



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 936**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/30** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/405** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03725970 .2**

96 Fecha de presentación : **27.05.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1513812**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2005**

54

Título: **Indoles sustituidos.**

30

Prioridad: **30.05.2002 SE 0201635**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.06.2011**

73

Titular/es: **AstraZeneca AB.**  
**151 85 Södertälje, SE**

72

Inventor/es: **Bonnert, Roger;**  
**Brough, Stephen;**  
**Cook, Tony;**  
**Dickinson, Mark;**  
**Rasul, Rukhsana;**  
**Sanganee, Hitesh y**  
**Teague, Simon**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 360 936 T3

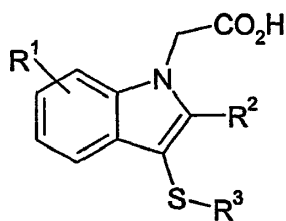
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a indoles sustituidos útiles como compuestos farmacéuticos para el tratamiento de trastornos respiratorios, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a procedimientos para su preparación.

5 El documento de patente EPA 1170594 describe métodos para la identificación de compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades en las que la prostaglandina D2 actúa como mediador, un ligando para el receptor huérfano CRTh2, El documento GB 1356834 describe una serie de compuestos que se dice que poseen actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Se ha encontrado ahora sorprendentemente que ciertos ácidos acéticos de indoles son activos frente al receptor CRTh2, y como consecuencia, se espera que sean útiles potencialmente para el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias, que incluyen asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

10 En un primer aspecto, la invención proporciona por lo tanto un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que

15  $R^1$  es hidrógeno, halógeno, CN, nitro,  $SO_2R^4$ , OH,  $OR^4$ ,  $S(O)xR^4$ ,  $SO_2NR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$ ,  $NR^5R^6$ , arilo (opcionalmente sustituido con cloro o flúor), alqueniilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$  o alquilo  $C_{1-6}$ , estando los últimos tres grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,  $OR^8$  y  $NR^5R^6$ ,  $S(O)xR^7$  donde x es 0, 1 o 2;

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

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

$R^4$  representa arilo, heteroarilo, o alquilo  $C_{1-6}$  todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, arilo, heteroarilo,  $OR^{10}$ , OH,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $S(O)xR^{13}$  (donde x = 0, 1 o 2),  $CONR^{14}R^{15}$ ,  $NR^{14}COR^{15}$ ,  $SO_2NR^{14}R^{15}$ ,  $NR^{14}SO_2R^{15}$ , CN, nitro;

30  $R^5$  y  $R^6$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o un arilo, o un heteroarilo, los últimos tres de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre átomos de halógeno, arilo,  $OR^8$  y  $NR^{14}R^{15}$ ,  $CONR^{14}R^{15}$ ,  $NR^{14}COR^{15}$ ,  $SO_2NR^{14}R^{15}$ ,  $NR^{14}SO_2R^{15}$ ; CN, nitro o

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

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

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

cada uno de  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , representa independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo arilo o heteroarilo (todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno);  
y

$R^{16}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $COY$ -alquilo  $C_{1-4}$ , donde Y es O ó  $NR^7$ .

- 5       • con la condición que cuando  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es metilo entonces  $R^3$  no es 2-nitrofenilo,

En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique de otra manera, un grupo alquilo o alquenoilo o un resto alquilo o alquenoilo en un grupo sustituyente puede ser lineal, ramificado o cíclico.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique de otra manera, un grupo alquilo o alquenoilo o un resto alquilo o alquenoilo en un grupo sustituyente puede ser lineal, ramificado o cíclico.

10      Arilo es fenilo o naftilo.

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

15

Anillos heterocíclicos como se definen para  $R^5$  y  $R^6$  significa heterociclos saturados, cuyos ejemplos incluyen morfolina, tiomorfolina, azetidina, imidazolidina, pirrolidina, piperidina y piperazina.

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

20

Preferiblemente  $R^1$  es hidrógeno, halógeno, nitro,  $NR^4R^5$ , nitrilo,  $SO_2R^4$ ,  $SO_2NR^5R^6$ , OMe, arilo,  $CO_2R^8$  o alquilo  $C_{1-6}$ , que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno,  $OR^8$  y  $NR^8R^9$ ,  $S(O)_xR^7$  donde  $x = 0, 1$  ó  $2$ . Puede estar presente más de un sustituyente  $R^1$  y éstos pueden ser iguales o diferentes.

25

Más preferiblemente  $R^1$  es arilo, hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, nitrilo, nitro, bromo, iodo,  $SO_2Me$ ,  $SO_2Et$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SO_2N$ -alquil<sub>2</sub>, alquilo (opcionalmente sustituido con átomos de flúor). Lo más preferiblemente  $R^1$  es hidrógeno, metilo, fenilo, cloro, flúor, iodo, nitrilo,  $SO_2Me$ ,  $CF_3$ , nitrilo.

El grupo o grupos  $R^1$  puede estar presente en cualquier posición adecuada sobre el anillo indol, preferiblemente el(los) grupo(s)  $R^1$  está(n) en la posición 4 (o) posición 5, Preferiblemente el número de sustituyentes  $R^1$  diferentes de hidrógeno es 1 ó 2,

Preferiblemente  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , más preferiblemente metilo.

30

Adecuadamente,  $R^3$  es fenilo o heteroarilo. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen sistemas anulares bicíclicos condensados en 6,6 o 6,5 que contienen opcionalmente uno a tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

35

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

40

Preferiblemente,  $R^3$  es quinolilo, fenilo o tiazol, cada uno del os cuales puede estar sustituido como se define anteriormente. Más preferiblemente,  $R^3$  es fenilo o quinolilo, cada uno del os cuales puede estar sustituido como se define anteriormente.

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

45

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

Cuando  $R^3$  es un heterociclo, el (los) heteroátomo(s) puede(n) estar presente(s) en cualquier posición en el anillo.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(2-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(2-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- 5 ácido 3-[(3-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(2,5-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- 10 ácido 3-[(4-cloro-2-metilfenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-ciano-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-6-ciano-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilsuloni)-7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[(dietilamino)sulfoni]-7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
- 15 ácido 4-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 6-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 7-cloro-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-(metilsulfoni)-1*H*-indol-1-acético;
- 20 ácido 2-metil-3-[(4-metilfenil)tio]-6-(metilsulfoni)-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 4-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[4-[(1,1-dimetiletoksi)carbonil]-1-piperazinil]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-(1-piperazinil)-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
- 25 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-fenil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-ciano-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-cianofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético,

- ácido 3-[(3-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético,
- ácido 3-[(3-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 2,5-dimetil-3-[(2-metilfenil)tio]-1*H*-indol-1-acético;
- 5 ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético,
- ácido 3-[(2-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético,
- ácido 3-[(2,6-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-(1*H*-imidazol-2-iltio)-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético,
- ácido 2,5-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-1*H*-indol-1-acético;
- 10 ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio]-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-2-oxazolil)tio]-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 2,5-dimetil-3-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tio]-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 2,5-dimetil-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]tio]-1*H*-indol-1-acético,
- ácido 2,5-dimetil-3-(8-quinoliniltio)-1*H*-indol-1-acético,
- 15 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-cianofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 5-fluoro-3-[(2-metoxifenil)tio]-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 5-fluoro-3-[(2-etilfenil)tio]-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- 20 ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[[2-(1-metiletil)fenil]tio]-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[[2-(trifluorometilo)fenil]tio]-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-3-[(4-fenil-2-tiazolil)tio]-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
- 25 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-(metoxicarbonil)-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 5-carboxi-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 4-amino-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1*H*-indol-1-acético;

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

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

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

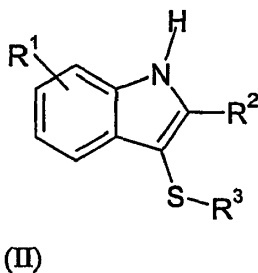
y las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

- 5 Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisómeras. Se entenderá que la invención comprende todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas incluidos los racematos. Los tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la presente invención.

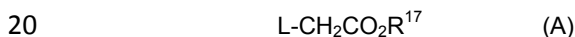
10 El compuesto de fórmula (I) anterior puede convertirse en una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, preferiblemente una sal de adición básica, tal como de amonio, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, cinc, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaína, o una sal de adición de ácidos, tal como hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato. Las sales preferidas incluyen sales de sodio y de amonio.

Los compuestos de fórmula (I) anteriores se pueden convertir en una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Las sales preferidas incluyen sales de sodio.

- 15 En un aspecto adicional la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II):



en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, con un compuesto de fórmula (A):



donde R<sup>17</sup> es un grupo formador de éster y L es un grupo saliente en presencia de una base, y opcionalmente, después de esto, en cualquier orden:

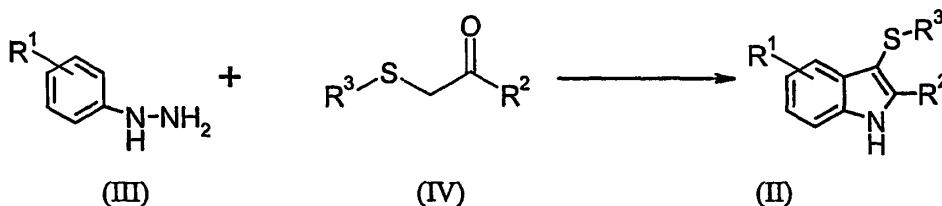
- eliminar cualquier grupo protector
- hidrolizar el grupo éster R<sup>17</sup> al ácido correspondiente
- 25 • formar una sal farmacéuticamente aceptable.

La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como THF, usando una base tal como hidruro de sodio o similares. Los grupos R<sup>17</sup> adecuados incluyen grupos alquilo C<sub>1-6</sub> tales como metilo, etilo o butilo terciario. Un L adecuado es un grupo saliente tal como halo, en particular bromo. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (A) es etilo, metilo o bromoacetato de terc-butilo.

- 30 La hidrólisis del grupo éster R<sup>17</sup> se puede llevar a cabo usando procedimientos de rutina, por ejemplo por agitación con hidróxido de sodio acuoso o ácido trifluoroacético.

Se apreciará que ciertos grupos funcionales pueden necesitar ser protegidos usando grupos protectores estándar. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe, por ejemplo, en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y 'Protective grupos in Organic Synthesis', 3ª edición, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

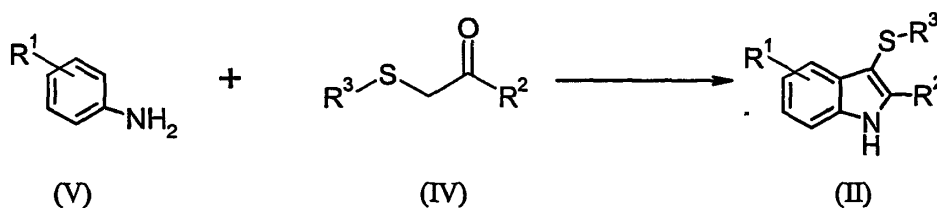
35 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):



en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son como se define en la fórmula (I).

Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en ácido acético con calentamiento.

5 O, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (IV).

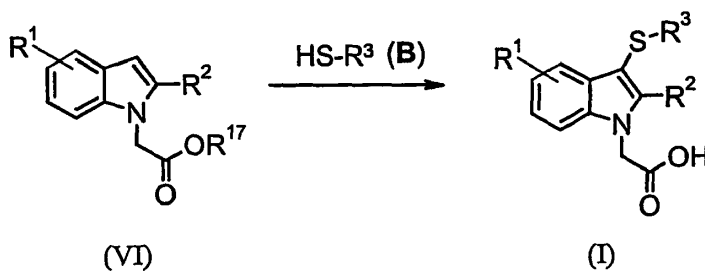


en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son como se define en la fórmula (I).

Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o THF, usando un agente clorante tal como cloruro de sulfonilo o hipoclorito de terc-butilo.

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

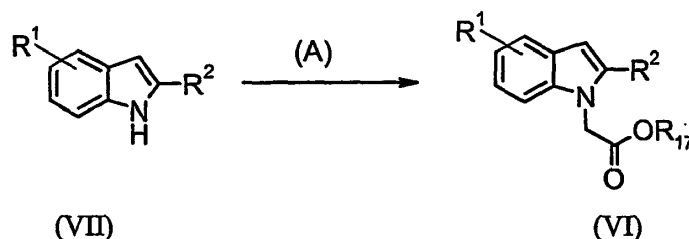
O, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VI). La reacción se lleva a cabo con un compuesto de fórmula (B) en presencia de un agente halogenante, tal como yodo, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF.



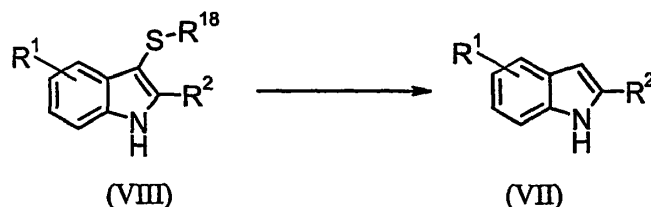
15

en el que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^{17}$  son como se definen en las fórmulas (I) y (A) o sus derivados protegidos. El compuesto de fórmula (I) se obtiene por hidrólisis usando condiciones estándar como se ha señalado anteriormente.

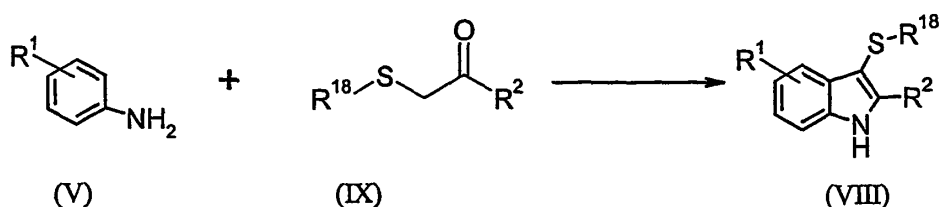
Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VII) por reacción con un compuesto de fórmula (A) como se ha señalado anteriormente.



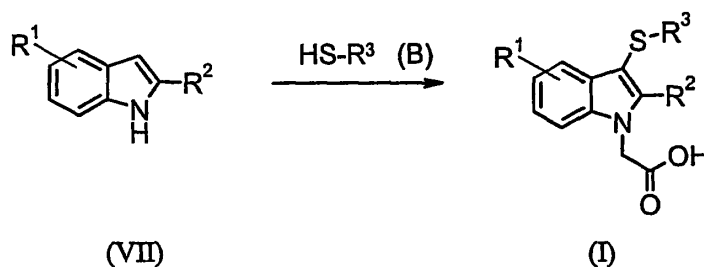
Algunos compuestos de fórmula (VII) están comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VIII), por reacción con un compuesto de fórmula (B). La reacción se realiza en presencia de un tiol, preferiblemente ácido tiosalicílico en ácido trifluoroacético.



- 5 Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto (IX), como se describe para la preparación de los compuestos de fórmula (II) previamente, en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la fórmula (II) o sus derivado protegidos.  $R^{18}$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$  (por ejemplo, metilo) o equivalente a  $R^3$ .

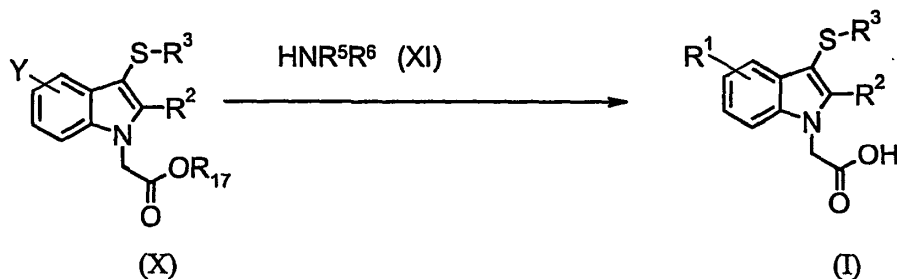


- 10 O los compuestos de fórmula (VII) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) por reacción con un compuesto de fórmula (B). La reacción se lleva a cabo en presencia de iodo, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF. A veces la reacción se realiza en presencia de una base tal como hidruro de sodio después de un periodo de agitación la mezcla se trata con un compuesto de fórmula (A) y después se hidroliza. Alternativamente se puede aislar un intermedio de fórmula (VIII) y después se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (A) con hidrólisis posterior.



15

O los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (X), por reacción con compuestos de fórmula (XI).

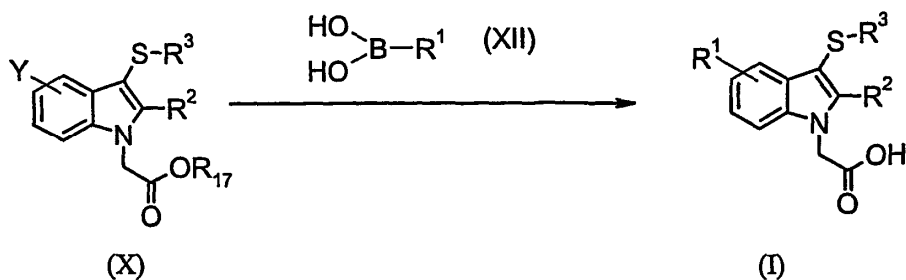


- 20 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se definen en la fórmula (I) y  $R^{17}$  es como se define en la fórmula (A) o sus derivados protegidos. Y es un halógeno, preferiblemente bromo o yodo. Preferiblemente la reacción se realiza usando



condiciones de reacción de Buchwald, usando catálisis de paladio. Más preferiblemente el catalizador usado es  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  con BINAP como ligando. La reacción se realiza en tolueno en presencia de una base, tal como terc-butóxido de sodio a  $110^\circ\text{C}$ . El grupo éster  $\text{R}^{17}$  se hidroliza a continuación como se ha señalado anteriormente.

5 O los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (X), por reacción con un compuesto de fórmula (XII).



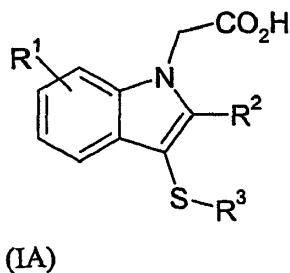
10 en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  son como se definen en la fórmula (I) y  $\text{R}^{17}$  es como se define en la fórmula (A) o sus derivados protegidos. Y es un halógeno, preferiblemente bromo o yodo. Preferiblemente la reacción se realiza usando condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki, usando catalizadores de paladio, el catalizador usado es  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . La reacción se realiza en etanol y tolueno en presencia de una base, tal como hidrógenocarbonato de sodio a reflujo. El grupo éster  $\text{R}^{17}$  se hidroliza a continuación como se ha señalado anteriormente.

Los compuestos de fórmula (X) se preparan a partir de los compuestos de fórmula (II) por reacción con un compuesto de fórmula (A) como se ha señalado anteriormente.

15 Los compuestos de fórmula (XI) y (XII) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica.

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

En un aspecto adicional la invención proporciona un compuesto de fórmula (IA) que es una subclase de fórmula (I):



20 en la que

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son independientemente hidrógeno, halógeno, CN, amino, nitro, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{SO}_2$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o  $\text{CONR}^4\text{R}^5$  donde  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; y

25  $\text{R}^3$  es fenilo o heteroarilo, estando cada uno de estos grupos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{SO}_2$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , CN, amino, o  $\text{CONR}^4\text{R}^5$  donde  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,

y las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), su profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato, para su uso en terapia.

30 Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor CRTh2, y se pueden usar en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de procesos/enfermedades en seres humanos y animales agravadas o provocadas por la producción excesiva o no regulada de  $\text{PGD}_2$  y sus metabolitos. Los ejemplos de dichas dolencias/enfermedades incluyen:

- (1) (el tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o de polvo, particularmente asma crónica o inveterata (por ejemplo asma tardía o hipercapacidad de respuesta de las vías respiratorias); enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible); bronquitis (que incluye bronquitis eosinófila); rinitis aguda, alérgica, atrófica o rinitis crónica (tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca), rinitis medicamentosa, rinitis membranosa (que incluye rinitis crupal, fibrinosa y pseudomembranosa), rinitis escrafulosa, rinitis alérgica perenne, rinitis estacional (que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora); poliposis nasal; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; pulmón fibroide; neumonía intersticial idiopática; fibrosis quística; actividad antitusiva; tratamiento de tos crónica asociada con la inflamación o iatrogénica inducida;
- (2) (huesos y articulaciones) artritis que incluyen reumáticas, infecciosas, autoinmunes, seronegativas espondiloartropatías (tales como espondilitis anquilosante, artritis psoriática o enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren o esclerosis sistémica;
- (3) (piel y ojos) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, Líquen plano, Pénfigo, Pénfigo bulloso, Epidermolisis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, úlceras cutáneas crónicas, uveítis, Alopecia areata corneal y conjuntivitis vernal y ulcerosa;
- (4) (tracto gastrointestinal) Enfermedad celíaca, proctitis, gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad del intestino irritable; alergias relacionadas con la comida que tienen efectos lejos del intestino (tales como migraña, rinitis y eczema);
- (5) (sistema nervioso central y periférico) Enfermedades neurodegenerativas y trastornos por demencia (tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuronales motoras, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades priónicas, encefalopatía por VIH (complejo de demencia por SIDA), enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia corporal de Lewy y demencia vascular), polineuropatías (tal como el síndrome de Guillain-Barré, poliradiculoneuropatía desmielinante inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal), plexopatías, desmielinación del CNS (tal como esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada/hemorrágica aguda y panencefalitis esclerótica subaguda), trastornos neuromusculares (tal como miastenia grave y síndrome de Lambert-Eaton), trastornos espinales (tal como paraparesis espástica tropical, y síndrome de la persona rígida), síndromes paraneoplásticos (tal como degeneración del cerebelo y encefalomiелitis), trauma del CNS, migraña e ictus.
- (6) (enfermedad sistémica y de otros tejidos) aterosclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lupus eritomatoso; lupus sistémico, eritematoso; tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofilia, síndrome de hiper-IgE, lepra lepromatosa, pupura trombocitopénica idiopática; adhesiones post-operatorias, sepsis y daño isquémico/por reperfusión en el corazón, cerebro, hepatitis límbica periférica (alcohólica, esteato-hepatitis y vírica crónica), glomerulonefritis, discapacidad renal, fallo renal crónico y de otros órganos.
- (7) (rechazo de aloinjerto) agudo y crónico, por ejemplo, después de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmones, médula ósea, piel o córnea; y enfermedad crónica del injerto contra el hospedador.
- (8) Enfermedades asociadas con niveles altos de PGD<sub>2</sub> o de sus metabolitos.

Así, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se definió anteriormente, para uso en terapia.

- Preferiblemente, los compuestos de la invención se usan para tratar enfermedades en las que el receptor de quimioquina pertenece a la subfamilia del receptor CRTh<sub>2</sub>,

Las enfermedades concretas que pueden tratarse con los compuestos de la invención son asma, rinitis y otras enfermedades en las que hay niveles altos de PGD<sub>2</sub> o sus metabolitos. Se prefiere que los compuestos de la invención se usen para tratar el asma.

- En un aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.

- En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, en la fabricación de un medicamento para usar en terapia en combinación con fármacos usados para tratar asma y rinitis (tal como esteroides inhalados o tomados oralmente, agonistas del receptor β<sub>2</sub> inhalados y antagonistas del receptor de leucotrieno orales).

En aún otro aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o dolencias humanas en las que la modulación de la actividad del receptor CRrn12 es beneficiosa.

5 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis", a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse en consecuencia.

10 La invención proporciona además compuestos para el uso en un método de tratamiento de enfermedades mediadas por PGD2 o sus metabolitos en las que el prostanoides se une a su receptor (especialmente receptor CRTb2), tratamiento que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria.

15 La invención también proporciona compuestos para uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria, especialmente psoriasis, en un paciente que sufre de, o en riesgo de, dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria.1

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

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

25 El compuesto de fórmula (I), sus profármacos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos pueden usarse solos, pero se administrarán generalmente en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I)/sal/solvato (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80% en peso, aún más preferiblemente de 0,10 a 70% en peso e incluso más preferiblemente de 0,10 a 50% en peso, de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

30 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en este documento, en asociación con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía tópica (por ej., a los pulmones y/o vías respiratorias o a la piel) en forma de disoluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcanos y formulaciones en polvo seco o por vía sistémica, por ejemplo mediante la administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante la administración parenteral en forma de disoluciones o suspensiones, o mediante la administración subcutánea o mediante la administración rectal en forma de supositorios o por vía transdérmica. Preferiblemente, el compuesto de la invención se administra por vía oral.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en este documento, en asociación con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los que, a menos que se exprese de otro modo:

(i) los compuestos del título y los subtítulos de los ejemplos y métodos se nombraron usando el programa de nomenclatura ACD labs/name (versión 6,0), de Advanced Chemical Development Inc, Canadá;

45 (ii) a menos que se indique de otra manera, la cromatografía de HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo usando una columna de sílice de fase inversa Symmetry, Nova-Pak o Ex-Terra;

(iii) La cromatografía en columna de desarrollo rápido hace referencia a una cromatografía en sílice de fase normal

(iv) los disolventes se secaron con  $MgSO_4$  o  $Na_2SO_4$

(v) Las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación rotatoria a vacío, y los procedimientos de elaboración se llevaron a cabo después de la retirada de sólidos residuales, tales como agentes desecantes, por filtración;

50 (vi) A menos que se indique de otra manera, las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, esto es, en el intervalo de 18-25°C, y con una atmósfera de un gas inerte tal como argón o nitrógeno;

(vii) los rendimientos se dan sólo para ilustración, y no son necesariamente los máximos que se pueden lograr;

(viii) las estructuras de los productos finales de fórmula (1) se confirmaron por resonancia magnética nuclear (RMN) (generalmente de protón) y técnicas de espectroscopía de masas; los valores de los desplazamientos químicos de resonancia magnética de protón se determinaron en la escala delta y las multiplicidades de los picos se muestran como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; br, ancho; c, cuadruplete, quin, quintuplete;

(ix) los compuestos intermedios no se caracterizaron generalmente de manera completa, y la pureza se determinó mediante cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), espectrometría de masas (EM), infrarrojos (IR), o análisis por RMN;

(x) espectros de masas (EM): cuando se proporcionan, generalmente sólo se describen los iones que indican la masa molecular, los datos de  $^1\text{H}$  RMN se mencionan en forma de valores delta para los principales protones diagnósticos, se proporcionan en partes por millón (ppm) con relación al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno;

(xi) Se utilizan las siguientes abreviaturas:

EtOAc	Acetato de etilo
DMF	N,N-Dimetilformamida
NMP	N-metilpirrolidina
THF	Tetrahidrofurano
TA	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético

### **Ejemplo 1**

#### **ácido 3-[(4-clorofenil)tiol]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético:**

##### **i) ácido 3-[(4-clorofenil)tiol]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético, éster de etilo**

Una disolución agitada de 3-[(4-clorofenil)tiol]-2,5-dimetil-1H-indol (300 mg) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml) se trató con hidruro de sodio (42 mg de una dispersión en aceite mineral al 60%). Después de 10 minutos la reacción se trató con bromoacetato de etilo (116  $\mu\text{l}$ ) y la agitación continuó 24 horas. La reacción se vertió en agua destilada (200 ml) y se extrajo con éter dietílico (3x100 ml). Se secaron los extractos ( $\text{MgSO}_4$ ), se evaporaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con acetato de etilo al 10% en iso-hexano. El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido amarillo (rendimiento 130 mg).

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$ (1H, m), 7,17-7,03(4H, m), 6,94(2H, m), 4,85(2H, s), 4,22(2H, q), 2,46(3H, s), 2,40(3H, s), 1,26(3H, t).

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

Una disolución del compuesto de la etapa (i) (120 mg) en etanol (5 ml) se trató con agua (5 ml) y una disolución 2,5N de hidruro de sodio (1 ml). La suspensión resultante se agitó a 70°C durante 1 hora y el etanol se eliminó a vacío. El residuo acuoso se acidificó con ácido clorhídrico 2N y el precipitado se separó por filtración y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco roto (rendimiento: 102 mg).

$^1\text{H}$  NMR  $d_6$ -DMSO :  $\delta$ 13,12(1H, br s), 7,41(1H, d), 7,27(1H, m), 7,24(1H, m), 7,15(1H, m), 7,01-6,94(3H, m), 5,08(2H, s), 2,39(3H, s), 2,34(3H, s).

p.f. 219-221°C

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

A una disolución del aril tiol apropiado (1 g) en diclorometano (15 ml) se añadió trietilamina (1 equivalente molar) seguido de 1-cloroacetona (1 equivalente molar). Se agitó la reacción durante 2 horas. La reacción se lavó con agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. A este producto se añadió hidrócloruro de 1-(4-metilfenil)hidrazina (1 equivalente molar) y ácido acético (15 ml). La reacción se calentó a 70°C durante 5 horas. La evaporación de disolvente y la purificación mediante HPLC de fase inversa con un sistema eluyente (25%  $\text{MeCN}/\text{NH}_3(\text{ac})$  (0,1%) a 95%  $\text{MeCN}/\text{NH}_3(\text{ac})$  (0,1%)) proporcionó los compuestos intermedios siguientes de la Tabla 1,

Tabla 1

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

Estos compuestos intermedios se N-alquilan y el éster se hidroliza de manera similar a la del ejemplo 1, Esto proporcionó los ejemplos 2-10 de la Tabla 2,

5 Tabla 2

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

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

10 Una disolución agitada de 1-[(4-clorofenil)tio]-acetona (6,14 g) en diclorometano seco (150 ml) a -78°C se trató con cloruro de sulfuro (2,25 ml). Después de 30 min se añadió gota a gota durante 30 min una disolución preparada de *N,N,N',N'*-tetrametil-1,8-naftalendiamina (6,01 g) y 5-amino-2-cloro-benzonitrilo (3,89 g) en diclorometano seco (80 ml).

La mezcla se agitó durante otras 2 horas, después de las cuales se añadió trietilamina (4,26 ml) y se dejó que la reacción alcanzase temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200ml), se lavó con agua, HCl 1N y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se evaporó a *vacío* y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con iso-hexano y acetato de etilo (1:1) para proporcionar el compuesto del subtítulo (1 g).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 12,52 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 3,29 (s, 3H).

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

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,68 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,15 (2H, dt), 6,91 (2H, dt), 2,57 (3H, s).

**ii) éster metílico del ácido 3-[(4-clorofenil)tiol]-4-ciano-2,5-dimetil-1*H*-1-indol-1-acético**

10 A una disolución agitada de hidruro de sodio (96,1 mg de una dispersión en aceite mineral al 60% ) en tetrahidrofurano seco (15 ml) se añadió 3-[(4-clorofenil)tiol]-2,5-dimetil-1*H*-indol-4-carbonitrilo (400 mg) en tetrahidrofurano seco (5 ml). Después de 30 minutos la reacción se trató con bromoacetato de metilo (177 µl) y la agitación continuó 4 horas. El disolvente se eliminó a *vacío*, el *residuo* se volvió a disolver en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se evaporó a *vacío* y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con una mezcla 1:1 de acetato de etilo e iso-hexano. El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido amarillo (360 mg).

15 <sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub>: δ 7,37 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,18 - 7,13 (2H, m), 7,00 - 6,96 (2H, m), 4,92 (2H, s), 3,80 (3H, s), 2,55 (3H, s).

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

20 El producto de la etapa ii) 0,1 g, se disolvió en THF (5 ml) y NaOH (200 µl, disolución 1,25M). Después de 3 horas se añadió NaOH adicional (200 µl, disolución 1,25 M) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a *vacío* y el residuo se disolvió en agua. La disolución se acidificó con HCl diluido. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (86 mg).

<sup>1</sup>H RMN DMSO: δ 7,99 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,38 (2H, dt), 7,3 (2H, dt), 6,98 (2H, dt), 5,25 (2H, s), 2,49 (3H, s).

MS: Ionización química a presión atmosférica (APCI+) [M+H] 390;

25 p.f. 237-238°C

**Ejemplo 12**

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

**i) éster metílico del ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tiol]-6-ciano-2-metil-1*H*-indol-1-acético, éster de metilo**

30 El compuesto del sub-título se preparó mediante el método del ejemplo 11 parte ii) usando el producto del ejemplo 11 parte i).

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

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 11 parte iii) usando el producto de la parte i).

<sup>1</sup>H RMN DMSO: δ 8,42 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,3 (2H, dt), 6,99 (2H, dt), 5,24 (2H, s), 2,46 (3H, s).

**Ejemplo 13**

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

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

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

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 9,00 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,12 (2H, dd), 6,86 (2H, m), 6,73 (1H, d), 4,05 (3H, s), 4,05 (3H, s), 3,46 (2H, q), 2,46 (3H, s) y 1,16 (3H, t).

40 **ii) éster metílico del ácido 3-[(4-clorofenil)tiol]-4-(etilsulfonil)-7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-1-acético**

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11 parte ii) a partir del producto de la etapa i).

$^1\text{H}$  RMN  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,92 (1H, d), 7,13 (2H, dt), 6,85 (2H, dt), 6,73 (1H, d), 5,27 (2H, s), 3,98 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,48 (2H, q), 2,38 (3H, s) y 1,18 (3H, t).

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11 parte iii) a partir del producto de la etapa ii).

5  $^1\text{H}$  RMN DMSO:  $\delta$  7,72 (1H, d), 7,24 (2H, m), 6,96 (1H, d), 6,86 (2H, dt), 5,29 (2H, s), 5,27 (2H, s), 3,97 (3H, s), 3,41 (2H, q), 2,34 (3H, s) y 1,01 (3H, t).

**Ejemplo 14**

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

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

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

$^1\text{H}$  RMN  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,80 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,08(2H, d), 6,85 (2H, d), 6,66 (1H, d), 4,04 (3H, s), 3,25 (4H, q), 3,79 (3H, s), 2,43 (3H, s) y 0,98 (6H, t).

**ii) éster metílico del ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[(dietilamino)sulfonyl]-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-acético**

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

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11 parte iii) a partir del producto de la etapa ii).

p.f. 247-249°C

20  $^1\text{H}$  RMN DMSO:  $\delta$  7,56 (1H, d), 7,18 (2H, dt), 6,85-6,79 (3H, m), 5,13 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,14 (4H, q), 2,29 (3H, s) y 0,88 (6H, t).

**Ejemplo 15**

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

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

25 A una suspensión de hidrocloreto de (3-clorofenil)-hidrazina (2 g) en ácido acético (30 ml) se añadió 1-[(4-clorofenil)tio]-acetona (2,24 g), acetonitrilo (20 ml) y agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se suspendió en EtOAc, se lavó con disolución de hidrogenocarbonato de sodio, salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en ácido acético (20 ml) y se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, se basificó usando NaOH y los extractos orgánicos se extrajeron en EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (EtOAc al 10%/hexano como fase móvil) proporcionó el compuesto del sub-título (0,816 g).

$^1\text{H}$  RMN  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  8,38 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 4H), 6,96 (dt, 2H), 2,52 (s, 3H)

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

35 A una disolución del producto de la parte (i) (0,2 g) en THF (5ml) se añadió disolución 1,0M de bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF (0,65 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de que se añadiera bromoacetato de metilo (62  $\mu\text{l}$ ), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron a la mezcla otros 0,3 ml de disolución 1,0M de bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF y 30  $\mu\text{l}$  de bromoacetato de metilo y se agitó otras 3 horas. La mezcla se purificó a continuación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (AcOEt al 14%/hexano como eluyente) para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,21 g).

$^1\text{H}$  RMN  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,17-7,11 (m, 5H), 6,95 (dt, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,49 (s, 3H)

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

A una disolución del producto de la parte (ii) (0,11 g) en THF (5 ml) se añadió una disolución 1,25 M de NaOH (ac) (0,25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió/suspendió en agua. El pH se ajustó a 2 usando HCl (ac) diluido y las fase orgánicas se extrajeron en EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante extracción en fase sólida usando como sorbente NH<sub>2</sub> (2 g), eluyendo con acetonitrilo seguido de ácido trifluoroacético al 10%/acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0,06 g).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,54 (dd, 1H), 7,27 (dt, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,95 (dt, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,43 (s, 3H)

MS: APCI- [M-H] 364

p.f. 184-187°C

**Ejemplo 16****ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tiol]-2-metil-1*H*-indol-1-acético****i) 5-cloro-3-[4(-clorofenil)tiol]-2-metil-1*H*-indol**

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 15 parte (i) usando hidrocloruro de (4-clorofenil)-hidrazina. El producto se purificó usando cromatografía en columna de desarrollo rápido (EtOAc al 20%/hexano como fase móvil).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,31 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 6,93 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

**ii) éster metílico del ácido 5-cloro-3-[(4-clorofenil)tiol]-2-metil-1*H*-indol-1-acético**

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

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,52 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,20-7,10 (m, 3H), 6,97-6,89 (m, 2H), 4,80 (d, 2H), 3,79 (d, 3H), 2,47(d, 3H).

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

A una disolución del producto de la parte (ii) (0,11 g) en THF (5 ml) se añadió una disolución 1,25 M de NaOH (ac) (0,25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió/suspendió en agua. El pH se ajustó a 2 usando HCl (ac) diluido y el sólido que precipitó se aisló por filtración y se secó bajo el vacío a 40 °C para dar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,60 (d, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 3H), 7,19 (dd, 1H), 6,98 (dt, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

MS: APCI- [M-H] 364

p. f. descompone >211°C

**Ejemplo 17****ácido 6-cloro-3-[(4-clorofenil)tiol]-2-metil-1*H*-indol-1-acético****i) 6-cloro-3-[4(-clorofenil)tiol]-2-metil-1*H*-indol**

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

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,27 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).

**ii) éster metílico del ácido 6-cloro-3-[(4-clorofenil)tiol]-2-metil-1*H*-indol-1-acético**

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

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,43 (d, 1H), 7,27 - 7,25 (m, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 3H), 6,92 (dd, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,80 (d, 3H), 2,46 (d, 3H).



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

El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 16 parte (iii) usando el producto de la parte (ii).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,71 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,26 (dt, 2H), 7,09 (dd, 1H), 6,96 (dt, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

MS: APCI- [M-H] 364

5 p. f. descompone >189°C

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

10 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 15 parte (i) usando hidrocloreuro de (2-clorofenil)-hidrazina. El producto se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 14%/hexano como eluyente).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,48 (s 1H) 7,40 (d, 1H), 7,19 (m, 1H) 7,13-7,11 (m, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

**ii) éster metílico del ácido 7-cloro-3-[(4-clorofenil)tiol]-2-metil-1H-indol-1-acético**

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

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,44 (d, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 3H), 7,03 (td, 1H), 6,92 (dd, 2H), 5,37 (2H, d), 3,81 (3H, d), 2,46 (3H, d).

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

El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 16 parte (iii) usando el producto de la parte (ii).

<sup>1</sup>H NMR DMSO δ 7,35 (dd, 1H), 7,28 (dt, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,98 (dt, 2H), 5,36 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

MS: APCI- [M-H] 364

p. f. descompone >207°C

**20 Ejemplo 19****ácido 3-[(4-clorofenil)tiol]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético****i) 3-[(4-clorofenil)tiol]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol**

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11 etapa i) a partir de hidrocloreuro de 4-metilsulfonil-anilina.

25 <sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,78 (1H, s), 8,16 (1H,d), 7,74 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,13 (2H, dt), 6,92 (2H, dt), 3,06 (3H, s), 2,55 (3H, s).

**ii) éster metílico del ácido 3-[(4-clorofenil)tiol]-2-metil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético**

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11 etapa ii) a partir del producto de la etapa i).

30 <sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,20 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,38 (1H, d), 7,14 (1H, dd), 6,92 (2H, dd), 4,96 (2H,s), 3,79 (3H, d), 2,52 (3H, s).

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

El producto de la parte ii) (190 mg) se trató con metanol (10 ml), LiOH (18,9 mg) y agua (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, 44 mg.

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 8,19 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,39 (1H, d), 7,13 (1H, dd), 6,91 (2H, dd), 4,98 (2H,s), 3,04 (3H, s), 2,53 (3H, s).

P.f. 185-187°C.

### **Ejemplo 20**

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

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

10 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 19 parte i) a partir de hidrocloreuro de 3-(metilsulfonil)anilina para proporcionar una mezcla de 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indol y 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-(metilsulfonil)-1H-indol. Éstos se purificaron por cromatografía de sílice ultrarrápida con 50%EtOAc/Hexano como eluyente. Esto proporcionó el producto del título:

<sup>1</sup>H RMN DMSO: δ 7,77 (2H, ddd), 7,33 (2H, t), 7,24 (2H, dt), 6,87 (2H, dt), 3,32 (3H, s), 2,40 (3H, s).

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

<sup>1</sup>H RMN DMSO: δ 12,30(1H, s), 7,93(1H, d), 7,50-7,59(2H, m), 7,27(2H, dd), 6,95-7, (2H,m), 3,19(3H, s), 2,52(3H, s).

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

Al producto del Ejemplo 21 etapa i (0,28 g) disuelto en THF (5 ml) se añadió NaH (63 mg, dispersión en aceite al 60%) y se dejó que la reacción se agitase durante 10 minutos. Se añadió bromoacetato de etilo (0,13 ml) y se dejó que la reacción se agitase durante 3 horas. Se añadieron EtOH (2 ml) y NaOH (2 ml, acuoso al 10%) y se dejó que la reacción se agitase durante 30 min. La evaporación de EtOH seguido de adición de HCl (1M) proporcionó un precipitado blanco. Éste se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto del título como un sólido (0,351 g).

20 <sup>1</sup>H RMN DMSO: δ 13,33 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,81 (1H, dd), 7,40 (1H, t), 7,24 (2H, dt), 6,89 (2H, dt), 5,29 (2H, s), 3,32 (3H, s), 2,39 (3H, s)

MS: APCI+ [M+DMSO] 488

### **Ejemplo 21**

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

##### **i) éster etílico del ácido 2-metil-3-[(4-metilfenil)tio]-6-(metilsulfonil)-1H-indol-1-acético**

30 A una disolución agitada de hidruro de sodio (45mg de una dispersión en aceite mineral al 60%) en tetrahidrofurano seco (10ml) se añadió 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indol (160mg) (el producto del Ejemplo 20 etapa i). Después de 30 minutos la reacción se trató con bromoacetato de etilo (78 µl) y la agitación continuó 1 hora. La reacción se enfrió con etanol, el disolvente se eliminó a vacío, el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo e iso-hexano al 30%. El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido blanco (180 mg).

MS: ES+[M+H] 438,

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

40 El producto de la etapa ii) (180 mg), se disolvió en etanol (5 ml) y NaOH (1ml de una disolución al 10%). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en agua. La disolución se acidificó con HCl acuoso(1M) y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío. El producto se purificó usando resina de NH<sub>2</sub> (0,5 g), cargada con MeCN y se liberó con ácido acético al 5%/MeCN, para proporcionar 30 mg de producto como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN DMSO: δ 8,11 (1H, s), 7,50-7,62 (2H, m), 7,24-7,29 (2H, m), 6,98 (2H, dd), 4,96 (2H, s), 3,21 (3H, s), 2,48 (3H, s)

MS: APCI+ [M+DMSO] 488,

**Ejemplo 22****ácido 4-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético****i) 4-bromo-3-[4(-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol**

5 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 15 parte (i) usando hidrocloreuro de (3-bromofenil)-hidrazina. El producto se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 10%/hexano como eluyente).

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> δ 7,31 (1H, s), 7,30 (2H, d), 7,13 (2H, dt), 7,02 (1H, t), 6,94 (2H, dt), 2,52 (3H, s).

**ii) éster 1,1-dimetileílico del ácido 4-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético.**

10 El compuesto del sub-título se preparó mediante el método del ejemplo 11 parte (ii) usando el producto de la parte (i) y bromoacetato de t-butilo. El producto se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 10%/hexano como eluyente).

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,31 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,94-6,91 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

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

15 A una disolución del producto de la parte (ii) (0,09 g) en diclorometano (2ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml). La reacción agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido que precipita se aísla por filtración, se lava con hexano y se seca toda la noche a vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título (0,025 g).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7,59 (dd, 1H), 7,29-7,25 (m, 3H), 7,08 (t, 1H), 6,94 (dt, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,43 (s, 3H).

MS: APCI+[M+H] 411

p. f. descompone >213°C

**Ejemplo 23****ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[4-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1-piperazinil]-2-metil-1H-indol-1-acético**

25 En un matraz se cargó el producto del ejemplo 22 parte (ii) (1g), N-terc-butoxicarbonilpiperazina (0,48 g), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil Binap (10 mg) y tolueno (5 ml). Se calentó la reacción a 110°C, durante 1 hora, después se permitió que se enfriara. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente EtOAc al 25%/Hexano, después EtOAc al 50%/Hexano/ ácido acético al 1%). La purificación adicional usando HPLC preparativa de fase inversa (eluyente MeCN/NH<sub>3</sub> (ac)) proporcionó el compuesto del título (0,021 g).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7,22 (dt, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,93 (dt, 2H), 6,66 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,33 (s, 4H), 2,79 (s, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

30 MS: Ionización química a presión atmosférica (APCI+) [M+H] 516;

p.f. 173°C

**Ejemplo 24****ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-(1-piperazinil)-1H-indol-1-acético**

35 **ii) éster 1,1-dimetileílico del ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-[4-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1-piperazinil]-2-metil-1H-indol-1-acético.**

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 23, El producto se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente EtOAc al 25%/hexano).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 90°C δ 7,21-7,15 (m, 3H), 7,08 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,26 (s, 4H), 2,81 (t, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,40 (s, 18H).

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

5 A una disolución del producto de la parte (i) (0,34 g) en diclorometano (5 ml) se añadió HCl 4M en dioxano (1,3 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El sólido que precipitó se aisló por filtración, se suspendió en diclorometano (20 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) y la reacción se agitó durante otras 18 horas. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se trituró con éter para proporcionar un sólido. El sólido se secó toda la noche a 40°C a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,2 g). <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 90°C δ 7,28-7,20 (m, 3H), 7,12 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,08 (d, 4H), 3,00 (d, 4H), 2,42 (s, 3H).

MS: APCI- [M-H] 414

p. f. descompone >249°C

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 15 parte (i) usando hidrocloreuro de (4-bromofenil)-hidrazina. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente EtOAc al 10%/hexano).

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,28 (dd, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,93 (dt, 2H), 2,51 (s, 3H).

MS: Ionización química a presión atmosférica (APCI+) [M+H] 352;

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

El compuesto del sub-título se preparó mediante el método del ejemplo 11 parte (ii) usando el producto de la parte (i) y bromoacetato de t-butilo. El producto se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna.

20 (EtOAc al 10%/hexano como fase móvil).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7,54 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

La adición de etanol al residuo después de evaporación dio como resultado el subproducto éster etílico del ácido 5-bromo-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético, también obtenido después de la cromatografía.

25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7,56 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 3H), 6,97 (dd, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,21 (t, 3H).

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

30 A una disolución del producto de la parte (ii) (0,2 g) en etanol (10 ml) se añadió una disolución 1 M de NaOH (ac) (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo recristalizó a partir de agua hirviendo. El sólido se aisló por filtración, se secó toda la noche a 40°C a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,13 g).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7,39 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,21 (dd, 1H), 6,97 (dt, 2H), 4,47 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

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

35 A una disolución del producto del ejemplo 25 parte (ii) (0,5 g) en etanol (0,8 ml) y tolueno (3 ml) se añadió una disolución acuosa de carbonato de sodio 2M en agua (1,4 ml), ácido fenilbóronico (0,131 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,2 g). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido para dar el compuesto del sub-título (0,4 g). Esto se usó en la etapa (ii) sin caracterización adicional.

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 26 parte (iii). La purificación por HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  7,61-7,53 (4H, m, ), 7,46- .38 (3H, m), 7,31- 7,22 (3H, m), 7,01 (2H, dd), 4,91 (2H, s), 2,42 (3H, s).

5 MS: APCI- [M-H] 406

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

10 A una disolución agitada de 4-aminobenzonitrilo (5 g) en diclorometano (150 ml) enfriado a - 70°C se añadió hipoclorito de t-butilo (4,6 g) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó durante 10 minutos, antes de añadir 1-[4-clorofenil]tio]-2-propanona (8,49 g) como disolución en diclorometano (20 ml). Después de 1 hora se añadió trietilamina (5,9 ml) y la reacción se dejó calentarse a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con HCl (ac), salmuera, se secó en  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró *in vacuo* para dar un sólido marrón. La purificación por recristalización a partir de metanol proporcionó el compuesto del sub-título (7,5 g).

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,61 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 6,93 (dd, 2H), 2,56 (s, 3H).

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 11 parte (ii) usando el producto de la parte (i). Usado sin más caracterización en la parte (iii).

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

20 El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 16 parte (iii) usando el producto de la parte (ii).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  13,34 (s, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,29 (dt, 2H), 7,02-6,98 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

MS: APCI- [M-H] 355

**Ejemplo 28****25 Sal de amonio del ácido 3-[(4-cianofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-il-acético****i) ácido (2,5-dimetil-1H-indol-1-il) acético**

30 Se añadió hidruro de sodio al 60%/aceite (0,64 g) a una solución de 2,5-dimetil-1H-indol (2,0 g) en DMF (15 ml). Después de 15 min se añadió bromoacetato de etilo (2,7 ml) rápidamente y la reacción se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético acuoso al 1% (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (20 ml). Los extractos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar un sólido marrón. El sólido se disolvió en EtOH (20 ml) y se añadió hidróxido de sodio acuoso (1M, 10 ml). Después de 1 hora la solución se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso (1M,  $\square$ 10 ml), y luego se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (gradiente 1-10% metanol en diclorometano). El compuesto del sub-título se obtuvo como un sólido rojo/marrón (1,3 g).

35 MS (APCI+) 204 [M+H]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  RMN DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7,22 - 7,17 (2H, m), 6,85 (1H, d), 6,11 (1H, s), 4,87 (2H, s), 2,34 (3H, s), 2,30 (3H, s)

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

40 Se añadió yodo (0,51 g) a una disolución de 4-cianobencenotiol (0,27 g) y el producto del ejemplo 28 etapa i) (0,2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución se purificó por HPLC de fase inversa. El disolvente se evaporó *in vacuo* y el residuo aceitoso se trató con éter para dar un sólido. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,25 g).

MS: APCI- [(M-NH<sub>4</sub>)-H]<sup>-</sup> 334

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,62 (2H, d), 7,35 (1H, d), 7,10 (1H, s), 7,08 (2H, d), 6,97 (1H, d), 4,80 (2H, s), 2,36 (3H, s), 2,32 (3H, s)

### **Ejemplo 29**

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

- 5 Se añadió yodo (0,51 g) a una solución de 3-metoxilbencenotiol (0,25 g) y el producto del ejemplo 28 etapa i) (0,2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución se purificó por HPLC de fase inversa. El disolvente se evaporó *in vacuo* y el residuo aceitoso se trató con éter para dar un sólido. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,22 g).

MS: APCI- [(M-H)<sup>+</sup>] 340

- 10 <sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,40 (1H, d), 7,16 (1H, s), 7,11 (1H, t), 6,98 (1H, d), 6,63 (1H, d), 6,55 (1H, d), 6,45 (1H, s), 5,08 (2H, s), 3,61 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,34 (3H, s)

### **Ejemplo 30**

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

- 15 Se añadió yodo (0,51 g) a una solución de 4-metoxilbencenotiol (0,25 g) y el producto del ejemplo 28 etapa i) (0,2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución se purificó por HPLC de fase inversa. El disolvente se evaporó *in vacuo* y el residuo aceitoso se trató con éter para dar un sólido. El precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,27 g).

MS: APCI- [(M-H)<sup>+</sup>] 340

- 20 <sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,24 (1H, d), 7,15 (1H, s), 6,95 (2H, d), 6,90 (1H, d), 6,78 (2H, d), 4,60 (2H, s), 3,66 (3H, s), 2,38 (3H, s) and 2,33 (3H, s).

### **Ejemplo 31**

#### **sal de amonio del ácido 3-[(3-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético**

- 25 Se añadió yodo (0,44 g) a una solución de 2-etilbencenotiol (0,32 g) y el producto del ejemplo 28 etapa i) (0,2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución se purificó por HPLC de fase inversa. El disolvente se evaporó *in vacuo* y el residuo aceitoso se trató con éter para dar un sólido. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,18 g).

MS APCI) [(M-NH<sub>4</sub>)-H]<sup>+</sup> 338

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,26 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,01 - 6,85 (3H, m), 6,48 (1H, d), 4,57 (2H, s), 2,83 (2H, q), 2,34 (3H, s), 2,31 (3H, s), 1,31 (3H, t)

### **Ejemplo 32**

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

- 35 Se añadió yodo (0,29 g) a una solución de 2-metilbencenotiol (0,16 g) y el producto del ejemplo 28 etapa i) (0,2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución se purificó por HPLC de fase inversa. El disolvente se evaporó *in vacuo* y el residuo aceitoso se trató con éter para dar un sólido. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,16 g).

MS: APCI- [(M-H)<sup>+</sup>] 324

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,24 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,07 (1H, s), 6,97 - 6,86 (3H, m), 6,47 (1H, d), 4,49 (2H, s), 2,42 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,31 (3H, s)

### **Ejemplo 33**

#### **sal sódica del ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético**

40 Se añadió yodo (0,29 g) a una solución de 3-clorobencenotiol (0,175 g) y el producto del ejemplo 28 etapa a) (0,2 g) en EtOH (5 ml). Después de 1 hora la solución se purificó por HPLC de fase inversa. El disolvente se evaporó *in vacuo* para proporcionar el producto como un aceite incoloro. El aceite se disolvió entonces en metanol (10 ml) tratado con

hidróxido de sodio acuoso (1 M, 0,52 ml) y se evaporó a vacío para proporcionar la sal de sodio como un sólido blanco (0,19 g).

MS APCI- [(M-Na)-H]<sup>+</sup> 344

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,28 - 7,15 (2H, m), 7,13 - 7,06 (2H, m), 6,97 - 6,88 (3H, m), 4,42 (2H, s), 2,36 (3H, s), 2,33 (3H, s)

#### 5 **Ejemplo 34**

##### **sal sódica del ácido 3-[(2-Fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético**

Se añadió iodo (0,51 g) a una disolución de 2-fluorobencenotiol (0,26 g) y el producto del ejemplo 28 etapa i) (0,2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución se purificó por HPLC de fase inversa. El disolvente se evaporó *in vacuo* para proporcionar el producto como un aceite incoloro. El aceite se disolvió entonces en MeOH (10 ml) tratado con hidróxido de sodio acuoso (1 M, 0,52 ml) y se evaporó *in vacuo* para proporcionar la sal de sodio como un sólido blanco (0,08 g).

MS APCI- [(M-Na)-H]<sup>+</sup> 328

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,24 (1H, d), 7,18 (1H, m), 7,10 (1H, s), 7,09 (1H, m), 6,91 (1H, d), 6,56 (1H, m), 6,56 (1H, m), 4,42 (2H, s), 2,35 (3H, s), 2,33 (3H, s)

#### **Ejemplo 35**

##### 15 **ácido 3-[(2,6-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético**

Se añadió iodo (0,51 g) a una disolución de 2,6-diclorobencenotiol (0,36 g) y el producto del ejemplo 28 etapa i) (0,2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución se purificó por HPLC de fase inversa. El disolvente se evaporó *in vacuo* y el residuo aceitoso se trató con éter para dar un sólido. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,22 g).

20 MS APCI-[M-H]<sup>+</sup> 378

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,49 (2H, d), 7,29 (1H, m), 7,24 (1H, d), 7,13 (1H, s), 6,88 (1H, d), 4,81 (2H, s), 2,44 (3H, s), 2,29 (3H, s)

#### **Ejemplo 36**

##### **sal de amonio del ácido 3-(1H-imidazol-2-iltio)-2,5-dimetil-1H-indol-1-acético**

25 Se añadió iodo (0,51 g) a una disolución de 1H-imidazol-2-tiol (0,20 g) y el producto del ejemplo 28 etapa i) (0,2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución se purificó por HPLC de fase inversa. El disolvente se evaporó *in vacuo* y el residuo aceitoso se trató con éter para dar un sólido. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,23 g).

MS APCI- [M-H]<sup>+</sup> 300

30 <sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,15 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,21 (2H, s), 6,90 (1H, d), 4,51 (2H, s), 2,40 (3H, s), 2,35 (3H, s)

#### **Ejemplo 37**

##### **ácido 2,5-dimetil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)-1H-indol-1-acético**

35 Se añadió iodo (0,51 g) a una disolución de 1H-1,2,4-triazol-4-tiol (0,20 g) y el producto del ejemplo 28 etapa i) (0,2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución se purificó por HPLC de fase inversa. El disolvente se evaporó *in vacuo* y el residuo aceitoso se trató con éter para dar un sólido. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,24 g).

MS APCI-[M-H]<sup>+</sup> 301

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,15 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,20 (1H, s), 6,90 (1H, d), 4,49 (2H, s), 2,40 (3H, s), 2,35 (3H, s)

#### **Ejemplo 38**

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

Se añadió iodo (0,51 g) a una disolución de 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (0,20 g) y el producto del ejemplo 28 etapa i) (0,2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución se purificó por HPLC de fase inversa. El disolvente se evaporó *in*

*vacuo* y el residuo aceitoso se trató con éter para dar un sólido. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,21 g).

MS APCI- [M-H]<sup>-</sup> 315

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,44 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,19 (1H, d), 6,90 (1H, d), 4,46 (2H, s), 3,52 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,35 (3H, s)

### **Ejemplo 39**

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

Se añadió iodo (0,51 g) a una disolución de 4-metil-2-oxazolil (0,23 g) y el producto del ejemplo 28 etapa i) (0,2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución se purificó por HPLC de fase inversa. El disolvente se evaporó *in vacuo* y el residuo aceitoso se trató con éter para dar un sólido. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,23 g).

MS APCI- [M-H]<sup>-</sup> 315

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,69 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,22 (1H, s), 6,95 (1H, d), 4,78 (2H, s), 2,42 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,99 (3H, s)

### **Ejemplo 40**

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

Se añadió iodo (0,51 g) a una disolución de 1-metil-1H-imidazol-2-tiol (0,23 g) y el producto del ejemplo 28 etapa i) (0,2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución se purificó por HPLC de fase inversa. El disolvente se evaporó *in vacuo* y el residuo aceitoso se trató con éter para dar un sólido. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,21 g).

MS APCI- [M-H]<sup>-</sup> 314

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,37 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,15 (1H, s), 6,93 (1H, d), 6,84 (1H, s), 4,97 (2H, s), 3,60 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,36 (3H, s)

### **Ejemplo 41**

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

##### **i) 4-(Metilsulfonil)-bencenotiol**

1-Fluoro-4-(metilsulfonil)-benceno (1,74 g) e hidrosulfuro de sodio hidratado (0,67 g) se disolvieron en DMF (10ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se enfrió con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 2M (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron después con agua (2 x 25 ml) y salmuera (20 ml). La disolución orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a *vacío* para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (1,8 g).

MS: ESI +: [M+H]<sup>+</sup>188

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> δ 7,99 (2H, d), 7,27 (2H, d), 3,05 (3H, s)

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

Se añadió iodo (0,51 g) a una disolución del producto del ejemplo 41 etapa i) (0,565 g) y el producto del ejemplo 28 etapa i) (0,2 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución se purificó por HPLC de fase inversa. El disolvente se evaporó a *vacío* y el residuo *aceitoso* se trató con éter para proporcionar un sólido que se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,25 g)

MS:APCI-[M-H]<sup>-</sup> 388

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,69 (2H, d), 7,31 (1H, d), 7,15 (2H, d), 7,11 (1H, s), 6,95 (1H, d), 4,62 (2H, s), 3,13 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,33 (3H, s)



**Ejemplo 42****sal de hemi-amonio del ácido 2,5-Dimetil-3-(8-quinoliniltio)-1H-indol-1-acético**

5 Se añadió iodo (0,25 g) a una disolución de 8-quinolintiol (0,16 g) y el producto del ejemplo 28 etapa i) (0,1 g) en DMF (5 ml). Después de 1 hora la solución se purificó por HPLC de fase inversa. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo aceitoso se trató con éter para proporcionar un sólido que se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,08 g)

MS: APCI- [M-H] 361

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,97 (1H, s), 8,37 (1H, d), 7,62 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,27 (1H, t), 7,08 (1H, s), 6,94 (1H, d), 6,71 (1H, d), 4,69 (2H, s), 2,36 (3H, s), 2,30 (3H, s)

**Ejemplo 43****ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético****i) 7-Cloro-5-flúor-2,4-dimetil-3-metiltio-1H-indol**

15 Una disolución agitada de 2-cloro-4-fluoro-5-metilánilina (1,65 g) en cloruro de metileno (100 ml) en nitrógeno se trata a -65°C con una disolución de hipoclorito de <sup>t</sup>butilo (1,13 g) en cloruro de metileno (5 ml), se agita a -65°C durante 10 min, se trata a -65°C con una disolución de metiltioacetona (1,080 g) en cloruro de metileno (5 ml) agitado a -65°C durante 1 hora, se trata a -65°C con trietilamina (1,05 g) y se deja que alcance temperatura ambiente. La disolución se lavó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice usando acetona en isohexano al 25% como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1,7 g).

MS: APCI- [M-H] 242

20 <sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 11,67 (1H, s), 7,07 (1H, d), 2,71 (3H, d), 2,48 (3H, s), 2,19 (3H, s).

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

25 Una disolución del producto de la parte i) (1,13 g) y ácido tiosalicílico (1,43g) en ácido trifluoroacético (50 ml) se agitó a 60°C durante 2 horas y se evaporó. El residuo se recogió en cloruro de metileno, se lavó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N seguida de agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo al 10% en isohexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,82 g).

MS: ESI 197 [M+H]

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 11,25 (1H, s), 6,97 (1H, d), 6,28 (1H, q), 2,40 (3H, d), 2,30 (3H, d)

**iii) 5-Fluoro-2,4-dimetil-1H-indol**

30 Una suspensión agitada de paladio sobre carbono al 10% (200 mg) en etanol (50 ml) se trató con una disolución de formato de amonio (2,3 g) en agua (2 ml), se agitó durante 1 min, se trató con una disolución del producto de la parte ii) (721 mg) en etanol (10 ml), se agitó durante 2 días, se trató con más paladio sobre carbono al 10% (500 mg), se agitó a 40°C durante 2 horas y se filtró. Los sólidos se lavaron con etanol y los filtrados combinados se evaporaron. El residuo se recogió con agua, se lavó, secó (MgSO<sub>4</sub>) y evaporó para proporcionar el compuesto del título.

35 MS: ESI+[M+H] 163

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7,82 (1H, s), 7,04 - 7,01 (1H, m), 6,82 (1H, dd), 6,21 - 6,21 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,40 - 2,40 (3H, m).

**iv) 5-Fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-illacetato de metilo.**

40 Una suspensión agitada del producto de la etapa iii) (2 g) y carbonato de cesio (4,8 g) en acetona (100 ml) se trató con bromoacetato de metilo (4,22 g), se calentó a reflujo toda la noche con más carbonato de cesio (2,4 g) y bromoacetato de metilo (1,3 ml), se calentó a reflujo durante 2 horas y se evaporó. El residuo se recogió con acetato de etilo, se lavó con salmuera (3 x), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice usando acetano en isohexano al 20% como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,57 g)

MS: APCI- [M-H] 253

PE 176°C.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 6,92 - 6,83 (2H, m), 6,30 (1H, s), 4,76 (2H, s), 3,74 (3H, s), 2,40 - 2,39 (6H, m).

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

- 5 Una disolución agitada del producto de la etapa iv) (2,51 g) en THF (50 ml) se trató con una disolución de hidróxido de litio (894 mg) en agua (10 ml), se agitó toda la noche y se concentró para eliminar la mayor parte del THF. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto lavado y seco (MgSO<sub>4</sub>) se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,33 g).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 12,98 (1H, s), 7,16 (1H, dd), 6,83 (1H, dd), 6,27 (1H, s), 4,92 (2H, s), 2,32 - 2,32 (6H, m)

- 10 MS: APCI- [M-H] 220

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

Una disolución agitada del producto de la etapa v) (221 mg) y yodo (508 mg) en DMF (2 ml) se trató con una disolución de 4-clorotiofenol (288 mg) y se agitó toda la noche. La disolución se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (50 mg).

- 15 MS: APCI- [M-H] 362

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,30-7,25 (3H, m), 6,97 - 6,89 (3H, m), 4,74 (2H, s), 2,44 (3H, d), 2,36 (3H, s)

**Ejemplo 44**

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

- 20 El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 49), etapa v) (221 mg), yodo (508 mg) y 4-tiobenzonitrilo (270 mg) mediante el método del ejemplo 49), etapa vi). MS: APCI- [M-H] 353

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,68 - 7,63 (2H, m), 7,33 - 7,29 (1H, m), 7,12 - 7,08 (2H, m), 6,98 - 6,92 (1H, m), 4,78 (2H, s), 2,40 (3H, d), 2,35 (3H, s)

**Ejemplo 45**

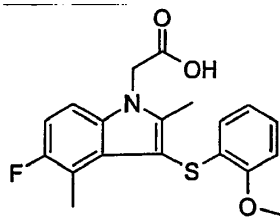
**ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-acético**

- 25 El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 49), etapa v) (221 mg), yodo (508 mg) y 2-clorotiofenol (289 mg) mediante el método del ejemplo 49), etapa vi) MS: APCI- [M-H] 362

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,45 - 7,42 (1H, m), 7,25 - 7,21 (1H, m), 7,13 - 7,06 (2H, m), 6,94 - 6,87 (1H, m), 6,53 - 6,50 (1H, m), 4,53 (2H, s), 2,39 (3H, d), 2,33 (3H, s)

**Ejemplo 46**

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



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

MS: APCI- [M-H] 358

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d6: δ 7,39-7,34 (1H, m), 7,08-6,93 (3H, m), 6,74-6,69 (1H, m), 6,33 (1H, dd), 5,09 (2H, s), 3,89 (3H, s), 2,40 (3H, d), 2,34 (3H, s)

#### **Ejemplo 47**

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

5 El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 49), etapa v) (221 mg), iodo (508 mg) y 2-etiltiofenol (276 mg) mediante el método del ejemplo 49), etapa vi) MS: APCI- [M-H] 356

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d6: δ 7,28-7,23 (1H, m), 7,18 (1H, dd), 7,03-6,87 (3H, m), 6,47 (1H, dd), 4,71 (2H, s), 2,80 (2H, q), 2,40 (3H, d), 2,35 (3H, s), 1,29 (3H, t)

#### **Ejemplo 48**

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

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

MS: APCI- [M-H] 370

15 <sup>1</sup>H RMN DMSO-d6: δ 7,29 - 7,25 (2H, m), 7,03 (1H, td), 6,95 - 6,88 (2H, m), 6,47 (1H, dd), 4,78 (2H, s), 3,44 (1H, quintete), 2,40 (3H, d), 2,35 (3H, s), 1,30 (6H, d).

#### **Ejemplo 49**

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

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

20 MS: APCI- [M-H] 396

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d6: δ 7,70 (1H, d), 7,38 (1H, t), 7,27 - 7,23 (2H, m), 6,91 (1H, t), 6,76 (1H, d), 4,57 (2H, s), 2,38 (3H, d) y 2,35 (3H, s).

#### **Ejemplo 50**

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

##### **i) 2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-3-(metiltio)- 1H-indol**

El compuesto del título se obtuvo mediante el método del ejemplo 43 etapa i) usando 4-metil-3-(metilsulfonil)-bencenammina.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d6: δ 11,94 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,01 (1H, d), 3,51 (3H, s), 2,69 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,19 (3H, d)

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

30 Una disolución del producto de la parte a) (1,00 g) y ácido tiosalicílico (1,15 g) en ácido trifluoroacético (20 ml) se agitó a 60°C durante 2 horas y después se concentró a vacío. El residuo se recogió en cloruro de metileno, se lavó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N seguida de agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,47 g).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d6: δ 11,36 (1H, s), 7,46 (1H, d), 6,99 (1H, d), 6,64 (1H, d), 3,33 (3H, s), 3,10 (3H, s), 2,66 (3H, s)

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

Una disolución agitada del producto de la etapa b) (200 mg) y iodo (210 mg) en DMF (2 ml) se trató con 2-tiazolil, 4-fenil- (300 mg) y se agitó durante 1 hora. La disolución se trató con hidruro de sodio al 60% (4,0 equivalentes molares) y se agitó toda la noche. Se añadió bromoacetato de metilo (0,30 g) seguido de, después de 30 min de agitación, agua (2ml), tetrahidrofurano (2 ml) e hidróxido de litio (0,20 g). Después de agitar otros 30 minutos, la mezcla de reacción se acidificó (HCl 2M, 5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 10ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (3x10 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (172 mg).

MS: APCI- [M-H] 471

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,94- .69 (4H, m), 7,49-7,24 (3H, m), 7,19 (1H, d), 5,05 (2H, s), 3,57 (3H, s), 3,34 (3H, s), 2,80 (3H, s).

### **Ejemplo 51**

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

El compuesto del título se obtuvo por el procedimiento del ejemplo 50 etapa iii) usando el producto de la etapa ii) (200 mg) y 3-clorobenotiol (0,3 g).

El compuesto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (40 mg).

MS: APCI- [M-H] 422

10 <sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,83 - 7,69 (1H, m), 7,26 - 6,97 (3H, m), 6,88 - 6,73 (2H, m), 5,01 (2H, d), 3,57 (3H, s), 3,32 (3H, s), 2,69 (3H, s)

### **Ejemplo 52**

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

El compuesto del título (55 mg) se preparó por el método del ejemplo 57 etapa iii) usando el producto de la etapa ii) (200 mg) y 2-clorobenotiol (0,3 g).

MS: APCI- [M-H] 422

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,76 (1H, d), 7,39 (1H, m), 7,21 - 6,95 (3H, m), 6,34 (1H, m), 4,93 (2H, s), 3,64 (3H, s), 3,29 (3H, s), 2,69 (3H, s)

### **Ejemplo 53**

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

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

A una disolución del producto de la parte 27 (i) (2 g) en etanol (20 ml) se añadió una disolución 12,5M de hidróxido de sodio (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 días. Después de enfriar la mezcla, se vertió en agua y el pH se ajustó a 2 usando HCl concentrado (ac). El sólido que precipitó se aisló por filtración y después se recristalizó a partir de metanol en ebullición para proporcionar el compuesto del subtítulo (2g)

25 <sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 12,51 (1H, s), 12,05 (1H, s), 7,96 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 7,27 (2H, dd), 6,97 (2H, dd), 2,47 (3H, s)

##### **(ii) éster metílico del ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-5-carboxílico**

A una disolución/suspensión del producto de la parte (i) (1 g) en metanol (50 ml) se añadió cloruro de trimetilsililo (12,6 ml). Después de agitar a temperatura ambiente toda la noche la mezcla se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo con rendimiento cuantitativo.

30 <sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 12,12 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 7,27 (2H, dt), 6,97 (2H, dt), 3,80 (3H, s), 2,47 (3H, s)

##### **(iii) éster 1,1-dimeteílico del ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-metoxicarbonil)-2-metil-1H-indol-1-acético**

El compuesto del sub-título se preparó mediante el método del ejemplo 11 parte (ii) usando el producto de la parte (ii) y bromoacetato de t-butilo. El producto se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 14%/hexano como eluyente).

35 <sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,01 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 7,28 (2H, m), 6,97 (2H, dt), 5,20 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,44 (3H, s), 1,42 (9H, s)

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

El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 22 parte (iii) usando el producto de la parte (iii).

$^1\text{H}$  RMN DMSO- $d_6$ :  $\delta$  13,28 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,68 (1H, d), 7,28 (2H, d), 6,98 (2H, d), 5,20 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,45 (3H, s).

MS: APCI- [M-H] 388

p.f. 221-223°C

## 5 **Ejemplo 54**

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

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

10 Una suspensión del producto del ejemplo 53 (0,5 g) en hidróxido de sodio 1M (ac) (3 ml) se calentó en un tubo sellado a 100°C usando un microondas durante 10 minutos. La mezcla se vertió en agua y el pH se ajustó a 2 usando HCl(ac) 2M. El sólido que precipitó se aisló por filtración, se secó toda la noche a vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título (0,1 g).

$^1\text{H}$  RMN DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,99 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 7,28 (2H, dd), 6,99 (2H, dt), 5,19 (2H, s), 2,45 (3H, s)

MS: APCI- [M-H] 374

P. f. desc. >302°C

## 15 **Ejemplo 55**

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

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

20 A una disolución agitada de 3-nitroanilina (8g) en THF (700 ml) enfriada a -78°C se añadió hipoclorito de t-butilo (6,3 g) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se dejó calentarse a -65°C en 20 minutos antes de que se añadiera 1-[4-clorofenil]tio-2-propanona (11,6 g) como una disolución en tetrahidrofurano (20 ml). Después de 2 horas se añadió trietilamina (8,1 ml), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió HCl (ac) 2 M a la mezcla de reacción, antes de concentrar a vacío. Se suspendió el residuo en metanol, y el sólido que precipitó se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del subtítulo (5,8 g).

$^1\text{H}$  RMN DMSO- $d_6$ :  $\delta$  12,55 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,31-7,22 (m, 3H), 6,91 (dd, 2H), 2,47 (s, 3H)

#### **ii) éster etílico del ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-nitro-1H-indol-acético**

30 A una suspensión agitada de hidruro sódico, dispersión al 60% en aceite mineral (0,85 g) in THF (100 ml), se añadió el producto de la parte (i) (5,6 g) como disolución en THF (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió bromoacetato de etilo (2,3 ml), gota a gota durante 10 minutos. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. La recristalización en etanol en ebullición proporcionó el compuesto del subtítulo (5 g).

$^1\text{H}$  RMN DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,97 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,26 (dt, 2H), 6,92 (dt, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,19 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,22 (t, 3H).

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

35 A una disolución del producto de la parte (ii) (0,1 g) en THF (5 ml) se añadió una disolución de NaOH (ac) 1 M (0,25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió/suspendió en agua. El pH se ajustó a 2 usando HCl (ac) diluido y el sólido que precipitó se aisló por filtración y se secó bajo el vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (0,07 g).

$^1\text{H}$  RMN DMSO- $d_6$ :  $\delta$  13,37 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,25 (dt, 2H), 6,92 (dt, 2H), 5,28 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

40 MS: APCI- [M-H] 375

p.f. desc.>198°C

**Ejemplo 56****ácido 4-amino-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético****i) éster etílico del ácido 4-amino-3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-1H-indol-1-acético**

5 Una suspensión del producto del ejemplo 55 parte (ii) (2,25 g) en etanol (170 ml) se agitó en presencia de 5%Pt/C (0,5 g) bajo una presión de 2 bares de H<sub>2</sub>. Después de agitar durante la noche, el catalizador se retiró por filtración, y las aguas de filtrado se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (EtOAc al 14%/hexano como fase móvil) proporcionó el compuesto del sub-título (1,4 g).

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 7,30 (dd, 2H), 7,00 (dt, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,23 (dd, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,21 (t, 3H). También se aisló el éster de etilo del ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilamino)-2-metil-1H-indol-1-acético como un producto de la reacción (0,33 g).

<sup>1</sup>HNMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,32 (dd, 2H), 7,01 (dd, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,70 (t, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,05 (dt, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,21 (t, 3H), 1,02 (t, 3H).

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

El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 1 parte (iii) (0,03 g).

15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7,29 (dt, 2H), 7,01 (dt, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,30 (d,1H), 4,99 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

MS: APCI- [M-H] 345

p.f. desc.>235°C

**Ejemplo 57****ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilamino)-2-metil-1H-indol-1-acético**

20 El compuesto del subtítulo se preparó usando el método del ejemplo 55 parte (ii) usando el subproducto del ejemplo 2 parte (i). Purificación por HPLC preparativa de fase inversa. <sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,29 (dt, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,04 (dt, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,01 (t, 3H).

MS: APCI+ [M+H] 375,

**Ejemplo 58****ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-iodo-2-metil-1H-indol-1-acético****(i) 3-[(4-clorofenil)tio]-4-iodo-2-metil-1H-indol**

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 27 parte (i) usando 3-iodoanilina. El producto se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 14%/hexano como eluyente).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 11,99 (1H, s), 7,50 (1H, dd), 7,44 (1H, dd), 7,26 (2H, m), 6,92 - 6,84 (3H, m), 2,43 (3H, s)

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

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

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,52 (2H, d), 7,25 (2H, dt), 6,93 - 6,86 (3H, m), 4,86 (2H, s), 2,40 (3H,s)

MS: APCI- [M-H] 456

**Ejemplo 59****ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-fenil-1H-indol-1-acético****i) éster 1,1-dimetiletilico del ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-fenil-1H-indol-1-acético**

5 A una disolución del producto del ejemplo 22 parte (ii) (0,5 g) en etanol (0,8 ml) y tolueno (3 ml) se añadió una disolución acuosa de carbonato de sodio 2M en agua (1,4 ml), ácido fenilbórico (0,131 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,2 g). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido para dar el compuesto del sub-título (0,4 g). Esto se usó en la etapa (ii) sin caracterización adicional.

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

10 A una disolución del producto de la parte (i) (0,4 g) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml), la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió/suspendió en agua. El pH se ajustó a 2 usando HCl (ac) diluido 2M, y el sólido que precipitó se aisló mediante filtración. Este se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/NH<sub>3</sub>(ac) como eluyente) para proporcionar un sólido. El sólido se suspendió en agua y el pH se ajustó a 2 usando HCl(ac) 2M, el sólido se aisló por filtración, se trituró con hexano y se secó toda la noche a 40 °C a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,15 g).

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,55 (d, 1H), 7,26 - 7,07 (m, 8H), 6,87 (d, 1H), 6,56 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

MS: APCI+[M+H] 408

**Datos farmacológicos****Ensayo de enlace al ligando**

20 Se compró [<sup>3</sup>H]PGD<sub>2</sub> de Perkin Elmer Life Sciences con una actividad específica de 100-210 Ci/mmol. Todos los demás compuestos químicos eran de pureza analítica.

25 Las células HEK que expresan rhCRTh2 / Gα16 se mantuvieron de modo habitual en DMEM que contenía suero bovino fetal al 10% (HyClone), geneticina 1 mg/ml, L-glutamina 2 mM y aminoácidos no esenciales al 1%. Para la preparación de membranas, las células HEK transfectadas adherentes se cultivaron hasta la confluencia en fábricas de cultivo de tejido de dos capas (Fisher, n° de catálogo TKT-170-070E). Se indujeron máximos niveles de expresión del receptor por adición de butirato de sodio 500 mM durante las últimas 18 horas de cultivo. Las células adherentes se lavaron una vez con disolución salina tamponada con fosfato (PBS, 50 ml por fábrica celular), y se separaron por adición de 50 ml por fábrica celular de tampón de homogeneización de membranas enfriado con hielo [HEPES 20 mM (pH 7,4), ditiotreitól 0,1 mM, EDTA 1 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,1 mM, y bacitracina 100 µg/ml]. Las células se sedimentaron por centrifugación a 220 x g durante 10 minutos a 4 °C, se volvieron a poner en suspensión en la mitad el volumen original de tampón de homogeneización de membranas fresco y se destruyeron usando un homogeneizador Polytron en rupturas de 2 x 20 segundos manteniendo siempre el tubo en hielo. Las células sin romper se eliminaron mediante centrifugación a 220 x g durante 10 minutos a 4 °C y la fracción de las membranas se sedimentó mediante centrifugación a 90000 x g durante 30 minutos a 4 °C. El sedimento final se volvió a poner en suspensión en 4 ml de tampón de homogeneización de membranas por fábrica de células usada y se determinó el contenido de proteínas. Las membranas se almacenaron a -80 °C en partes alícuotas adecuadas.

40 Todos los ensayos se llevaron a cabo en placas NBS de 96 pocillos, blancas, de fondo transparente Corning (Fisher). Antes del ensayo, las membranas de células HEK que contenían CRTh2 se revistieron sobre esferas SPA PVT WGA (Amersham). Para revestir las membranas se incubaron con esferas, de forma típica a 25 µg de proteína de membrana por mg de esferas, a 4 °C con agitación constante durante la noche (las concentraciones óptimas de revestimiento se determinaron para cada lote de membranas). Las esferas se sedimentaron mediante centrifugación (800 x g durante 7 minutos a 4 °C), se lavaron una vez con tampón de ensayo (HEPES 50 mM pH 7,4, que contiene cloruro de magnesio 5 mM) y finalmente se vuelven a poner en suspensión en tampón de ensayo a una concentración de esferas de 10 mg/ml.

45 Cada ensayo contenía 20 µl de [<sup>3</sup>H]PGD<sub>2</sub> 6,25 nM, 20 µl de esferas de SPA saturadas con membranas, ambas en tampón de ensayo, y 10 µl de disolución del compuesto o 13,14-dihidro-15-cetoprostaglandina D<sub>2</sub> (DK-PGD<sub>2</sub>, para la determinación de la unión no específica, Cayman Chemical Company). Los compuestos y la DK-PGD<sub>2</sub> se disolvieron en DMSO y se diluyeron en el mismo disolvente hasta 100 veces la concentración final necesitada. Se añadió tampón de ensayo para proporcionar una concentración final de DMSO al 10% (los compuestos estaban ahora a 10 veces la concentración final necesaria), y ésta fue la disolución añadida a la placa de ensayo. La placa de ensayo se incubó a

temperatura ambiente durante 2 horas, y el recuento se llevó a cabo en un contador de centelleo líquido Wallac Microbeta (1 minuto por pocillo).

Los compuestos de fórmula (I) tienen un valor de  $CI_{50}$  inferior a ( $<$ )  $10 \mu\text{M}$ .

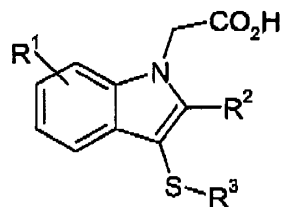
Específicamente, el ejemplo 23 tiene un  $pIC_{50} = 6,05$ , el ejemplo 50 tiene un  $pIC_{50} = 7,2$  y el ejemplo 29 tiene un  $pIC_{50} = 8,35$ .

5



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



(I)

en la que

- 5 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, CN, nitro, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, OH, OR<sup>4</sup>, S(O)<sub>x</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, arilo (opcionalmente sustituido con cloro o flúor), alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>, estando los últimos tres grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR<sup>8</sup> y NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, S(O)<sub>x</sub>R<sup>7</sup> donde x es 0, 1 o 2;
- 10 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, CN, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup> o alquilo C<sub>1-7</sub>, estando el último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre átomos de halógeno, OR<sup>8</sup> y NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, S(O)<sub>x</sub>R<sup>7</sup>, donde x es 0, 1 ó 2;
- 15 R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, CN, nitro, OH, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, SR<sup>4</sup>, SOR<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NHCOR<sup>4</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NHCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, estando los últimos tres grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre átomos de halógeno, CN, OR<sup>8</sup> y NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, S(O)<sub>x</sub>R<sup>7</sup>, donde x = 0, 1 ó 2;
- 20 R<sup>4</sup> representa arilo, heteroarilo, o alquilo C<sub>1-6</sub>, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre átomos de halógeno, arilo, heteroarilo, OR<sup>10</sup>, OH, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, S(O)<sub>x</sub>R<sup>13</sup> (donde x = 0, 1 ó 2), CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>14</sup>COR<sup>15</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, CN, nitro;
- 25 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o un arilo, o un heteroarilo, los últimos tres de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre átomos de halógeno, arilo, OR<sup>8</sup> y NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>14</sup>COR<sup>15</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>; CN, nitro o
- 30 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados entre O, S(O)<sub>x</sub>, donde x = 0, 1 ó 2, NR<sup>16</sup> y el propio anillo opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-3</sub>;
- R<sup>7</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno;
- R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, C(O)R<sup>9</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (opcionalmente sustituido por átomos de halógeno o arilo) un grupo arilo o heteroarilo (opcionalmente sustituido por halógeno);
- cada uno de R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, representan independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo o heteroarilo; y
- 35 R<sup>16</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COY-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde Y es O ó NR<sup>7</sup>;
- cada uno de R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, representa independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo o heteroarilo (todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno); y
- R<sup>16</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COY-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde Y es O ó NR<sup>7</sup>;

con la condición que cuando R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es metilo entonces R<sup>3</sup> no es 2-nitrofenilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> es arilo, hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, nitrilo, nitro, bromo, iodo, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>Et, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N-alquil<sub>2</sub>,

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 en el que R<sup>2</sup> es alquiloC<sub>1-6</sub>.

5 4. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R<sup>3</sup> es quinolilo, fenilo o tiazol sustituido con uno o más grupos flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, SO<sub>2</sub>Me, trifluorometilo o arilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

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

ácido 3-[(2-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

10 ácido 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

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

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

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

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

15 ácido 3-[(2,5-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 3-[(4-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

ácido 3-[(4-cloro-2-metilfenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;

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

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

20 ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-4-(etilsuloni)-7-metoxi-2-metil-1*H*-indol-1-acético;

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

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

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

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

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

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

ácido 2-metil-3-[(4-metilfenil)tio]-6-(metilsulfoni)-1*H*-indol-1-acético;

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

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

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

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

- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-5-fenil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-ciano-2-metil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-cianofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético,
- ácido 3-[(3-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- 5 ácido 3-[(4-metoxifenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético,
- ácido 3-[(3-etilfenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 2,5-dimetil-3-[(2-metilfenil)tio]-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético,
- ácido 3-[(2-fluorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético,
- 10 ácido 3-[(2,6-diclorofenil)tio]-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-(1*H*-imidazol-2-iltio)-2,5-dimetil-1*H*-indol-1-acético,
- ácido 2,5-dimetil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio]-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 2,5-dimetil-3-[(4-metil-2-oxazolil)tio]-1*H*-indol-1-acético;
- 15 ácido 2,5-dimetil-3-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)tio]-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 2,5-dimetil-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]tio]-1*H*-indol-1-acético,
- ácido 2,5-dimetil-3-(8-quinoliniltio)-1*H*-indol-1-acético,
- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-cianofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- 20 ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-5-fluoro-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 5-fluoro-3-[(2-metoxifenil)tio]-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 5-fluoro-3-[(2-etilfenil)tio]-2,4-dimetil-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[[2-(1-metiletil)fenil]tio]-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 5-fluoro-2,4-dimetil-3-[[2-(trifluorometilo)fenil]tio]-1*H*-indol-1-acético;
- 25 ácido 2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-3-[(4-fenil-2-tiazolil)tio]-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(3-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(2-clorofenil)tio]-2,5-dimetil-4-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-acético;
- ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-5-(metoxicarbonil)-2-metil-1*H*-indol-1-acético;

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

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

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

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

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

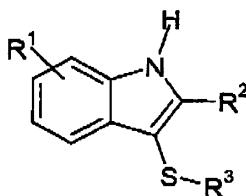
ácido 3-[(4-clorofenil)tio]-2-metil-4-fenil-1*H*-indol-1-acético;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 **6.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en asociación con un diluyente, vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

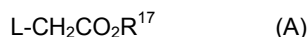
**7.** Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en terapia.

**8.** Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

15 en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, con un compuesto de fórmula (A):



donde R<sup>17</sup> es un grupo formador de éster y L es un grupo saliente en presencia de una base, y opcionalmente a continuación en la presente memoria en cualquier orden:

- 20
- retirar cualquier grupo protector
  - hidrolizar el grupo éster R<sup>17</sup> al ácido correspondiente formando una sal farmacéuticamente aceptable.