

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 340**

51 Int. Cl.:

C07D 209/04 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10193389 .3**

96 Fecha de presentación: **12.12.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2327693**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2011**

54 Título: **Indoles y su uso terapéutico**

30 Prioridad:
14.12.2007 GB 0724429
03.04.2008 GB 0806083
14.08.2008 GB 0814910

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.08.2012

73 Titular/es:
Pulmagen Therapeutics (Asthma) Limited
Fulmer Hall Windmill Road
Fulmer Slough SL3 6HD, GB

72 Inventor/es:
Hynd, George;
Montana, John Gary;
Finch, Harry;
Arienzo, Rosa;
Avitabile-Woo, Barbara y
Domostoj, Mathias

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 386 340 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

Indoles y su uso terapéutico.

Esta invención se refiere a una clase de compuestos de indol, que son ligandos del receptor CRTH2 (molécula quimioatrayente homóloga al receptor expresada en linfocitos T auxiliares de tipo 2), y a su uso en el tratamiento de enfermedades sensibles a la modulación de la actividad del receptor CRTH2, principalmente enfermedades que tiene un significativo componente inflamatorio. La invención también se refiere a nuevos miembros de esa clase de ligandos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la invención

Se sabe que los mastocitos desempeñan un importante papel en las respuestas alérgicas e inmunitarias mediante la liberación de varios mediadores, tales como histamina, leucotrienos, citoquinas, prostaglandina D₂, etc. (Boyce; *Allergy Asthma Proc.*, 2004, 25, 27-30). La prostaglandina D₂ (PGD₂) es el principal metabolito producido por la acción de la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico por los mastocitos en respuesta al enfrentamiento con alérgenos (Lewis et al; *J. Immunol.*, 1982, 129, 1627-1631). Se ha demostrado que la producción de PGD₂ está aumentada en pacientes con mastocitosis sistémica (Roberts; *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 1400-1404), rinitis alérgica (Naclerio et al; *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983, 128, 597-602; Brown et al; *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1987, 113, 179-183; Lebel et al; *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82, 869-877), asma bronquial (Murray et al; *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 800-804; Liu et al; *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 126-132; Wenzel et al; *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 540-584), y urticaria (Heavey et al; *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 458-461). La PGD₂ media sus efectos a través de dos receptores, el receptor de PGD₂ (o DP) (Boie et al; *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 18910-18916) y la molécula quimioatrayente homóloga al receptor expresada en Th2 (o CRTH2) (Nagata et al; *J. Immunol.*, 1999, 162, 1278-1289; Powell; *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2003, 69, 179-185). Por tanto, se ha postulado que los agentes que antagonizan los efectos de la PGD₂ en sus receptores pueden tener efectos beneficiosos en varios tipos de enfermedad.

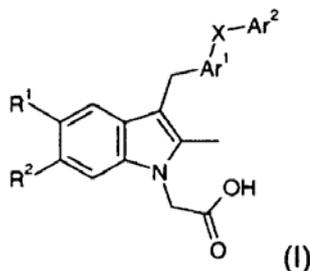
Se ha demostrado que el receptor CRTH2 se expresa en tipos de células asociados con la inflamación alérgica, tales como basófilos, eosinófilos y células auxiliares inmunitarias de tipo Th2 (Hirai et al; *J. Exp. Med.*, 2001, 193, 255-261). Se ha demostrado que el receptor CRTH2 media en la migración celular mediada por PGD₂ en estos tipos de células (Hirai et al; *J. Exp. Med.*, 2001, 193, 255-261), y también que desempeña un papel principal en el reclutamiento celular de neutrófilos y eosinófilos en un modelo de dermatitis por contacto (Takeshita et al; *Int. Immunol.*, 2004, 16, 947-959). Se ha demostrado que el ramatroban {ácido (3R)-3-[(4-fluorofenil)sulfonilamino]-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-propanoico}, un antagonista dual de los receptores CRTH2 y tromboxano A₂, atenúa estas respuestas (Sugimoto et al; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 305, 347-352; Takeshita et al; *op. cit.*). El potencial de la PGD₂ tanto para potenciar la inflamación alérgica como inducir una respuesta inflamatoria se ha demostrado en ratones y ratas. Los ratones transgénicos que sobre-expresan PDG₂ sintasa exhiben una eosinofilia pulmonar potenciada y mayores niveles de citoquinas de Th2 en respuesta al enfrentamiento con alérgenos (Fujitani et al, *J. Immunol.*, 2002, 168, 443-449). Además, los agonistas de CRTH2 administrados de manera exógena potencian la respuesta alérgica en ratones sensibilizados (Spik et al; *J. Immunol.*, 2005, 174, 3703-3708). En ratas, los agonistas de CRTH2 aplicados de manera exógena causan una eosinofilia pulmonar, pero un agonista de DP (BW 245C) o un agonista de TP (I-BOP) no mostraron efecto (Shirashi et al; *J. Pharmacol. Exp Ther.*, 2005, 312, 954-960). Estas observaciones sugieren que los antagonistas de CRTH2 pueden tener propiedades valiosas para el tratamiento de enfermedades mediadas por la PGD₂.

Además del ramatroban, se han descrito varios otros antagonistas de CRTH2. los ejemplos incluyen: ácidos indolacéticos (documentos WO2008/012511; WO2007/065684; WO2007/045867; WO2006/034419; WO2005/094816; WO2005/044260; WO2005/040114; WO2005/040112; GB2407318; WO2005/019171; WO2004/106302; WO2004/078719; WO2004/007451; WO2003/101981; WO2003/101961; WO2003/097598; WO2003/097042; WO2003/066047; WO2003/066046; WO2003/022813), ácidos indolizina-acéticos (documentos WO2008/113965; WO2008/074966; WO2007/031747; WO2006/136859), ácidos pirrol-acéticos (documentos WO2007/144127; WO2006/063763), quinolininas (documentos WO2008/122784; WO2008/119917; WO2007/036743), tetrahidroquinolininas (documentos WO2006/091674; US2005/256158; WO2005/100321; WO2005/007094; WO2004/035543; WO2004/032848; EP1435356; EP1413306), ácidos fenoxiacéticos (documentos WO2007/062678; WO2007/062773; WO2006/125596; WO2006/125593; WO2006/056752; WO2005/115382; WO2005/105727; WO2005/018529; WO2004/089885; WO2004/089884) y ácidos fenilacéticos (documento WO2004/ 058164).

La solicitud de patente internacional WO2006/095183 describe compuestos útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios, incluyendo el asma, por medio de la modulación de la actividad del receptor CRTH2. Un compuesto descrito es el ácido {5-fluoro-2-metil-3-[1-(fenilsulfonil)pirrol-2-ilmetil]indol-1-il}acético.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los nuevos compuestos son de la fórmula I



en donde X es $-\text{SO}_2-$ o $^*-\text{SO}_2\text{NR}^3$ - en donde el enlace marcado con un asterisco está unido a Ar^1 ;

R^1 es hidrógeno, fluoro, cloro, CN o CF_3 ;

R^2 es hidrógeno, fluoro o cloro;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_7 ;

Ar^1 es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en donde los grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, CN, cicloalquilo C_3-C_7 , $-\text{O}(\text{alquilo}\text{C}_1-\text{C}_4)$ o alquilo C_1-C_6 , estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de fluoro;

Ar^2 es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado de pirrolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en donde los grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, CN, cicloalquilo C_3-C_7 , $-\text{O}(\text{alquilo}\text{C}_1-\text{C}_4)$ o alquilo C_1-C_6 , estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de fluoro.

Los compuestos (I) a los que se refiere esta invención son antagonistas del receptor CRTH2, pero también pueden tener efectos beneficiosos en otros receptores prostanoides, tales como el receptor de la PGD_2 o el receptor A_2 de tromboxano.

Los compuestos de fórmula (I) anteriores se pueden preparar o recuperar en forma de sales, y en algunos casos como sus N-óxidos, hidratos y solvatos. Cualquier referencia en la presente memoria, incluyendo las reivindicaciones, a "compuestos de la invención", "compuestos a los que se refiere la invención" o "compuestos de fórmula (I)" y similares, incluye referencia a sales, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, hidratos y solvatos de dichos compuestos.

La invención incluye también (i) el uso de un compuesto al que se refiere la invención en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados sensibles a la modulación de la actividad del receptor CRTH2, y (ii) un método de tratamiento de estados sensibles a la modulación de la actividad del receptor CRTH2, que comprende administrar a un paciente que sufre dicha enfermedad una cantidad eficaz de uno de los compuestos a los que se refiere la invención.

Los ejemplos de estados sensibles a la modulación de la actividad del receptor CRTH2 incluyen asma, rinitis, síndrome alérgico de las vías respiratorias, rinobronquitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), poliposis nasal, sarcoidosis, pulmón del granjero, pulmón fibroide, fibrosis quística, tos crónica, conjuntivitis, dermatitis atópica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, complejo de demencia asociado al SIDA, enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, síndrome de Guillain-Barre, polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica, neuropatía motora multifocal, plexopatía, esclerosis múltiple, encefalomiелitis, panencefalitis, degeneración cerebelar y encefalomiелitis, trauma del SNC, migraña, ictus, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Behçet, bursitis, síndrome del túnel carpiano, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, dermatomiositis, síndrome de Ehlers-Danlos (EDS), fibromialgia, dolor miofascial, osteoartritis (OA), osteonecrosis, artritis psoriática, síndrome de Reiter (artritis reactiva), sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjogren, enfermedad de los tejidos blandos, enfermedad de Still, tendinitis, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, miositis (polimiositis-dermatomiositis), gota, aterosclerosis, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico (LES), diabetes de tipo I, síndrome nefrítico, glomerulonefritis, insuficiencia renal aguda y crónica, fascitis eosinofílica, síndrome hiper IgE, sepsis, choque séptico, lesión por reperfusión isquémica en el corazón, rechazo a los aloinjertos después de trasplantes, y enfermedad del injerto frente al hospedante.

Sin embargo, los compuestos a los que se refiere la invención son principalmente valiosos para el tratamiento del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, síndrome alérgico de las vías respiratorias o rinobronquitis alérgica. La psoriasis, dermatitis atópica y no atópica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y enfermedad del intestino irritable son otras afecciones específicas en las que los presentes compuestos pueden tener utilidad particular.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto al que se refiere la invención, en mezcla con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Terminología

Como se usa en la presente memoria, la expresión "alquilo(C_a-C_b)" en donde a y b son números enteros se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono. Por tanto, cuando a es 1 y b es 6, por ejemplo, la expresión incluye metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

Como se usa en la presente memoria "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico saturado monocíclico que tiene 3-8 átomos de carbono e incluye por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se emplea en la presente memoria, el término "sal" incluye sales de adición de base, adición de ácido y cuaternarias. Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxidos de sodio y de potasio; hidróxidos de metales alcalino-térreos, por ejemplo hidróxidos de calcio, de bario y de magnesio; con bases orgánicas, por ejemplo *N*-metil-D-glucamina, colina-tris(hidroximetil)aminometano, L-arginina, L-lisina, *N*-etilpiperidina, dibencilamina y similares. Sales específicas con bases incluyen las sales de piperazina, etanolamina, benzatina, calcio, diolamina, meglumina, olamina, potasio, procaína, sodio, trometamina y zinc. Los compuestos de la invención que son básicos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con ácidos inorgánicos, por ejemplo con ácidos halohídricos, tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, glutámico, láctico y mandélico, y similares. Cuando un compuesto contiene un grupo amonio cuaternario, los contraiones aceptables pueden ser, por ejemplo, cloruros, bromuros, sulfatos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos (tosilatos), napadisilatos (naftaleno-1,5-disulfonatos o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonatos), edisilatos (etano-1,2-disulfonatos o etano-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonatos), isetionatos (2-hidroxietilsulfonatos), fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, maleatos, malatos, fumaratos, succinatos, xinafoatos, *p*-acetamidobenzoatos y similares; en donde el número de especies de amonio cuaternario equilibra la sal farmacéuticamente aceptable de tal modo que el compuesto no tiene carga neta.

Se describen sales en "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

El término "solvato" se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Los compuestos a los que se refiere la invención pueden existir en una o más formas estereoisómeras, debido a la presencia de átomos de carbono asimétricos o restricciones rotacionales, y en tales casos pueden existir como números de estereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral o como atropisómeros con estereoquímica R o S en cada eje quiral. La invención incluye todos dichos enantiómeros y diastereoisómeros y sus mezclas.

El uso de profármacos, tales como ésteres, de los compuestos a los que se refiere la invención es también parte de la invención. "Profármaco" significa un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un éster profármaco de un compuesto de fórmula (I) puede ser convertible por hidrólisis *in vivo* en la molécula precursora. Los ésteres adecuados de los compuestos de fórmula (I) son por ejemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-β-hidroxi-naftoatos, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluolil-tartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos. Ejemplos de ésteres profármacos son los descritos por F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379. Como se usan en la presente memoria las referencias a los compuestos de fórmula (I) significan que también incluyen las formas profármaco.

Aspectos estructurales de los compuestos a los que se refiere la invención

Cumpliendo la condición de la definición anterior de compuestos a los que se refiere la invención:

R¹ es hidrógeno, fluoro, cloro, CN o CF₃ y R² es hidrógeno, fluoro o cloro. En un subconjunto particular de compuestos de la invención R¹ es fluoro y R² es hidrógeno. En otro subconjunto de compuestos de la invención R¹ es cloro y R² es hidrógeno. Están permitidas todas las combinaciones posibles de los sustituyentes R¹ y R².

Ar¹ es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado de furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunos casos, Ar¹ es tienilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, isotiazolilo o tiazolilo.

Ar² es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros. Ejemplos de tales incluyen fenilo, pirrolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo. En algunos casos Ar² es piridinilo, tienilo o pirimidinilo.

En una subclase particular de compuestos de la invención, X es $^*-\text{SO}_2\text{NR}^3-$ en donde el enlace marcado con un asterisco está unido a Ar^1 .

Ar^1 y Ar^2 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, CN, cicloalquilo C_3-C_7 , tal como ciclopropilo, O(alquilo C_1-C_4), tal como metoxi, alquilo C_1-C_6 tal como metilo o estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de fluoro, como en el caso de trifluorometoxi o trifluorometilo. Los sustituyentes corrientemente preferidos son cloro, fluoro, CN y metilo.

El radical Ar^2SO_2- o $\text{Ar}^2\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2-$ puede estar en la posición meta o para del anillo Ar^1 con respecto al punto de unión de Ar^1 al resto de la molécula.

Sin embargo, usualmente se prefiere que los radicales Ar^2SO_2- o $\text{Ar}^2\text{SO}_2\text{NR}^3-$ estén en la posición orto- del anillo Ar^1 con respecto al punto de unión de Ar^1 al resto de la molécula.

Compuestos específicos de la invención incluyen los de los Ejemplos que se acompañan.

Composiciones

Como se mencionó anteriormente, los compuestos a los que se refiere la invención son antagonistas del receptor CRTH2, y son útiles en el tratamiento de enfermedades que se benefician de tal modulación. Los ejemplos de tales enfermedades se mencionan anteriormente e incluyen asma, rinitis, síndrome alérgico de las vías respiratorias, bronquitis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a tratamiento. Los niveles óptimos de dosis y la frecuencia de dosificación serán determinados mediante ensayos clínicos, como se requiere en la técnica farmacéutica. En general, el intervalo de dosis diarias estará dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, a menudo 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, por ejemplo 0,1 a 10 mg por kg, en dosis únicas o divididas. Por otra parte, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos.

Los compuestos a los que se refiere la invención se pueden preparar para la administración por cualquier ruta consistente con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones administrables por vía oral pueden estar en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, preparaciones líquidas o en gel, tales como soluciones o suspensiones estériles orales, tópicas o parenterales. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en una forma de presentación en dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricante para comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata, o agentes humectantes aceptables, tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden ser revestidos según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina o grasas hidrogenadas comestibles; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo *p*-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Para la aplicación tópica en la piel, el fármaco puede estar constituido en una crema, loción o pomada. Las formulaciones de cremas o pomadas que se pueden usar para el fármaco son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo las descritas en libros de texto estándar de farmacia, tales como la British Pharmacopoeia.

El fármaco también se puede formular para inhalación, por ejemplo como un pulverizador nasal, o polvo seco o inhaladores en aerosol. Para la administración por inhalación, el compuesto activo está preferiblemente en la forma de micropartículas. Estas se pueden preparar mediante diversas técnicas, que incluyen secado por pulverización, secado por congelación (liofilización) y micronización. La generación del aerosol se puede llevar a cabo usando, por ejemplo, atomizadores de chorro impulsados por presión o atomizadores ultrasónicos, usando preferiblemente aerosoles dosificados impulsados por propulsores o la administración exenta de propulsores de compuestos activos micronizados desde, por ejemplo, cápsulas de inhalación u otros sistemas de administración "de polvo seco".

El ingrediente activo también puede ser administrado por vía parenteral en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y concentración usados, el fármaco puede ser bien suspendido o bien disuelto en el vehículo. Ventajosamente, se pueden disolver en el vehículo adyuvantes, tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tampones.

Se pueden combinar otros compuestos con los compuestos a los que se refiere la invención para la prevención y el

tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandinas. Por tanto, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para prevenir y tratar enfermedades mediadas por la PGD₂, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos adecuados para una terapia de combinación con compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a: (1) corticosteroides, tales como fluticasona, ciclesonida o budesonida; (2) agonistas del adrenorreceptor β₂, tales como salmeterol, indacaterol o formoterol; (3) moduladores de leucotrienos, por ejemplo antagonistas de leucotrienos tales como montelukast, zafirlucast o pranlukast, o inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, tales como Zileuton o BAY-1005; (4) agentes anticolinérgicos, por ejemplo antagonistas del receptor muscarínico 3 (M3), tales como bromuro de tiotropio; (5) inhibidores de la fosfodiesterasa-IV (PDE-IV), tales como roflumilast o cilomilast; (6) antihistaminas, por ejemplo antagonistas selectivos del receptor 1 de histamina (H1), tales como fexofenadina, cetirizina, loratidina o astemizol; (7) agentes antitusivos, tales como codeína o dexamorfano; (8) inhibidores de COX-1 / COX-2 no selectivos, tales como ibuprofeno o ketoprofeno; (9) inhibidores de COX-2, tales como celecoxib y rofecoxib; (10) antagonistas de VLA-4, tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO97/03094 y WO97/02289; (11) inhibidores de TACE e inhibidores de TNF-α, por ejemplo anticuerpos monoclonales anti-TNF, tales como remicade y CDP-870 y moléculas de inmunoglobulina receptoras del TNF, tales como Enbrel; (12) inhibidores de metaloproteasas matriciales, por ejemplo la MMP12; (13) inhibidores de la elastasa de neutrófilos humanos, tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO2005/026124, WO2003/053930 y WO06/082412; (14) agonistas de A2a tales como los descritos en las patentes europeas EP1052264 y EP1241176; (15) antagonistas de A2b tales como los descritos en la solicitud de patente internacional WO2002/42298; (16) moduladores de la función de receptores de quimioquina, por ejemplo antagonistas de CCR3 y CCR8; (17) compuestos que modulan la acción de otros receptores prostanoides, por ejemplo un antagonista de tromboxano A₂; y (18) agentes que modulan la función de Th2, tales como agonistas de PPAR.

La relación de pesos del compuesto de la invención al segundo ingrediente activo puede ser variada, y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. De manera general, se usará una dosis eficaz de cada uno.

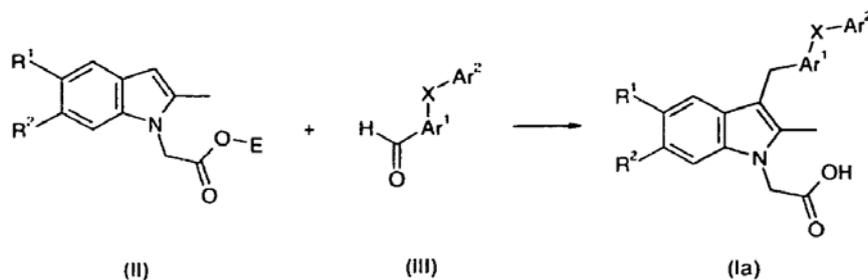
25 **Síntesis**

Hay múltiples estrategias sintéticas para la síntesis de los compuestos a los que se refiere la invención, pero todas se basan en una química conocida por el químico orgánico sintético. Así, los compuestos de la invención pueden ser sintetizados según procedimientos descritos en la bibliografía estándar, y son bien conocidos por el experto en la técnica. Las fuentes bibliográficas típicas son "*Advanced Organic Chemistry*", 4th Edition (Wiley), J. March, "*Comprehensive Organic Transformation*", 2nd Edition (Wiley), R. C. Larock, "*Handbook of Heterocyclic Chemistry*", 2nd Edición (Pergamon), A. R. Katritzky, artículos revisados tales como los existentes en "*Synthesis*", "*Acc. Chem. Res.*", "*Chem. Rev.*", o fuentes bibliográficas primarias identificadas por búsquedas de bibliografía estándar *online* o de fuentes secundarias, tales como "*Chemical Abstracts*" o "*Beilstein*". Naturalmente, la amplísima bibliografía referente a la síntesis de compuestos de indol es especialmente relevante.

35 Puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos (por ejemplo, hidroxilo, amino, tio o carboxilo) en los compuestos intermedios usados en la preparación de los compuestos de la invención, para evitar su participación no deseada en una reacción que conduce a la formación de compuestos de la fórmula (I). Se pueden usar grupos protectores convencionales, por ejemplo los descritos por T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "*Protective Groups in Organic Chemistry*", John Wiley and Sons, 1999.

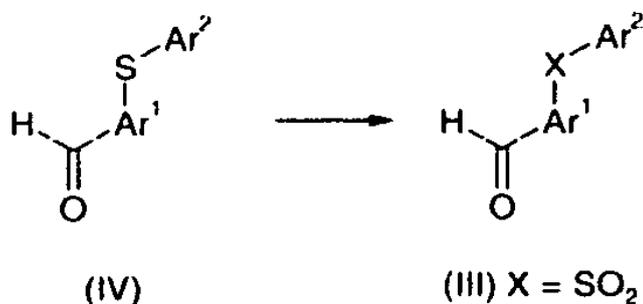
40 Los compuestos de la invención se pueden aislar en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas previamente en la presente memoria. La forma de ácido libre correspondiente a las sales aisladas se puede generar por acidificación con un ácido adecuado, tal como ácido acético y ácido clorhídrico, y extracción del ácido libre liberado en un disolvente orgánico, seguido de evaporación. La forma de ácido libre aislada de esta manera se puede convertir posteriormente en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un disolvente orgánico, seguido de la adición de la base apropiada y la posterior evaporación, precipitación o cristalización.

45 Los compuestos de fórmula (Ia), en donde X, R¹, R², Ar¹ y Ar² son como se ha definido para la fórmula (I) anterior, pueden ser preparados convenientemente por la reacción entre un indol de fórmula (II), en donde E representa hidrógeno o un grupo alquilo, y un aldehído de fórmula (III) (Esquema 1). La reacción se lleva a cabo en condiciones reductoras ácidas, por ejemplo una mezcla de ácido trifluoroacético y trietilsilano. Ha de entenderse que si la reacción se lleva a cabo con una forma protegida de (II) se requerirá una etapa de desprotección adecuada para obtener el compuesto deseado (Ia) de la invención. Los compuestos de fórmula (II) están comercialmente disponibles o pueden ser preparados por métodos conocidos (Kim *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.*, 1981, 18, 1365-71; Forbes *et al.*, *Syn. Commun.*, 1996, 26, 745-754).



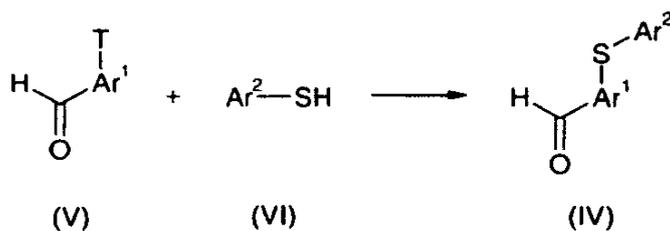
Esquema 1

5 Los compuestos intermedios de fórmula (III), en donde X representa el grupo SO₂, pueden ser preparados por oxidación de compuestos de fórmula (IV), con un agente oxidante adecuado tal como peroximonosulfato de potasio, ácido meta-cloroperoxibenzoico u otros agentes oxidantes muy conocidos (Esquema 2).



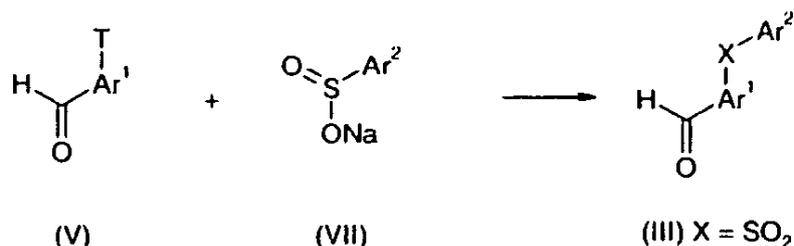
Esquema 2

10 Los compuestos de fórmula (IV) pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (V), en donde T representa un átomo de cloro, bromo, o yodo, o un grupo trifluorometanosulfonyloxi, por reacción con un tiol de fórmula (VI) en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio (Esquema 3). Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en un disolvente aprótico tal como etanol. Los compuestos de fórmula (V) y (VI) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos.



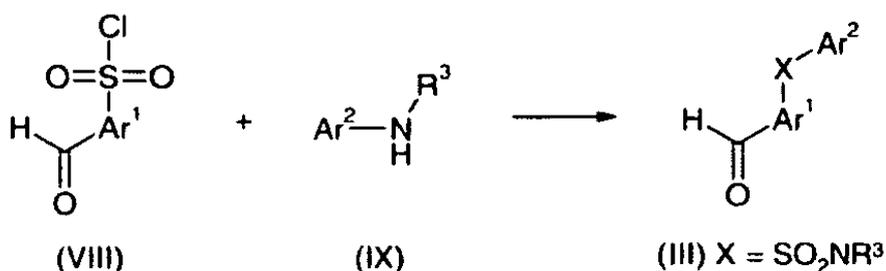
15 Esquema 3

20 Alternativamente, los compuestos intermedios de fórmula (III), en donde X representa el grupo SO₂, pueden ser preparados por reacción de los compuestos de fórmula (V) y (VII) (Esquema 4). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, tal como dimetilsulfóxido, a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta 150°C. Los compuestos de fórmula (VII) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos.



Esquema 4

5 Los compuestos intermedios de fórmula (III), en donde X representa el grupo SO₂NR³, pueden ser preparados por la reacción entre un compuesto de fórmula (VIII) y una amina de fórmula (IX) (Esquema 5). La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o diisopropilamina) y disolvente (por ejemplo, diclorometano o dicloroetano), a temperaturas que varían desde 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a aproximadamente la temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (VIII) y (IX) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos.



Esquema 5

Ejemplos

Se registraron espectros de ¹H NMR a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con una sonda de 5 mm de triple resonancia. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con relación al tetrametilsilano. Se han usado las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, c = cuartete, m = multiplete.

Se realizaron experimentos de cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas (LC-MS) para determinar los tiempos de retención y la masa de los iones asociados, usando el siguiente método:

Método A: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro Micromass Platform LCT con electropulverización de iones positivos y detección con longitud de onda única de UV a 254 nm usando una columna Higgins Cliepus C18, 5 μm, de 100 x 3,0 mm y un caudal de 2 ml/min. El sistema disolvente inicial fue 95% de agua que contenía 0,1% de ácido fórmico (disolvente A) y 5% de acetonitrilo que contenía 0,1% de ácido fórmico (disolvente B) durante el primer minuto, seguido de un gradiente hasta 5% de disolvente A y 95% de didisolvente B a lo largo de los siguientes 14 minutos. El sistema disolvente final fue mantenido constante durante 2 minutos más.

Se realizaron experimentos con microondas un aparato *Personal Chemistry Smith Synthesizer*TM, que emplea un resonador de modo único y ajuste de campo dinámico, los cuales dan reproducibilidad y control. Pueden conseguirse temperaturas de 40-250°C y pueden alcanzarse presiones de hasta 20 bares. Para este procesador hay disponibles dos tipos de viales, 0,5-2,0 mL y 2,0-5,0 mL.

Se realizaron purificaciones por HPLC de fase inversa preparativa usando como fase estacionaria sílice Genesis de 7 micrómetros unida C-18 en columnas de 10 cm de longitud y 2 cm de diámetro interno. Las fases móviles usadas fueron mezclas de acetonitrilo y agua (ambas tamponadas con 0,1% v/v de ácido trifluoroacético o ácido fórmico) con un caudal de 10 mL por minuto y gradientes típicos de 40 a 90% de modificador orgánico aumentados hasta más de 30 a 40 minutos. Las fracciones que contenían el producto requerido (identificado por análisis LC-MS) se reunieron, la fracción orgánica se separó por evaporación y la fracción acuosa restante se liofilizó para dar el producto final.

Las preparaciones A a H se facilitan como referencia.

Preparación A: Éster metílico del ácido {5-fluoro-3-[3-(4-fluorobencenosulfonil)tiofen-2-ilmetil]-2-metilindol-1-il}acético

Una mezcla de trietilsilano (0,79 g), ácido trifluoroacético (0,47 g) y 1,2-dicloroetano (2,0 ml) a -10°C se trató gota a gota con una mezcla de éster metílico del ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)acético (0,1 g), 3-(4-fluorobencenosulfonil)tiofeno-2-carbaldehído (0,15 g) y 1,2-dicloroetano (3,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a -10°C durante 15

minutos y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y diclorometano (1:1 a 0:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de una goma incolora (0,17 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,29 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,66 (dd, $J = 2,5, 9,4$ Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,23 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 8,00 (dd, $J = 5,4, 8,9$ Hz, 2H).

Preparación B: 3-(4-Fluorobencenosulfonil)piridina-4-carbaldehído

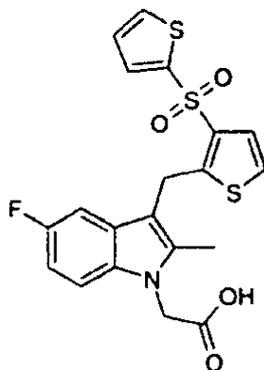
Una disolución de 3-fluoroisonicotinaldehído (0,25 ml) en dimetilsulfóxido (2,0 ml) se trató con una disolución de sal sódica del ácido 4-fluorobencenosulfínico (0,5 g) en dimetilsulfóxido (3,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 días. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se repartió entre agua y acetato de etilo (20 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 4:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (0,38 g).

Preparación C: 3-(4-Fluorobencenosulfonil)piridina-2-carbaldehído

Una mezcla de 3-fluoropiridina-2-carbaldehído (0,70 g), sal sódica del ácido 4-fluorobencenosulfínico (1,1 g) y dimetilsulfóxido (7,0 mL) se agitó 100°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y el precipitado resultante se retiró por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo claro (0,67 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,23 (m, 2H), 7,22 (dd, $J = 4,7, 8,0$ Hz, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,63 (ddd, $J = 0,3, 1,5, 8,0$ Hz, 1H), 8,97 (dd, $J = 1,5, 4,7$ Hz, 1H), 10,36 (s, 1 H).

Ejemplo 1: Ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(tiofeno-2-sulfonil)tiofeno-2-ilmetilindol]-1-il}acético



Preparación 1a: 3-(Tiofeno-2-ilsulfonil)tiofeno-2-carbaldehído

Una mezcla de 3-clorotiofeno-2-carbaldehído (1,0 g), carbonato de potasio (2,8 g) y N,N-dimetilformamida (6,8 mL) se trató gota a gota con tiofeno-2-tiol (0,87 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre agua (150 mL) y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de un aceite rojo (1,5 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6,72 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 3,5, 5,6$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 1,3, 3,5$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,3, 5,3$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 0,9, 5,2$ Hz, 1H), 10,09 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): Tiempo de retención 3,6 minutos.

Preparación 1b: 3-(Tiofeno-2-sulfonil)tiofeno-2-carbaldehído

Una mezcla de 3-(tiofeno-2-ilsulfonil)tiofeno-2-carbaldehído (1,5 g) y diclorometano (68 mL) se trató con 3-ácido cloroperoxisulfónico (al 70% en agua, 4,6 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (50 mL), se extrajo con éter dietílico y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido pardo (1,2 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,15 (dd, $J = 3,8, 5,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 7,70 (dd, $J = 1,3, 5,1$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J = 1,3, 5,3$ Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H).

= 1,3, 4,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,4, 3,8 Hz, 1H), 10,66 (d, J = 1,3 Hz).

MS: ESI (+ve) (Método B): Tiempo de retención 3,3 minutos.

Preparación 1c: Éster metílico del ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(tiofeno-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético

5 Una mezcla del éster metílico del ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)acético (0,14 g), 3-(tiofeno-2-sulfonil)tiofeno-2-carbaldehído (0,12 g) y dicloroetano (5,0 mL) a 0°C se trató gota a gota con una mezcla de trietilsilano (1,4 mL), ácido trifluoroacético (0,35 mL) y dicloroetano (2,0 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0°C, se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las soluciones orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:0 a 1:1 en volumen), para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido amarillo (0,17 g).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,23 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,83 (dd, J = 2,5, 9,7 Hz, 1H), 6,89 (ddd, J = 2,5, 9,2, 9,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 3,8, 4,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 4,3, 9,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 1,5, 3,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H).

15 MS: ESI (+ve) (Método B): 464 (M+H)⁺, Tiempo de retención 3,9 minutos.

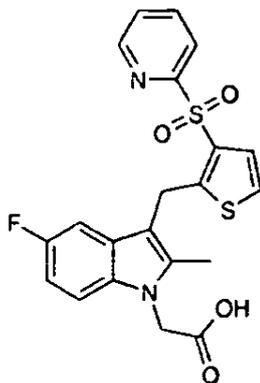
Preparación 1d: Ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(tiofeno-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético

20 Una mezcla del éster metílico del ácido (5-fluoro-2-metil-3-[3-(tiofeno-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il)acético (0,17 g), tetrahidrofurano (0,35 mL) y agua (0,35 mL) se trató con hidróxido de litio (0,088 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0°C, el pH se ajustó a 5 por adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa, eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua (3:7 a 9:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (0,089 g).

25 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,19 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,77 (dd, J = 2,6, 9,8 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 2,5, 9,2, 9,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 4,0, 4,8 Hz), 7,31 (d, J = 5,5 Hz), 7,34 (dd, J = 4,4, 4,4 Hz), 7,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 1,3, 3,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,3, 4,9 Hz, 1H), 12,96 (s ancho, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 450 (M+H)⁺, Tiempo de retención 10,7 minutos.

Ejemplo 2: Ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridina-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético



30 Preparación 2a: 3-(piridina-2-sulfonil)tiofeno-2-carbaldehído

El compuesto del epígrafe se preparó por el método de Preparación B usando 2-formil-3-clorotiofeno y la sal sódica del ácido piridina-2-sulfínico.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,52 (ddd, J = 1,2, 4,6, 7,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 1,7, 7,8 Hz, 1H), 8,24 (dt, J = 1,0, 7,9 Hz, 1H), 8,70 (ddd, J = 0,9, 1,7, 4,7 Hz, 1H), 10,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

35 Preparación 2b: Éster metílico del ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridina-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético.

El compuesto del epígrafe se preparó por el método de Preparación A usando 3-(piridina-2-sulfonil)tiofeno-2-carbaldehído y el éster metílico del ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)acético.

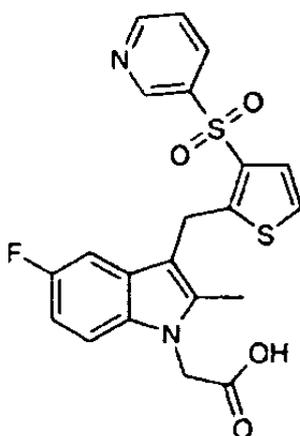
40 ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,34 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,82-6,95 (m, 2H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,41 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 1,2, 4,7, 7,7 Hz, 1H), 7,96 (td, J = 1,8, 7,8 Hz, 1H), 8,21 (dt, J = 1,0, 7,9 Hz, 1H), 8,79 (ddd, J = 0,9, 1,7, 4,7 Hz, 1H).

Preparación 2c: Ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridina-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético

Una solución de éster metílico del ácido (5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridina-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il)acético (0,050 g) en tetrahidrofurano (0,30 mL) se trató con solución acuosa de hidróxido de litio 1,0 M (1,0 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio 5,0 M (1,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego a 40°C durante la noche. La mezcla se acidificó por adición de solución acuosa de ácido clorhídrico y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa, eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua (2:3 a 19:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido amarillo (0,020 g).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2,20 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 6,82 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,71 (ddd, $J = 1,2, 4,7, 7,6$ Hz, 1H), 8,13 (td, $J = 1,8, 7,8$ Hz, 1H), 8,19 (dt, $J = 1,1, 7,7$ Hz, 1H), 8,73 (ddd, $J = 0,9, 1,7, 4,7$ Hz, 1H), 12,96 (s ancho, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 445 (M+H) $^+$, Tiempo de retención 9,9 minutos.

Ejemplo 3: Ácido {5-fluoro-3-[3-(piridina-3-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]-2-metilindol-1-il}acético**Preparación 3a: 3-(Piridina-3-sulfonil)tiofeno-2-carbaldehído**

Una mezcla de 3-clorotiofeno-2-carbaldehído (0,16 g), sal sódica del ácido piridina-3-sulfínico (0,30 g) y dimetilsulfóxido (2,0 mL) se calentó a 80°C durante 3 horas y luego a 90°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido gris (0,079 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$): δ 7,50-7,57 (m, 2H), 7,75 (dd, $J = 1,2, 5,2$ Hz, 1H), 8,23-8,28 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,64 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

Preparación 3b: Éster metílico del ácido {5-fluoro-3-[3-(piridina-3-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]-2-metilindol-1-il}acético

Una mezcla de trietilsilano (0,42 g), ácido trifluoroacético (0,25 g) y 1,2-dicloroetano (2,0 mL) a -10°C se trató gota a gota con una mezcla de éster metílico del ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)acético (0,055 g), 3-(piridina-3-sulfonil)tiofeno-2-carbaldehído (0,075 g) y éster metílico del ácido 1,2-dicloroetano (2,0 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se trató con más trietilsilano (0,42 g) y ácido trifluoroacético (0,25 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego a 50°C durante 20 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter dietílico y acetato de etilo (1:0 a 0:1 en volumen), seguido por trituración con éter dietílico para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (0,027 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$): δ 2,26 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,67 (dd, $J = 2,4, 6,9$ Hz, 1H), 6,83 (dt, $J = 2,5, 9,0$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 8,14-8,18 (m, 1H), 8,79 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 9,13 (s, 1H).

Preparación 3c: Ácido {5-fluoro-3-[3-(piridina-3-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]-2-metilindol-1-il}acético

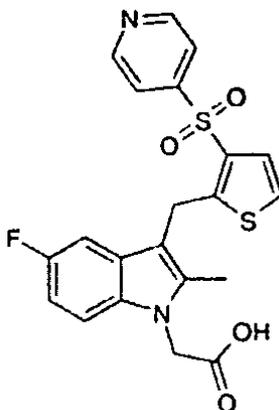
Una mezcla de éster metílico del ácido {5-fluoro-3-[3-(piridina-3-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]-2-metilindol-1-il}acético (0,025 g) y tetrahidrofurano (0,8 mL) se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M (0,5 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se acidificó por adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó bajo presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el

compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (0,020 g)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2,17 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,72 (dd, $J = 2,5, 9,8$ Hz, 1H), 6,82 (td, $J = 2,6, 9,1$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 4,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,63 (dd, $J = 4,8, 8,1$ Hz, 1H), 8,35-8,39 (m, 1H), 8,85 (dd, $J = 1,8, 4,9$ Hz, 1H), 9,13-9,16 (m, 1H), 12,98 (s ancho, 1H).

5 MS: ESI (+ve) (Método A): 445 (M+H) $^+$, Tiempo de retención 9,5 minutos.

Ejemplo 4: Ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridina-4-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético



Preparación 4a: 3-(Piridin-4-ilsulfanil)tiofeno-2-carbaldehído

10 Una mezcla de 4-mercaptopiridina (1,0 g), carbonato de potasio (3,7 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) a 0°C se trató con 3-clorotiofeno-2-carbaldehído (1,3 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1:9 a 3:2 en volumen) para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo (1,3 g).

15 $^1\text{HNMR}$ (CDCl $_3$) δ 7,01 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,3, 5,0$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 10,12 (s, 1H).

Preparación 4b: Éster metílico del ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridin-4-ilsulfanil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético

20 Una mezcla de 3-(piridin-4-ilsulfanil)tiofeno-2-carbaldehído (1,3 g), éster metílico del ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)acético (1,3 g) y 1,2-dicloroetano (30 mL) a -10°C se trató con una mezcla de trietilsilano (5,8 mL), ácido trifluoroacético (2,4 mL) y 1,2-dicloroetano (20 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de una espuma amarilla (2,4 g).

25 $^1\text{HNMR}$ (CDCl $_3$) δ 2,28 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,81 (dd, $J = 1,6, 4,5$ Hz, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,08 (dd, $J = 2,4, 9,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,6, 4,6$ Hz, 2H).

Preparación 4c: Éster metílico del ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridina-4-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético

30 Una mezcla del éster metílico del ácido 5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridin-4-ilsulfanil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético (0,20 g) y diclorometano (2 mL) a 0°C se trató gota a gota con una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,16 g) en diclorometano (0,5 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se enfrió a 0°C, se trató con más ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,16 g) y se agitó a la temperatura 0°C durante 1 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite pardo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (9:1 a 0:10 en volumen). Más purificación por HPLC en fase inversa preparativa, elución con una mezcla de acetonitrilo y agua (1:9 a 9:1 en volumen) dio el compuesto del epígrafe en forma de un sólido amarillo (0,026 g).

35 MS: ESI (+ve) (Método B): 459 (M+H) $^+$, Tiempo de retención 2,4 minutos.

Preparación 4d: Ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridina-4-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético

40 Una mezcla del éster metílico del ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridina-4-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético (0,026 g) y tetrahidrofurano (0,5 mL) se trató con 2,0 M solución acuosa de hidróxido de sodio (2,0 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se acidificó por adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 2,0 M y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa, elución

con una mezcla de acetonitrilo y agua (1:19 a 1:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido amarillo (0,015 g).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,76 (s, 3H), 3,39 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,7, 5,0 Hz, 1H), 8,30 (m, 2H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 445 (M+H)⁺, Tiempo de retención 6,1 minutos.

Preparación D: Éster metílico del ácido [3-(3-bencenosulfoniltiofen-2-ilmetil)-5-cloro-2-metilindol-1-il]acético

Una mezcla de trietilsilano (2,7 g), ácido trifluoracético (1,6 g) y dicloroetano (8,0 mL) a -20°C se trató gota a gota con una mezcla de éster metílico del ácido (5-cloro-2-metilindol-1-il)acético (0,36 g), 3-fenilsulfonil-2-tiofenaldehído (0,39 g) y dicloroetano (8,0 mL), y la mezcla resultante se calentó a la temperatura ambiente durante un periodo de 1,5 horas. La mezcla se trató con más trietilsilano (2,7 g) y ácido trifluoracético (1,6 g) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 0:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,55 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 474 (M+H)⁺, Tiempo de retención 4.1 minutos.

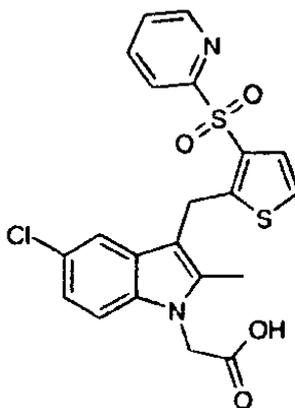
Preparación E: Ácido [3-(3-bencenosulfoniltiofen-2-ilmetil)-5-cloro-2-metilindol-1-il]acético

Una mezcla de éster metílico del ácido [3-(3-bencenosulfoniltiofen-2-ilmetil)-5-cloro-2-metilindol-1-il]acético (0,47 g), solución acuosa de hidróxido de litio 1,0 M (2,0 mL) y tetrahydrofurano (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron usando un cartucho de separación de fases y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cristalización a partir de una mezcla de pentano y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de un polvo blanco (0,39 g).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,98-8,02 (m, 2H),

MS: ESI (+ve) (Método A): 459 (M+H)⁺, Tiempo de retención 11,2 minutos.

Ejemplo 5: Ácido {5-cloro-2-metil-3-[3-(piridina-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético



30

Preparación 5a: 3-(Piridina-2-sulfonil)tiofeno-2-carbaldehído

Una mezcla de la sal sódica del ácido piridina-2-sulfínico (8,5 g), 3-bromotiofeno-2-carbaldehído (6,5 g) y dimetilsulfóxido (50 mL) (dividida igualmente en cuatro viales para microondas) se calentó por irradiación de microondas a 125°C durante 45 minutos. Las mezclas reunidas se diluyeron con acetato de etilo, se lavaron con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 0:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido amarillo (0,55 g).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,52 (ddd, J = 0,8, 4,7, 7,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,0, 4,2 Hz, 1H), 7,98 (dt, J = 1,7, 7,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 10,7 (d, J = 1,0 Hz 1H).

40

Preparación 5b: Éster metílico del ácido {5-cloro-2-metil-3-[3-(piridina-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético

El compuesto del epígrafe se preparó por el método de Preparación D usando 3-(piridina-2-sulfonil)tiofeno-2-carbaldehído y el éster metílico del ácido (5-cloro-2-metilindol-1-il)acético.

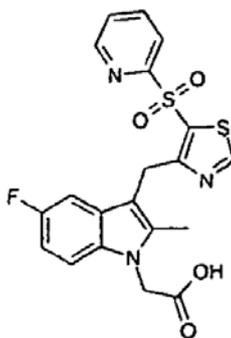
MS: ESI (+ve) (Método B): 475 (M+H)⁺, Tiempo de retención 3,9 minutos.

5 Preparación 5c: Ácido {5-cloro-2-metil-3-[3-(piridina-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético

El compuesto del epígrafe se preparó por el método de Preparación E usando el éster metílico del ácido 5-cloro-2-metil-3-[3-(piridina-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético.

10 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,22 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,99 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J = 1,2, 4,6, 7,6 Hz, 1H), 8,13 (dt, J = 1,7, 7,8 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,76 (m, 1 H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 461 (M+H)⁺, Tiempo de retención 10,4 minutos.

Ejemplo 6: Ácido {5-fluoro-2-metil-3-[5-(piridina-2-sulfonil)tiazol-4-ilmetil]indol-1-il}acéticoPreparación 6a: 5-(Piridina-2-sulfonil)tiazol-4-carbaldehído

15 El compuesto del epígrafe se preparó por el método de Preparación B usando 5-cloro-tiazol-4-carbaldehído y la sal sódica del ácido de piridina-2-sulfínico.

MS: ESI (+ve) (Método B): 257 (M+H)⁺, Tiempo de retención 2,1 minuto.

Preparación 6b: Éster metílico del ácido {5-fluoro-2-metil-3-[5-(piridina-2-sulfonil)tiazol-4-ilmetil]indol-1-il}acético

20 El compuesto del epígrafe se preparó por el método de Preparación A usando el éster metílico del ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)acético y 5-(piridina-2-sulfonil)tiazol-4-carbaldehído.

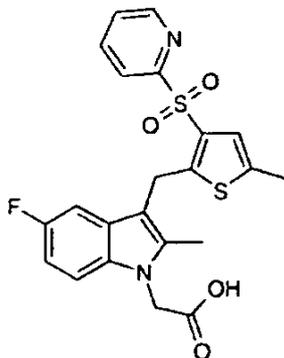
MS: ESI (+v) (Método B): 460 (M+H)⁺, Tiempo de retención 3,6 minutos.

Preparación 6c: Ácido {5-fluoro-2-metil-3-[5-(piridina-2-sulfonil)tiazol-4-ilmetil]indol-1-il}acético

El compuesto del epígrafe se preparó por el método de Preparación E usando el éster metílico del ácido {5-fluoro-2-metil-3-[5-(piridina-2-sulfonil)tiazol-4-ilmetil]indol-1-il}acético.

25 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,21 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,75 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 4,4, 8,8 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J = 1,4, 4,7, 7,3 Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H), 8,59-8,62 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 12,9 (s ancho, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 446 (M+H)⁺, Tiempo de retención 9,3 minutos.

Ejemplo 7: Ácido {5-fluoro-2-metil-3-[5-metil-3-(piridina-2-sulfonyl)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético**Preparación 7a: 5-Metil-3-(piridina-2-sulfonyl)tiofen-2-carbaldehído**

El compuesto del epígrafe se preparó por el método de Preparación C usando 3-bromo-5-metilthiopheno-2-carbaldehído y la sal sódica del ácido piridina-2-sulfínico.

- 5 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,97 (td, J = 1,7, 7,8, Hz, 1H), 8,21 (dt, J = 1,0, 7,9, Hz, 1H), 8,70 (ddd, J = 0,9, 1,7, 4,7 Hz, 1H), 10,58 (s, 1 H).

Preparación 7b: Éster metílico del ácido 5-fluoro-2-metil-3-[5-metil-3-(piridina-2-sulfonyl)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético

- 10 Una mezcla del éster metílico del ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)acético (0,059 g), 5-metil-3-(piridina-2-sulfonyl)tiofen-2-carbaldehído (0,071 g) y dicloroetano (1,5 mL) a 0°C se trató gota a gota con una solución de trietilsilano (0,46 g) y ácido trifluoracético (0,27 g) en dicloroetano (1,0 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron más trietilsilano (2,7 g) y ácido trifluoracético (1,6 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se repartió entre diclorometano y solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:0 a 2:3 en volumen) para proporcionar compuesto del epígrafe (0,060 g).

- 15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): δ 2,34 (s, 3H), 2,26 (d, J = 1,1, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,87 (dt, J = 2,5, 9,0, 1H), 6,95 (dd, J = 2,4, 9,5 Hz, 1H), 7,04-7,08 (m, 2H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,95 (dt, J = 1,7, 7,7 Hz, 1H), 8,19 (dt, J = 1,0, 7,9, Hz, 1H), 8,78-8,81 (m, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método B): 473 (M+H)⁺, Tiempo de retención 3,9 minutos.

Preparación 7c: Ácido {5-fluoro-2-metil-3-[5-metil-3-(piridina-2-sulfonyl)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético

El compuesto del epígrafe se preparó por el método de Preparación E usando el éster metílico del ácido 5-fluoro-2-metil-3-[5-metil-3-(piridina-2-sulfonyl)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético.

- 25 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2,25 (s, 3H), 2,26 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,95 (s, 2 H), 6,86 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 2,4, 10,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 4,4, 8,8 Hz, 1 H), 7,76 (ddd, J = 1,3, 4,7, 7,5 Hz, 1H), 8,17 (td, J = 1,7, 7,6 Hz, 1H), 8,23 (dt, J = 1,1, 7,9 Hz, 1H), 8,79 (ddd, J = 0,9, 1,7, 4,7 Hz, 1 H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 459 (M+H)⁺, Tiempo de retención 10,4 minutos.

Preparación F: 4-Bencenosulfoniltiazol-5-carbaldehído

- 30 Una mezcla de 4-clorotiazol-5-carbaldehído (0,15 g), sal sódica del ácido bencenosulfínico (0,25 g) y dimetilsulfóxido (7,0 mL) se agitó a 100°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo/agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color canela (0,23 g).

- 35 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): δ 7,57-7,63 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 1H), 8,11-8,14 (m, 2H), 8,95 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 10,83 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

Preparación G: Éster metílico del ácido 3-(4-bencenosulfoniltiazol-5-ilmetil)-5-fluoro-2-metilindol-1-il}acético

- 40 Una mezcla del éster metílico del ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)acético (0,2 g), 4-bencenosulfoniltiazol-5-carbaldehído (0,23 g) y 1,2-dicloroetano (7,0 mL) a 0°C se trató gota a gota con una mezcla de trietilsilano (2,2 mL), ácido trifluoracético (0,6 mL) y 1,2-dicloroetano (2,0 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de

acetato de etilo y diclorometano (0:1 a 1:4 en volumen) para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de una espuma blanca (0,20 g).

MS: ESI (+ve) (Método B): 459 (M+H)⁺, Tiempo de retención 3,7 minutos.

Preparación H: Ácido [3-(4-bencenosulfoniltiazol-5-ilmetil)-5-fluoro-2-metilindol-1-il]acético

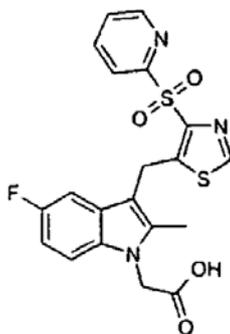
- 5 Una mezcla de hidróxido de litio (0,10 g), tetrahidrofurano (1,0 mL) y agua (1,0 mL) se trató con el éster metílico del ácido [3-(4-bencenosulfoniltiazol-5-ilmetil)-5-fluoro-2-metilindol-1-il]acético (0,20 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua, se concentró hasta un volumen bajo presión reducida y se acidificó por adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (0,19 g).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,30 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,90 (td, J = 2,5, 9,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,5, 9,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 4,4, 8,9 Hz, 1H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,74-7,80 (m, 1H), 8,04-8,09 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 13,02 (s ancho, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 445 (M+H)⁺, Tiempo de retención 10,1 minutos.

- 15 MS: ESI (+ve) (Método B): 445 (M+H)⁺, Tiempo de retención 3,5 minutos.

Ejemplo 8: Ácido {5-fluoro-2-metil-3-[4-(piridina-2-sulfonil)tiazol-5-ilmetil]indol-1-il}acético



Preparación 8a: 4-(Piridina-2-sulfonil)tiazol-5-carbaldehído

- 20 El compuesto del epígrafe se preparó por el método de Preparación F usando 4-clorotiazol-5-carbaldehído y la sal sódica del ácido piridin-2-sulfínico.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,54-7,59 (m, 1H), 7,99-8,06 (m, 1H), 8,34-8,38 (m, 1H), 8,67-8,71 (m, 1H), 8,96 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 10,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

Preparación 8b: Éster metílico del ácido {5-fluoro-2-metil-3-[4-(piridina-2-sulfonil)tiazol-5-ilmetil]indol-1-il}acético

- 25 El compuesto del epígrafe se preparó por el método de Preparación C usando 4-(piridina-2-sulfonil)tiazol-5-carbaldehído y el éster metílico del ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)acético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 460 (M+H)⁺, Tiempo de retención 3,5 minutos.

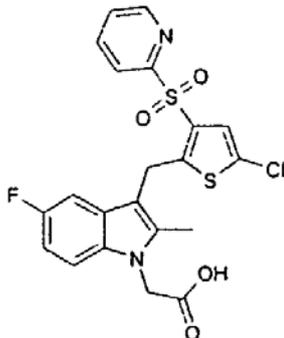
Preparación 8c: Ácido {5-fluoro-2-metil-3-[4-(piridina-2-sulfonil)tiazol-5-ilmetil]indol-1-il}acético

El compuesto del epígrafe se preparó por el método de Preparación H usando el éster metílico del ácido {5-fluoro-2-metil-3-[4-(piridina-2-sulfonil)tiazol-5-ilmetil]indol-1-il}acético.

- 30 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,36 (s, 3H), 4,77 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,91 (td, J = 2,5, 9,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,5, 9,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 4,4, 8,9 Hz, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 8,19-8,24 (m, 1H), 8,28 (dt, J = 1,1, 7,9 Hz, 1H), 8,75-8,78 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 12,98 (br s, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 446 (M+H)⁺, Tiempo de retención 9,1 minutos.

MS: ESI (+ve) (Método B): 446 (M+H)⁺, Tiempo de retención 3,3 minutos.

Ejemplo 9: Ácido {3-(5-cloro-3-(piridina-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il}acético**Preparación 9a: 5-Cloro-3-(piridina-2-sulfonil)tiofeno-2-carbaldehído**

El compuesto del epígrafe se preparó por el método de Preparación F usando 3,5-diclorotiofeno-2-carbaldehído y la sal sódica del ácido piridina-2-sulfínico.

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,53-7,58 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,99 (td, $J = 1,7, 7,8$ Hz, 1H), 8,17-8,22, (m, 1H), 8,73-8,76 (m, 1H), 10,08 (s, 1H).

Preparación 9b: Éster metílico del ácido {3-[5-cloro-3-(piridina-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il}acético

- 10 El compuesto del epígrafe se preparó por el método de Preparación G usando 5-cloro-3-(piridina-2-sulfonil)tiofeno-2-carbaldehído y el éster metílico del ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)acético.

MS: ESI (+ve) (Método B): 493 (M+H)⁺, Tiempo de retención 4,0 minutos.

Preparación 9c: Ácido {3-[5-cloro-3-(piridina-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il}acético

El compuesto del epígrafe se preparó por el método de Preparación H usando (3-[5-cloro-3-(piridina-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)acético.

- 15 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,29 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,89 (td, $J = 2,5, 9,2$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 2,5, 9,9$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 4,4, 8,9$ Hz, 1H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,10-8,14 (m, 2H), 8,70 (dt, $J = 1,3, 4,7$ Hz, 1H).

MS: ESI (+ve) (Método A): 479 (M+H)⁺, Tiempo de retención 11,1 minutos.

MS: ESI (+ve) (Método B): 479 (M+H)⁺, Tiempo de retención 3,7 minutos.

Métodos biológicos

- 20 Los compuestos de la invención se ensayaron usando el siguiente método de ensayo biológico para determinar su capacidad de desplazar la PGD_2 del receptor CRTH2.

Ensayo de unión de un radioligando al CRTH2

- 25 El ensayo de unión al receptor se realiza en un volumen final de 200 μl de tampón de unión [BES 10 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, cloruro de manganeso 10 mM, BSA al 0,01%] y [^3H]- PGD_2 1 nM (Amersham Biosciences UK Ltd). Los ligandos se añaden en tampón de ensayo que contiene una cantidad constante de DMSO (1% en volumen). La unión total se determina usando 1% en volumen de DMSO en el tampón de ensayo y la unión no específica se determina usando 10 μM de PGD_2 sin marcar (Sigma). Se incuban membranas de células embrionarias de riñón humano (HEK) (3,5 μg) que expresan el receptor CRTH2 con 1,5 mg de perlas SPA con aglutinina de germen de trigo y [^3H]- PGD_2 1 nM (Amersham Biosciences UK Ltd), y la mezcla se incuba durante 3 horas a temperatura ambiente. La [^3H]- PGD_2 unida se detecta usando un contador de escintilación de líquidos Microbeta TRILUX (Perkin Elmer). El valor de la CI_{50} de los compuestos se determina usando una curva de respuesta a la dosis de 6 puntos por duplicado con una dilución en serie semilogarítmica de los compuestos. Los cálculos de la CI_{50} se realizan usando Excel y XLfit (Microsoft), y este valor se usa para determinar un valor K_i para el compuesto de ensayo usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Ensayo funcional del GTPyS

- 35 El ensayo del GTPyS se realiza en un volumen final de 200 μl de tampón de ensayo (HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl_2 10 mM, NaCl 100 mM, saponina 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Las concentraciones de DMSO se mantienen constantes a 1% en volumen. Se incuban membranas de células de riñón humano (HEK) (3,5 μg) que expresan el receptor CRTH2 con los compuestos durante 15 min a 30°C antes de la adición de PGD_2 (concentración final 30 nM) y GTP (concentración final 10 μM). Después, las disoluciones de ensayo se incuban durante 30 minutos a 30°C, seguido de la adición de [^{36}S]-GTPyS (concentración final 0,1 nM). Después, la placa de ensayo se agita y se incuba durante 5 minutos a 30°C. Finalmente, se añaden perlas SPA (Amersham Biosciences, UK) hasta una concentración final de 1,5 mg/pocillo y la placa se agita y se incuba durante 30 minutos a 30°C. La placa sellada se centrifuga a 1000 g

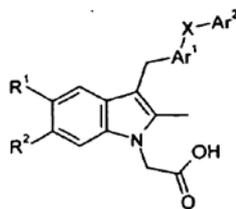
5 durante 10 min a 30°C y la [³⁶S]-GTPγS unida se detecta en un contador de escintilación Microbeta (Perkin Elmer). El valor de la CI₅₀ de los compuestos se determina usando una curva de respuesta a la dosis de 6 puntos por duplicado con una dilución en serie semilogarítmica de los compuestos. Los cálculos de la CI₅₀ se realizan usando Excel y XLfit (Microsoft), y este valor se usa para determinar un valor K_i para el compuesto de ensayo usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Resultados biológicos

10 Todos los compuestos de los Ejemplos se ensayaron en el ensayo de unión de un radioligando a CRTH2 descrito anteriormente; los compuestos tenían un valor K_i de menos de 2 μM en el ensayo de unión. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 2 tuvo un valor K_i de 2,4 nM. Ese compuesto se analizó en el ensayo funcional del GTPγS, y tuvo un valor K_i de menos de 10 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un derivado de indol de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I)

- 5 en donde X es $-\text{SO}_2-$ o $^*-\text{SO}_2\text{NR}^3-$ en donde el enlace marcado con un asterisco está unido a Ar^1 ;
 R^1 es hidrógeno, fluoro, cloro, CN o CF_3 ;
 R^2 es hidrógeno, fluoro o cloro;
 R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_7 ;
 10 Ar^1 es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en donde los grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, CN, cicloalquilo C_3-C_7 , $-\text{O}(\text{alquilo}\text{C}_1-\text{C}_4)$ o alquilo C_1-C_6 , estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de fluoro;
 15 Ar^2 es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado de pirrolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en donde los grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, CN, cicloalquilo C_3-C_7 , $-\text{O}(\text{alquilo}\text{C}_1-\text{C}_4)$ o alquilo C_1-C_6 , estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor.
- 20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R^2 es hidrógeno y R^1 es fluoro o cloro.
 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde X es $^*-\text{SO}_2\text{NR}^3-$ en donde el enlace marcado con un asterisco esta unido a Ar^1 .
 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el radical Ar^2SO_2- o $\text{Ar}^2\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2-$ está en la posición meta o para del anillo Ar^1 con respecto al punto de unión de Ar^1 al resto de la molécula.
 25 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el radical Ar^2SO_2- o $\text{Ar}^2\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2-$ está en posición orto del anillo Ar^1 con respecto al punto de unión de Ar^1 al resto de la molécula.
 6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Ar^1 se selecciona de tienilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, isotiazolilo e imidazolilo.
 30 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anillo Ar^2 se selecciona de tienilo, piridinilo, y pirimidinilo.
 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los sustituyentes opcionales en Ar^1 y Ar^2 se seleccionan de cloro, fluoro, $-\text{CN}$ y metilo.
 9. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:
 35 ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(tiofeno-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético
 ácido {5-fluoro-3-[3-(piridina-3-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]-2-metilindol-1-il}acético
 ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridina-4-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético
 ácido {5-cloro-2-metil-3-[3-(piridina-4-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético
 ácido {5-fluoro-2-metil-3-[5-(piridina-2-sulfonil)thiazol-4-ilmetil]indol-1-il}acético
 40 ácido {5-fluoro-2-metil-3-[5-metil-3-(piridina-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético
 ácido {5-fluoro-2-metil-3-[4-(piridina-2-sulfonil)thiazol-5-ilmetil]indol-1-il}acético
 ácido {3-[5-cloro-3-(piridina-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il}acético
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
 45 reivindicaciones precedentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 9, para uso en el tratamiento del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, síndrome alérgico de las vías respiratorias o rinobronquitis alérgica.
- 5 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 9, para uso en el tratamiento de psoriasis, dermatitis atópica y no atópica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o enfermedad del intestino irritable.