H). Cl₅₀ = 15 nM

Ejemplo 13:

Ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoil-4-etil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético



Etapa 1. Se disuelve 1-bromo-4-etil-benceno (3 g) en 30 ml de DCM y la mezcla se enfría a 0°C en un baño de hielo. Se añade gota a gota ácido clorosulfónico (11,3 g) durante el transcurso de 20 minutos y la solución se agita a 0°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vierte cuidadosamente sobre hielo y se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación y las capas se separan. La capa acuosa se lava con más cantidad de DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan (MgSO₄), se filtran y se evaporan para producir cloruro de 5-bromo-2-etil-bencenosulfonilo (1,78 g) en forma de un aceite que se usa sin purificación adicional en la etapa 2.

Etapa 2. Se disuelven ciclohexilamina (0,9 g) y diisopropiletilamina (1,5 g) en 20 ml de DCM y la solución se enfría a 0°C. A esto se le añade en porciones cloruro de 5-bromo-2-etil-bencenosulfonilo (1,7 g en 20 ml de DCM) durante 5 minutos. La mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retira a presión reducida y al residuo se le añaden HCl acuoso al 10% y DCM. Las capas se separan y la capa acuosa se lava con más cantidad de DCM. Las capas de DCM combinadas se secan (MgSO₄), se filtran y se evaporan. El sólido resultante se recristaliza en DCM/heptano para producir 5-bromo-N-ciclohexil-2-etil-bencenosulfonamida (1,36 g). LCMS: T_R = 2,96 minutos, MS: 346 (M+H).

Etapa 3. Se mezclan 5-bromo-N-ciclohexil-2-etil-bencenosulfonamida (1,3 g), ácido 1-Boc-indol-2-borónico (1,48 g) y fluoruro de cesio (0,86 g) con 10:1 de dioxano:H₂O (44 ml). La solución se desgasifica con nitrógeno y se añade PdCl₂(dppf)₂ (0,31 g). La mezcla se calienta a 80°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vierte en H₂O. Se añade EtOAc y las capas se separan. La capa de EtOAc se concentra. Se añade heptano para producir un precipitado que se retira por filtración. El filtrado de EtOAc se pasa a través de un lecho de sílice, se evapora sobre sílice y se purifica sobre una columna de gel de sílice de 80 g usando un sistema de purificación ISCO Companion (gradiente de EtOAc/heptano) para

producir éster *terc*-butílico del ácido 2-(3-ciclohexilsulfamoil-4-etil-fenil)-indol-1-carboxílico (1,19 g). LCMS: T_R = 3,54 minutos, MS: 483 (M+H).

Etapa 4. Se trata éster *terc*-butílico del ácido 2-(3-ciclohexilsulfamoil-4-etil-fenil)-indol-1-carboxílico (1,18 g) con 10 ml de TFA durante 30 minutos a temperatura ambiente. El TFA se retira a presión reducida. El residuo se reparte entre EtOAc y NaHCO_3 acuoso al 10% y las capas se separan. La capa orgánica se lava con más cantidad de NaHCO_3 acuoso al 10%, agua y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO_4), se filtra, se evapora sobre sílice y se purifica sobre una columna de gel de sílice de 40 g usando un sistema de purificación ISCO Companion (gradiente de EtOAc/heptano) para producir N-ciclohexil-2-etil-5-(1H-indol-2-il)-bencenosulfonamida (0,65 g). LCMS: T_R = 3,07 minutos, MS: 383 (M+H).

Etapa 5. Se suspende N-ciclohexil-2-etil-5-(1H-indol-2-il)-bencenosulfonamida (0,64 g) en 30 ml de éter dietílico. Se añade gota a gota cloruro de oxalilo (0,32 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 6 horas. Se añade metanol (2 ml), la solución se agita durante 10 minutos y el disolvente se retira a presión reducida. El material bruto se purifica sobre una columna de gel de sílice de 80 g usando un sistema de purificación ISCO Companion (gradiente de EtOAc/heptano) para producir éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoil-4-etil-fenil)-1H-indol-3-il]oxo-acético (0,66 g). LCMS: T_R = 2,75 minutos, MS: 469 (M+H).

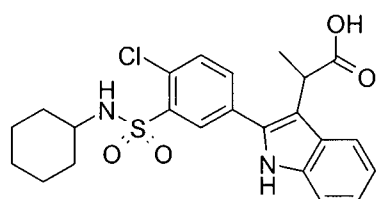
Etapa 6. Se disuelve éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoil-4-etil-fenil)-1H-indol-3-il]oxo-acético (0,63 g) en 10 ml de TFA. Se añade gota a gota trietilsilano (0,31 g) a temperatura ambiente y la solución se agita durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. Al residuo se le añaden EtOAc y NaHCO_3 saturado y las capas se separan. La capa de EtOAc se evapora sobre gel de sílice y se purifica sobre una columna de gel de sílice de 40 g usando un sistema de purificación ISCO Companion (gradiente de EtOAc/heptano) para producir éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoil-4-etil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (0,53 g). LCMS: T_R = 2,95 minutos, MS: 455 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,05-1,29 (m, 5H), 1,37 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,50-1,79 (m, 5H), 3,14 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16-7,28 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H).

147

Etapa 7. Se disuelve éster metílico del ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoil-4-etil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (0,33 g) en 6 ml de 3:3:1 de MeOH:THF:H₂O. Se añade LiOH monohidrato (2 equiv.) y la solución se calienta a 80°C durante una noche. El disolvente se evapora a presión reducida. Se añaden EtOAc y HCl ac. al 10% y las capas se separan. La capa de EtOAc se lava con más cantidad de HCl ac. al 10%, agua y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora y el residuo se recrystaliza en DCM/heptano para producir ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoil-4-etil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético en forma de un sólido (193 mg). LCMS: T_R = 2,6 minutos, MS: 441 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1,0-1,24 (m, 5H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,45-1,62 (m, 5H), 3,05 (m, 1H), 3,08 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 12,37 (s, 1H). Cl₅₀ = 0,5 nM

Ejemplo 14:

Ácido 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-propiónico



Etapa 1. A una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-indol-2-ilborónico (5,5 g), 5-bromo-2-cloro-N-ciclohexil-bencenosulfonamida (5 g) y CsF (4,3 g) en dioxano-H₂O (143 ml, 10:1) se le añade PdCl₂(dppf)₂ (1,16 g) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calienta a 80°C y se agita durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se filtra a través de una columna corta de sílice. El filtrado se concentra al vacío y se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 5% a 30% en heptano para producir éster *tert*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-indol-1-carboxílico en forma de un sólido (6,2 g). LCMS: T_R = 5,03 minutos, MS: 511 (M+Na).

Etapa 2. Se añade ácido trifluoacético (10 ml) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-indol-1-carboxílico (6,2 mg) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir 2-cloro-N-ciclohexil-5-(1H-indol-2-il)-bencenosulfonamida en forma de un sólido (5,3 g).

Etapa 3. Se añade lentamente cloruro de oxalilo (1,59 ml) a una solución de 2-cloro-N-ciclohexil-5-(1H-indol-2-il)-bencenosulfonamida (4,8 mg) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h, se añade MeOH (10 ml) y la mezcla se agita durante 15 minutos. La mezcla se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 5% a 50% en heptano para producir éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético en forma de un sólido (2,5 g).

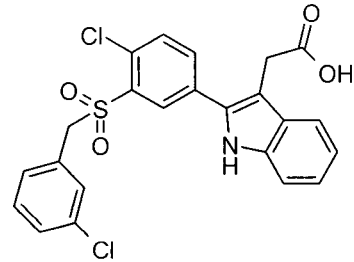
Etapa 4. Se añade lentamente trietilsilano (1,7 ml) a una solución de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético (2,5 g) en ácido trifluoacético (25 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, el material volátil se retira al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 50% en heptano para producir éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético en forma de un sólido (1,84 g). LCMS: T_R = 4,14 minutos, MS: 461 (M+H).

Etapa 5. Se añade dicarbonato de di-*terc*-butilo (807 mg) a una solución de éster metílico del ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (775 mg), trietilamina (0,52 ml) y 4-(dimetilamino)piridina (42 mg) en DCM (17 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se lava con HCl 1 N (10 ml) y NHCO₃ 1 N (10 ml). La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir éster *terc*-butílico del ácido 2-[4-cloro-3-(N-*terc*-butiloxycarbonil)-ciclohexilsulfamoil-fenil]-3-metoxycarbonilmetil-indol-1-carboxílico (1,03 g).

- Etapa 6. A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 2-[4-cloro-3-(N-*terc*-butiloxycarbonil)-ciclohexilsulfamoil-fenil]-3-metoxycarbonilmetil-indol-1-carboxílico (864 mg) en DMF (13 ml) se le añade en una porción NaH (157 mg) a 0°C. La mezcla resultante se agita a 0°C durante 15 minutos y se añade MeI (0,82 ml) a 0°C. Se deja calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. La reacción se interrumpe mediante la adición de NH₄Cl saturado (10 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lava 3 veces con agua (10 ml), se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 45% en heptano para producir éster *terc*-butilico del ácido 2-[4-cloro-3-(N-*terc*-butiloxycarbonil)-ciclohexilsulfamoil-fenil]-3-(1-metoxycarbonil-etil)-indol-1-carboxílico en forma de un sólido blanco (400 mg). LCMS: T_R = 4,3 minutos, MS: 675 (M+H).
- Etapa 7. Se añade ácido trifluoacético (2 ml) a una solución de éster *terc*-butilico del ácido 2-[4-cloro-3-(N-*terc*-butiloxycarbonil)-ciclohexilsulfamoil-fenil]-3-(1-metoxycarbonil-etil)-indol-1-carboxílico (165 mg) en diclorometano (4 ml). La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ 1 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 10% a 50% en heptano para producir éster metílico del ácido 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-propiónico en forma de un sólido blanco (94 mg). LCMS: T_R = 3,2 minutos, MS: 475 (M+H).
- Etapa 8. A una solución de éster metílico del ácido 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-propiónico (94 mg) en MeOH/H₂O (1:1, 2 ml) se le añade hidróxido de litio monohidrato (17 mg). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 2 h. Se añade EtOAc (10 ml) y la solución se lava con HCl 1 N (5 ml). La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir ácido 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-propiónico en forma de un sólido (90 mg). LCMS: T_R = 2,88 minutos, MS: 461 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 1,15-1,37 (m, 5H), 1,51-1,71 (m, 8H), 3,13 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 7,02 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H). Cl₅₀ = 5,3 nM

Ejemplo 15:

Ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético



- 5 Etapa 1. Se disuelven sulfito sódico (1,7 g) y fosfato sódico dibásico (0,98 g) en 20 ml de agua y la mezcla se calienta a 30°C hasta que todo se disuelve. Se añade cloruro de 5-bromo-2-cloro-bencenosulfonilo (2 g) y la mezcla de reacción se calienta a 60°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfría y se añade gota a gota 1-bromometil-3-clorobenceno (1,4 g) en forma de una solución en 20 ml
- 10 de acetona. La mezcla se calienta a 60°C durante 2 horas y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reparte entre EtOAc y agua y las capas se separan. La capa acuosa se lava con más cantidad de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora. El material bruto se recrystaliza en EtOAc/heptano para producir
- 15 4-bromo-1-cloro-2-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-benceno (1,47 g). LCMS: T_R = 2,8 minutos, MS: 379 (M+Na), ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,37 (s, 2H), 6,70 (s a, 1H), 7,15-7,35 (m, 6H), 7,73 (d, J = 2 Hz, 1H).

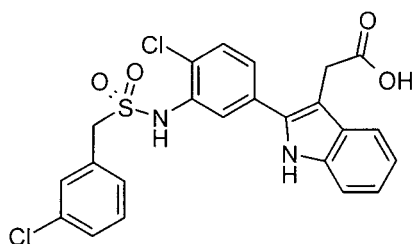
- Etapa 2. A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-benceno
- 20 (1 g), ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-indol-2-ilborónico (1 g) y fluoruro de cesio (0,6 g) en 22 ml de 10:1 de dioxano:agua se le añade PdCl₂(dppf)₂ (0,216 g) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calienta a 80°C durante una noche. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra y se añade heptano para
- 25 producir un precipitado que se filtra. El filtrado se pasa a través de un lecho de sílice y después se evapora sobre gel de sílice. El material bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para producir éster *terc*-butílico del ácido 2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-fenil]-indol-1-carboxílico (0,84 g). LCMS: T_R = 3,42 minutos, MS: 516 (M+Na).

- Etapa 3. Se añade ácido trifluoroacético (10 ml) a éster terc-butílico del ácido 2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-fenil]-indol-1-carboxílico (0,79 g) y la solución resultante se mezcla durante 35 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ al 10%.
- 5 La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra, se evapora sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para producir 2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-fenil]-1H-indol (0,49 g). LCMS: T_R = 3 minutos, MS: 416 (M+Na).
- 10 Etapa 4. A una suspensión de 2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-fenil]-1H-indol (0,48 g) en 25 ml de Et₂O se le añade gota a gota cloruro de oxalilo (0,22 g) a temperatura ambiente. Después de 7 horas, se añade más cantidad de cloruro de oxalilo (0,22 g) y la mezcla se agita durante una noche. Se añade gota a gota metanol (2 ml) y la mezcla se agita durante 10 minutos. La mezcla de reacción se
- 15 vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso y salmuera. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora sobre gel de sílice. El material bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para producir éster metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético (0,43 g). LCMS: T_R = 2,73
- 20 minutos, MS: 502 (M+Na).
- Etapa 5. Se añade gota a gota trietilsilano (0,23 g) a una solución de éster metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético (0,5 g) en 10 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 5 horas, la
- 25 mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se reparte entre EtOAc y NaHCO₃ sat. La capa orgánica se evapora sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para producir éster metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (0,34 g). LCMS: T_R = 2,86 minutos, MS: 488 (M+Na).
- 30 Etapa 6. A una solución de éster metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (0,3 g) en 14 ml de 3:3:1 de THF:MeOH:H₂O se le añade hidróxido de litio (0,077 g). La solución se agita a 80°C durante una noche. El disolvente se retira a presión reducida y al residuo se le
- 35 añade HCl acuoso al 10%. La capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las

capas orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), se filtran y se evaporan para producir ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (210 mg). LCMS: T_R = 2,43 minutos, MS: 474.1 (M+Na). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 3,61 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 7,08 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,34-7,44 (m, 4H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,95-8,05 (m, 2H), 8,37 (d, J = 2 Hz, 1H), 11,58 (s, 1H), 12,43 (s, 1H). Cl₅₀ = 106 nM

Ejemplo 16:

Ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonilamino)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético



Etapa 1. A sal hidrocioruro de 5-bromo-2-cloro-fenilamina (0,81 g) en 20 ml de DCM se le añade Et₃N (0,85 g) y la solución se enfría a 0°C. Se añade en porciones cloruro de 3-clorofenilmetanosulfonilo (0,75 g) en forma de una solución en 5 ml de DCM. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante una noche. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se disuelve de nuevo en EtOAc. El EtOAc se extrae con HCl acuoso 10%, Na₂CO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra, se evapora sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para producir N-(5-bromo-2-cloro-fenil)-C-(3-cloro-fenil)-metanosulfonamida (1,56 g). LCMS: T_R = 2,77 minutos, MS: 394 (M+Na).

Etapa 2. A una solución de N-(5-bromo-2-cloro-fenil)-C-(3-cloro-fenil)-metanosulfonamida (0,6 g), ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-indol-2-ilborónico (0,6 g) y fluoruro de cesio (0,35 g) en 10:1 de dioxano:agua (11 ml) se le añade PdCl₂(dppf)₂ (0,125 g) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calienta a 80°C durante 3 horas. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra y se añade heptano para producir un precipitado que se filtra. El filtrado se pasa a través de un lecho de sílice y se evapora sobre gel de sílice. El material bruto se purifica por cromatografía

SS

ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para producir éster terc-butílico del ácido 2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonilamino)-fenil]-indol-1-carboxílico (0,73 g). LCMS: T_R = 3,36 minutos, MS: 531 (M+Na).

- 5 Etapa 3. Se añade ácido trifluoroacético (10 ml) a éster terc-butílico del ácido 2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonilamino)-fenil]-indol-1-carboxílico (0,70 g) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO_3 al 10%. La capa orgánica se seca (MgSO_4), se evapora sobre gel de sílice y se purifica por
- 10 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para producir N-[2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-fenil]-C-(3-cloro-fenil)-metanosulfonamida (0,56 g). LCMS: T_R = 2,93 minutos, MS: 431 (M+Na).

- 15 Etapa 4. A una suspensión de N-[2-cloro-5-(1H-indol-2-il)-fenil]-C-(3-cloro-fenil)-metanosulfonamida (0,51 g) en 30 ml de DCM se le añade gota a gota cloruro de oxalilo (0,23 g) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, se añade gota a gota metanol (2 ml) y la mezcla se agita durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se evapora sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para producir éster metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonilamino)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético (0,46 g). LCMS: T_R = 2,67 minutos, MS: 517 (M+Na).
- 20

- Etapa 5. Se añade gota a gota trietilsilano (0,19 g) a una solución de éster metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonilamino)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético (0,42 g) en 10 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita durante 6
- 25 horas. Se añade más cantidad de trietilsilano (0,1 g) y la solución se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se reparte entre EtOAc y NaHCO_3 sat. La capa orgánica se evapora sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de
- 30 sílice (EtOAc/heptano) para producir éster metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetano-sulfonilamino)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (0,3 g). LCMS: T_R = 2,86 minutos, MS: 503 (M+Na).

- 35 Etapa 6. A una solución de éster metílico del ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonilamino)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (0,24 g) en 3:3:1 de

156

THF:MeOH:H₂O (14 ml) se le añade hidróxido de litio (0,041 g). La solución se agita a 80°C durante una noche. Se añaden 2 equivalentes más de hidróxido de litio y el calentamiento se continúa durante 6 h hasta que se completa la reacción. El disolvente se retira a presión reducida y al residuo se le añade HCl acuoso al 10%.

5 La mezcla se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), se filtran, se evaporan sobre gel de sílice y se purifican por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para producir ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonilamino)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético (186 mg). LCMS: T_R = 2,53 minutos, MS: 489 (M+Na). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 3,78

10 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,07 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 12,44 (s, 1H). Cl₅₀ = 12 nM

ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

15 Los efectos inhibidores de los compuestos de acuerdo con 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,

20 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

- 25 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)
 - 30 • Placas de células de 96 pocillos (Wallac N° Cat 1450-516)
 - Contador de centelleo Wallac 1450 Microplate Trilux (PerkinElmer)
 - Sellantes de placas
 - Tubos Eppendorf
 - Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (PBS) (Invitrogen N°
 - 35 Cat. 14040-133)

- Agua destilada
- Vortex
- Agitador magnético y barras agitadoras

5 Preparación de Reactivos:

Todos los reactivos deben dejarse equilibrar a temperatura ambiente antes de la reconstitución.

10 Tampón de ensayo 1 x

Transferir el contenido del frasco a una probeta graduada de 500 ml por lavados repetidos con agua destilada. Ajustar el volumen final hasta 500 ml con agua destilada y mezclar minuciosamente.

15 Reactivos de lisis 1 y 2

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 SPA anti-conejo

- 20 Añadir 30 ml de tampón de lisis 2 al frasco. Agitar suavemente el frasco durante 5 minutos.

Antisuero

- 25 Añadir 15 ml de tampón de lisis 2 a cada vial y mezclar suavemente hasta que el contenido se haya disuelto completamente.

Marcador (I^{125} -AMPc)

- Añadir 14 ml de tampón de lisis 2 a cada vial y mezclar suavemente hasta que el contenido se haya disuelto completamente.

30

Preparación de inmunorreactivo

- 1) Añadir volúmenes iguales de indicador, antisuero y reactivo 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).
- 35 2) Mezclar minuciosamente.

- 3) Esta solución 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.
- 2) La solución final contiene AMPc a una concentración de 512 pmol/ml.
- 5 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 µl 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 µl de patrón de solución madre (512 pmol/ml) y mezclar minuciosamente. Transferir 500 µl del tubo de 12,8 pmol al tubo de 6,4 pmol y mezclar minuciosamente. Repetir esta dilución a la mitad sucesivamente con los demás tubos.
- 10 6) Partes alícuotas de 50 µl por duplicado de cada dilución en serie y el patrón de solución madre producirán 8 niveles patrón de AMPc que varían de 0,2-25,6 pmol de patrón.

15

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.

20 Preparación de PGD2

Disolver 1 mg de PGD2 (FW, 352,5) en 284 µl de DMSO para preparar una solución madre 10 mM y almacenar a 20°C. Se prepara recientemente antes de cada ensayo. Añadir 3 µl de solución madre 10 mM a 20 ml de DMSO, mezclar minuciosamente y transferir 10 ml a 40 ml de PBS.

25

Dilución del Compuesto

La dilución del compuesto se realiza en Biomex 2000 (Beckman) usando los 11 puntos del Método 1_AMPc DP.

- 30 Se transfieren 5 µl de cada compuesto desde las placas de solución madre de compuesto 10 mM a los pocillos de una placa de 96 pocillos respectivamente como se indica a continuación.

	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 minuciosamente 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 la columna 7 a la columna 11 transfiriendo de 5 µl a 45 µl de DMSO para obtener las siguientes concentraciones:

Primera placa	Concentración final
Columna 12	0
Columna 11	0,03 µM
Columna 10	0,3 µM
Columna 9	3 µM
Columna 8	0,03 mM
Columna 7	0,3 mM
Columna 6	0,01 µM
Columna 5	0,1 µM
Columna 4	1 µM
Columna 3	0,01 mM
Columna 2	0,1 mM
Columna 1	1 mM

- 10 Rellenar una nueva placa de 96 pocillos con 247,5 µl de tampón de dilución de compuesto. Transferir 2,5 µl 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 µM
Columna 9	Columna 7	0,03 µM
Columna 3	Columna 8	0,1 µM
Columna 8	Columna 9	0,3 µM
Columna 2	Columna 10	1 µM
Columna 7	Columna 11	3 µM
Columna 1	Columna 12	10 µM

Crecimiento Celular

- 5
- 10
- 15
- 20
- Las células LS174 T siempre se cultivan en MEM (ATCC N° Cat. 30-2003), FBS al 10% (ATCC N° Cat. 30-2020) y L-glutamina 2 mM adicional, a 37°C y 5% de CO₂.
 - Calentar tripsina al 0,05% y Versine (Invitrogen N° Cat. 25300-054) en un baño de agua a 37°C.
 - 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.
 - Añadir 10 ml de medio y pipetear minuciosamente para separar las células y contarlas.
 - Llevar la densidad celular a 2,25 x 10⁵ células/ml y sembrar 200 µl de células/pocillo (45.000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos 1 día antes del ensayo.

Procedimiento de Ensayo

Día 1

Sembrar 45.000 células/pocillo en 200 µl 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.

Día 2

- 5
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 µl de solución 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.
- 10
5. Añadir 5 µl de PGD₂ 300 nM (20 x concentración final 15 nM) en 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 µl de tampón de lisis 1 usando el protocolo de lisis AMPc DP de Zymark e incubar a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos.
- 15
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.
- 20

Día 3

- 25
1. Contar la cantidad de [¹²⁵I] AMPc durante 2 minutos en un contador de centelleo Trilux 1450.

163

Procesamiento de los Datos

Preparación de la curva patrón de AMPc frente a CPM

5 Tabla 1. Datos de ensayo típicos para el patrón

AMPc (pmol/ml)	CPM		CPM Media
0,2	5725	5769	5530
0,4	5367	5259	6317
0,8	4695	4796	6507
1,6	4251	4178	6581
3,2	3434	3429	6601
6,4	2758	2716	6711
12,8	2094	2054	6680
25,6	1531	1573	6653

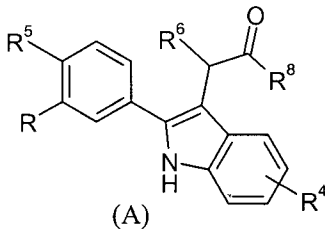
Las concentraciones de AMPc (pmol/ml) de muestras desconocidas se calculan a partir de una curva patrón de AMPc frente a CPM. El % de inhibición se calcula
10 utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{(\text{pmol de control} - \text{pmol de muestra})}{\text{pmol de control (células + PGD2 sólo)}} \times 100$$

La presente invención puede llevarse a la práctica en otras formas específicas
15 manteniendo su espíritu o sus atributos esenciales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (A),



5

en la que:

R es $R^1CH_2SO_2^-$, $R^2CH_2SO_2NH-$ o $R^3NHSO_2^-$;

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con halo,

10 R^2 es fenilo sustituido con halo,

R^3 es 2,6-dicloro-bencilo, 3,5-dicloro-bencilo, 2,4-dicloro-feniletilo, 2-metoxi-feniletilo, 3-metoxi-feniletilo, 4-metoxi-feniletilo, 2-trifluorometil-feniletilo, feniletilo o 3-fenil-n-propilo,

R^4 es hidrógeno,

15 R^5 es cloro,

R^6 es hidrógeno y

R^8 es hidroxi; o

R es ciclohexilaminosulfonilo,

20 R^4 es 4-cloro, 4-fluoro, 4-metilo o 7-cloro,

R^5 es cloro o etilo,

R^6 es hidrógeno o metilo, y

R^8 es hidroxi; o

25 R es ciclohexilaminosulfonilo,

R^4 es hidrógeno,

R^5 es cloro,

R^6 es hidrógeno,

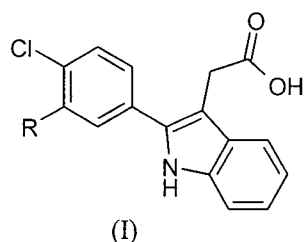
R^8 es $-NHR^7$, y

30 R^7 es metilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, haloalquilsulfonilo o tetrazolilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco

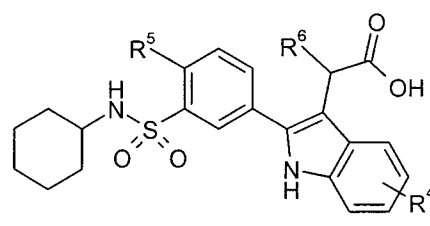
farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 10 R es $R^1CH_2SO_2^-$, $R^2CH_2SO_2NH-$ o $R^3NHSO_2^-$;
 R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con halo;
 R^2 es fenilo sustituido con halo; y
 R^3 es 2,6-dicloro-bencilo, 3,5-dicloro-bencilo, 2,4-dicloro-feniletilo, 2-metoxi-feniletilo, 3-metoxi-feniletilo, 4-metoxi-feniletilo, 2-trifluorometil-feniletilo,
15 feniletilo o 3-fenil-n-propilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.
- 20 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R es $R^3NHSO_2^-$, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.
- 25 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que:

R⁴ es 4-cloro, 4-fluoro, 4-metilo o 7-cloro;

5 R⁵ es cloro o etilo; y

R⁶ es hidrógeno o metilo;

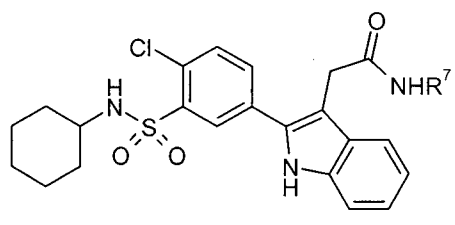
o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

10

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R⁵ es cloro y R⁶ es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

15

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (III):



(III)

en la que:

20 R⁷ es metilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, haloalquilsulfonilo o tetrazolilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

25

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre Ácido {2-[4-cloro-3-(2,6-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético,

- Ácido {2-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-bencilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético,
Ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético,
Ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético,
Ácido (2-{4-cloro-3-[2-(3-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético,
5 Ácido (2-{4-cloro-3-[2-(4-metoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-acético,
Ácido (2-{4-cloro-3-[2-(2-trifluorometoxi-fenil)-etilsulfamoil]-fenil}-1H-indol-3-il)-
acético,
Ácido [2-(4-cloro-3-fenetilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético,
Ácido {2-[4-cloro-3-(3-fenil-propilsulfamoil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético,
10 Ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético,
Ácido {2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenilmetanosulfonilamino)-fenil]-1H-indol-3-il}-acético,
Ácido [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético,
Ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]-acético,
Ácido [2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-4-metil-1H-indol-3-il]-acético,
15 Ácido [7-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético,
Ácido [2-(3-ciclohexilsulfamoil-4-etil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético,
Ácido 2-[2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-propiónico,
2-[2-(4-Cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-N-metil-acetamida,
2-Cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-metanosulfonilamino-2-oxo-etil)-1H-indol-2-il]-
20 bencenosulfonamida,
2-Cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-etanosulfonilamino-2-oxo-etil)-1H-indol-2-il]-
bencenosulfonamida,
2-cloro-N-ciclohexil-5-[3-(2-oxo-2-trifluorometanosulfonilamino-etil)-1H-indol-2-il]-
bencenosulfonamida, o
25 2-[2-(4-Cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-N-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida,
o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco
farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable,
hidrato o solvato del profármaco.
- 30 8. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la
reivindicación 1 es [4-cloro-2-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil-fenil)-1H-indol-3-il]-
acetato potásico.
9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad
35 terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una

sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

10. Un método para tratar una enfermedad alérgica, mastocitosis sistémica, un trastorno acompañado por activación sistémica de mastocitos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, eccema, una enfermedad acompañada por picor, una enfermedad que se genera secundariamente como resultado de la conducta que acompaña al picor, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión de isquemia-reperfusión, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuritis o colitis ulcerosa, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

15

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la conducta que acompaña al picor es rascarse o golpearse.

20

12. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la enfermedad generada de forma secundaria como resultado de la conducta que acompaña al picor son cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección o trastorno del sueño.

25

13. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la enfermedad alérgica es rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial o alergia alimentaria.

30

14. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que las enfermedades acompañadas por picor son dermatitis atópica o urticaria.

15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por una antihistamina, un

35

antagonista de leucotrieno, un agonista beta, un inhibidor de PDE4, un antagonista de TP y un antagonista de CrTh2, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que la antihistamina es fexofenadina, loratadina, desloratadina o citirizina, el antagonista de leucotrieno es montelukast o zafirlukast, el agonista beta es albuterol, salbuterol o terbutalina, el inhibidor de PDE4 es roflumilast o cilomilast, el antagonista de TP es Ramatroban y el antagonista de CrTh2 es Ramatroban.

10

130

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos de 2-fenil-indol, a su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso farmacéutico en el tratamiento de un paciente que padece un trastorno mediado por PGD2 incluyendo, pero sin limitación, enfermedades alérgicas (tales como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y alergia alimentaria), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por activación sistémica de mastocitos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, eccema, urticaria, 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 manera secundaria como resultado de una conducta que acompaña al picor (tal como rascarse o golpearse), inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión de isquemia-reperfusión, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuritis, colitis ulcerosa y similares.

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/073945

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D209/18 A61K31/404 A61P11/06 A61P27/14 A61P37/06
A61P37/08

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2006/081343 A (AVENTIS PHARMA INC [US]; HARRIS KEITH J [US]; LANG HANS-JOCHEN [DE]; M) 3 August 2006 (2006-08-03) page 1, lines 16-18; claim 1; examples 1-15 -----	1-16

☐ 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.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 November 2007

Date of mailing of the international search report

13/11/2007

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

Authorized officer

Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/073945

Box No. 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 10-14 are directed to a diagnostic method practised on 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 No. 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 allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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

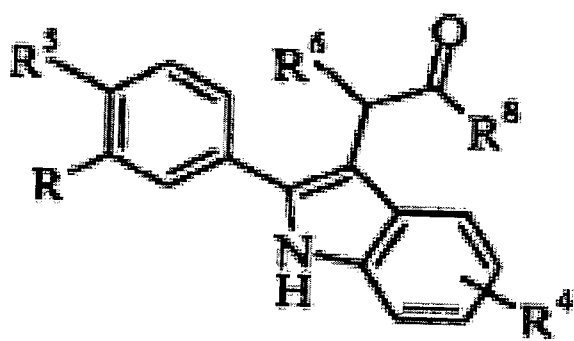
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

173

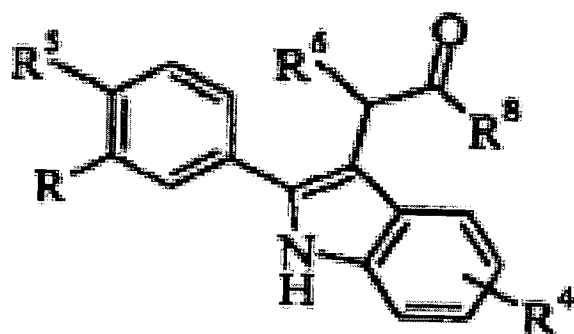
INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/073945

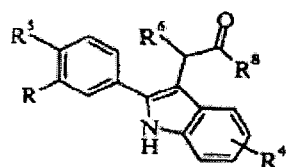
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006081343 A	03-08-2006	AR 054726 A1	11-07-2007
		AU 2006209213 A1	03-08-2006
		CA 2595728 A1	03-08-2006
		EP 1844011 A1	17-10-2007



(A)



(A)



(A)

2 0 7 7 6

ARTÍCULO SEGUNDO: Conceder el registro de la marca

INVERENERGETICAS (nominativa)

Para distinguir: "Construcción y conservación de plantas de producción, generación y distribución de energía, servicios de instalación para plantas de producción y generación de energía, instalación y mantenimiento de redes o sistemas de energía", servicios comprendidos en la clase 37 de la Clasificación Internacional de Niza.

Titular: COMPAÑIA COLOMBIANA DE INVERSIONES S.A.

Dirección: CRA. 43 A # 1 A SUR - 143 PISO 5

Domicilio: Medellín (Antioquia) - Colombia

Vigencia: Diez (10) años contados a partir de la fecha de la presente resolución.

Certificado N°:

ARTÍCULO TERCERO: Notifíquese personalmente los doctores Mauricio Jaramillo, apoderado de la sociedad solicitante, y Jorge E. Vera Vargas, apoderado de la sociedad opositora, o a quienes hagan sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándoles copia de la misma, advirtiéndoles que contra ella proceden los recursos de reposición, ante la Jefe de la División de Signos Distintivos, y el de apelación, ante el Superintendente Delegado para la Propiedad Industrial, interpuestos dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a la fecha de la notificación.

ARTÍCULO CUARTO: Asignar número de certificado al derecho concedido, previa la anotación en el Registro de la Propiedad Industrial.

NOTIFÍQUESE Y CÚPLASE

Dado en Bogotá, D.C., a los 29 ABR. 2009

La Jefe de la División de Signos Distintivos,

Zoraida Fonseca
Paola María Posada Cuello.

LIGA MATILDE ATEHORTUA JIMÉNEZ

Nombre : Mauricio Jaramillo
Dirección : Cra. 9 # 73 - 24 Piso 3
Ciudad : Bogotá D.C.

Nombre : Jorge E. Vera Vargas
Dirección : Calle 70 A # 11 - 43
Ciudad : Bogotá D.C.

176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,063
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002745- -00000-0000

Fecha: 2009-01-15 11:34:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 177

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218922	13/01/2009	61,689,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Colo 14775-841-082-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,106
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002745- -00000-0000

Fecha: 2009-01-15 11:34:15 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 177

***** CONSIGNA

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218922	13/01/2009	61,689,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
			TOTAL : \$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Co 14775.841082-2



No. 09-002745- -00000-0000

Fecha: 2009-01-15 11:34:15 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 177

cio
CIA

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 ☐

SANDRA BORGES
Firma Responsable

Fecha ene 15-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

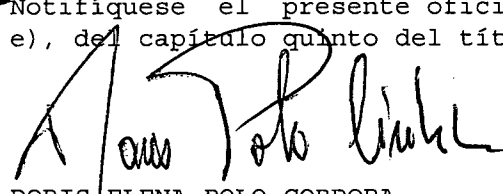
REFERENCIA	Radicación No.	09 2745
	Solicitud internacional	PCT/US2007/073945
	Fecha inicio fase nacional	25/02/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3422

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. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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.


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 20 MAR. 2009
adpall