

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 454**

51 Int. Cl.:

C07D 209/14	(2006.01)	C07D 491/08	(2006.01)
A61K 31/404	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 317/00	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 221/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 307/00	(2006.01)
C07D 491/10	(2006.01)	C07D 209/00	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2002 E 07023208 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 1892239**

54 Título: **Inhibidores de la fosfolipasa A2 citosólica**

30 Prioridad:

03.12.2001 US 334588 P
03.12.2001 US 334605 P
03.12.2001 US 334591 P
18.10.2002 US 419664 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.04.2013

73 Titular/es:

WYETH LLC (100.0%)
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON, NJ 07940, US

72 Inventor/es:

MCKEW, JOHN, CAEDMON;
TAM, STEVE, YIK-KAI;
CLARK, JAMES, DONALD;
LEE, KATHERINE, LIN;
CHEN, LIHREN;
THAKKER, PARESH;
SUM, FUK-WAH;
BEHNKE, MARK, LEO y
HU, BAIHUA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 401 454 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

Inhibidores de la fosfolipasa A2 citosólica

La presente invención se refiere a inhibidores químicos de la actividad de diversas enzimas fosfolipasas, en particular enzimas fosfolipasas A₂ citosólicas (cPLA₂), más particularmente incluidos los inhibidores de las enzimas fosfolipasas A₂ alfa citosólicas (cPLA_{2α}), y a nuevos intermedios N-benzhidril indol de los mismos. La invención también se refiere a procedimientos para tratar o aliviar el asma y los síntomas de asma y/o los síntomas de trastornos artríticos y reumáticos en los mamíferos, incluidos los seres humanos, utilizando estos inhibidores químicos.

Antecedentes de la invención

Los leucotrienos y las prostaglandinas son mediadores importantes de la inflamación, cada uno de los cuales contribuye al desarrollo de una respuesta inflamatoria de una manera diferente. Los leucotrienos reclutan células inflamatorias tales como neutrófilos en un sitio inflamado, promueven la extravasación de estas células y estimulan la liberación de superóxido y proteasas que dañan el tejido. Los leucotrienos también desempeñan un papel patofisiológico en la hipersensibilidad experimentada por asmáticos [véase, por ejemplo, B. Samuelson y col., *Science*, 237: 1171-1176 (1987)]. Las prostaglandinas aumentan la inflamación al incrementar el flujo sanguíneo y, por lo tanto, la infiltración de leucocitos en los sitios inflamados. Las prostaglandinas también potencian la respuesta de dolor inducida por estímulos.

Las prostaglandinas y los leucotrienos son inestables y no se almacenan en las células, sino que en su lugar se sintetizan [W. L. Smith, *Biochem. J.*, 259: 315-324 (1989)] a partir del ácido araquidónico en respuesta a estímulos. Las prostaglandinas se producen a partir del ácido araquidónico por la acción de las enzimas COX-1 y COX-2. El ácido araquidónico también es el sustrato de la vía enzimática diferenciada que da lugar a la producción de leucotrienos.

El ácido araquidónico, que se introduce en estas dos vías inflamatorias diferenciadas, se libera de la posición sn-2 de fosfolípidos de membrana por acción de las enzimas fosfolipasas A₂ (en lo sucesivo PLA₂). Se cree que la reacción catalizada por PLA₂ representa la etapa limitante de la velocidad en el procedimiento de biosíntesis de mediadores lipídicos y en la producción de prostaglandinas y leucotrienos inflamatorios. Cuando el sustrato fosfolipídico de PLA₂ es de la clase de fosfatidilcolina con un enlace éter en la posición sn-1, el lisofosfolípido producido es el precursor inmediato del factor activador de plaquetas (denominado en lo sucesivo PAF), otro potente mediador de la inflamación [S. I. Wasserman, *Hospital Practice* 15: 49-58 (1988)].

La mayoría de las terapias antiinflamatorias se han centrado en la prevención de la producción de prostaglandinas o leucotrienos a partir de estas vías diferenciadas, pero no en todas ellas. Por ejemplo, el ibuprofeno, la aspirina y la indometacina son AINE que inhiben la producción de prostaglandinas por medio de la inhibición de COX-1/COX-2, pero no tienen efecto sobre la producción inflamatoria de leucotrienos a partir del ácido araquidónico en otras vías. A la inversa, el zileuton inhibe sólo la vía de conversión del ácido araquidónico en leucotrienos sin afectar a la producción de prostaglandinas. Ninguno de estos agentes antiinflamatorios usados ampliamente afecta la producción de PAF.

Por consiguiente, se ha sugerido la inhibición directa de la actividad de las PLA₂ como mecanismo útil para un agente terapéutico, es decir, para interferir con la respuesta inflamatoria. [Véase, por ejemplo, J. Chang y col., *Biochem. Pharmacol.*, 36: 2429-2436 (1987)].

Se ha secuenciado y definido estructuralmente una familia de enzimas PLA₂ caracterizadas por la presencia de una señal de secreción secuenciada y finalmente secretada por la célula. Estas PLA₂ secretadas tienen un peso molecular de aproximadamente 14 kD y contienen siete enlaces disulfuro que son necesarios para la actividad. Estas PLA₂ se encuentran en grandes cantidades en páncreas de mamífero, veneno de abeja y diversos venenos de serpiente. [Véanse, por ejemplo, las referencias 13-15 en Chang y col., citado anteriormente; y E. A. Dennis, *Drug Devel. Res.*, 10: 205-220 (1987).] Sin embargo, se cree que la enzima pancreática tiene una función digestiva y, como tal, no debe ser importante en la producción de los mediadores inflamatorios cuya producción debería estar estrictamente regulada.

Se ha determinado la estructura primaria de la primera PLA₂ no pancreática humana. Esta PLA₂ no pancreática se encuentra en las plaquetas, el líquido sinovial y el bazo, y también es una enzima secretada. Esta enzima es un miembro de la familia mencionada anteriormente. [Véase, J. J. Seilhamer y col., *J. Biol. Chem.*, 264: 5335-5338 (1989); R. M. Kramer y col., *J. Biol. Chem.*, 264: 5768-5775 (1989); y A. Kando y col., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 163: 42-48 (1989)]. Sin embargo, resulta dudoso que esta enzima sea importante en la síntesis de las prostaglandinas, los leucotrienos y el PAF, ya que la PLA₂ no pancreática es una proteína extracelular que sería difícil de regular, y las siguientes enzimas en las vías biosintéticas para estos compuestos son proteínas intracelulares. Además, existen pruebas de que la PLA₂ está regulada por la proteína cinasa C y proteínas G [R. Burch y J. Axelrod, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 84: 6374-6378 (1989)] que son proteínas citosólicas que deben actuar sobre proteínas intracelulares. Sería imposible que la PLA₂ no pancreática funcionara en el citosol, ya que el alto potencial de reducción reduciría los enlaces disulfuro e inactivaría la enzima.

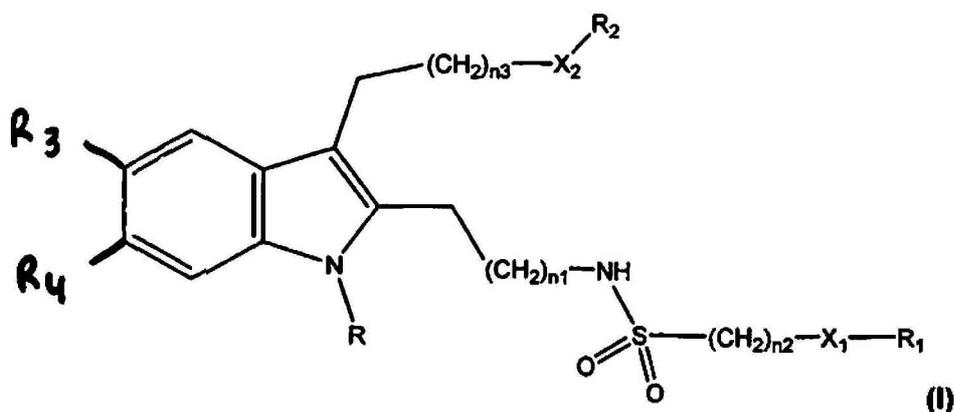
5 Se ha identificado una PLA₂ murina en la línea celular de macrófagos murinos, denominada RAW 264.7. Se notificó que una actividad específica de 2 mol/min/mg, resistente a condiciones reductoras, estaba asociada con la molécula de aproximadamente 60 kD. Sin embargo, esta proteína no se purificó hasta la homogeneidad. [Véase, C. C. Leslie y col., Biochem. Biophys. Acta, 963: 476-492 (1988)]. Las referencias citadas anteriormente se incorporan en el presente documento por referencia para obtener información relativa a la función de las enzimas fosfolipasas, en particular PLA₂.

10 También se ha identificado y clonado una fosfolipasa A₂ alfa citosólica (en lo sucesivo "cPLA₂α"). Véanse las Patentes de Estados Unidos N° 5.322.776 y 5.354.677, que se incorporan en el presente documento por referencia como si se expusieran. La enzima de estas patentes es una enzima PLA₂ intracelular, purificada a partir de su fuente natural o producida de otra manera en forma purificada, que funciona intracelularmente para producir ácido araquidónico en respuesta a estímulos inflamatorios.

15 Ahora que se han identificado varias enzimas fosfolipasas, sería deseable identificar inhibidores químicos de la acción de enzimas fosfolipasas específicas, cuyos inhibidores pudieran usarse para tratar afecciones inflamatorias, particularmente aquellas en las que la inhibición de la producción de prostaglandinas, leucotrienos y PAF sean resultados deseados. En la técnica sigue existiendo la necesidad de identificar tales agentes antiinflamatorios para su uso terapéutico en una diversidad de estados de enfermedad y los intermedios para su preparación.

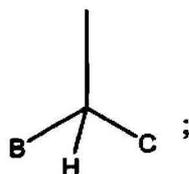
Descripción detallada de la invención

La presente invención comprende compuestos de la fórmula (I):



20 en la que:

R es -(CH₂)_n-A, en el que A es



en la que

B y C son fenilo;

25 n es 0;

n₁ es 1;

n₂ es un número entero de 0 a 4;

n₃ es un número entero de 0 a 3;

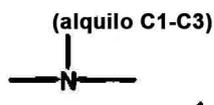
n₄ es un número entero de 0 a 2;

30 X₁ está seleccionado de un enlace químico o -S-;

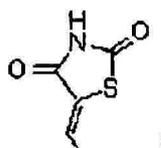
ES 2 401 454 T3

5 R₁ es un resto seleccionado de grupos alquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈ fluorado, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, piridinilo, tienilo, morfolinilo, pirazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, benzo [1,2,5] oxadiazol, 2-oxa-5-azabicyclo [2.2.1] heptano, cada uno opcionalmente sustituido por de 1 a 3, de preferencia 1 a 2, sustituyentes seleccionados independientemente de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, OCF₃, -OH, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₈)₂, -NH(alquilo C₁-C₈), -NC(OH-alquilo C₁-C₈), -NO₂, -SO₂(alquilo C₁-C₃), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₃), -SO₂N(alquilo C₁-C₃)₂, -COOH, -CH₂-COOH, -CH₂N(alquilo C₁-C₈), -CH₂-N(alquilo C₁-C₈)₂, -CH₂-NH₂, piridina, 2-metil-tiazol, morfolino, 1-cloro-2-metil-propilo, -tioalquilo C₁-C₈, fenilo (opcionalmente sustituido además con halógenos), benciloxi, (alquilo C₁-C₃)C(O)CH₃, (alquilo C₁-C₃)OCH₃, C(O)NH₂, o 7-metoxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo o 7-cloro-2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo cuando n₃ es 1, X₂ es -O- o CH₂, R₂ es 4-COOH-fenilo, n₁ es 1 y R₃ es Cl; o piperazinilo sustituido con 4-acetilo, 3,5-dimetilo, 3,5-dimetil-5-acetilo o 2-metil-3-oxo cuando n₃ es 1, X₂ es -O-, R₂ es 4-COOH-fenilo, n₁ es 1 y R₃ es Cl;

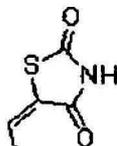
X₂ está seleccionado de -O-, -CH₂-, -SO₂-, -NH- o



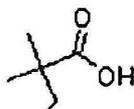
15 R₂ es fenilo, que está sustituido por un grupo de la fórmula -(CH₂)_{n4}-CO₂H o una mímica o mimético de ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en



o



20 en la posición 4 del anillo fenilo cuando X₂ es -O-, n₃ es 1, -(CH₂)_{n2}-X₁-R₁ da lugar a 2-metil-bencenilo, n es 1 y R₃ es Cl, o



en la posición 4 del anillo fenilo cuando X₂ es -SO₂-, n₃ es 1, -(CH₂)_{n2}-X₁-R₁ da lugar a 3,4-diclorobencilo, n₁ es 1 y R₃ es Cl; o



25 en la posición 4 del anillo fenilo cuando X₂ es -O-, n₃ es 1, -(CH₂)_{n2}-X₁-R₁ da lugar a butilo, n₁ es 1 y R₃ es Cl en la posición 5 de indol o cuando X₂ es -O-, n₃ es 1, -(CH₂)_{n2}-X₁-R₁ da lugar a 2,2,2-trifluoroetilo, n es 1 y R₃ es Cl;

R₃ está seleccionado de H, halógeno, o -NO₂;

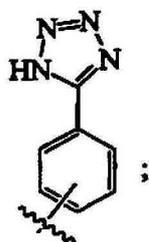
R₄ es H

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

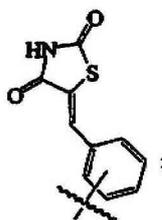
Se entenderá que los grupos alquilo C₁-C₆ fluorados de la definición de R₁ pueden ser cualquier grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono con cualquier cantidad de sustitución de flúor incluyendo, pero sin limitación, -CF₃, cadenas de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono finalizadas por un grupo trifluorometilo, -CF₂CF₃, etc.

5 Las formas éster de los presentes compuestos incluyen las formas éster farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica, incluidas las que pueden ser metabolizadas a la forma de ácido libre, tal como una forma de ácido carboxílico libre, en el cuerpo del animal, tales como los correspondientes ésteres de alquilo, ésteres de cicloalquilo, ésteres de arilo y análogos heterocíclicos de los mismos se pueden utilizar según la invención, siendo los preferidos los ésteres de alquilo, ésteres de cicloalquilo y ésteres de arilo, y el residuo alcohólico puede llevar otros sustituyentes. Particularmente preferidos son los ésteres de alquilo C₁-C₈, de preferencia los ésteres de alquilo C₁-C₆,
 10 tales como el éster de metilo, éster de etilo, éster de propilo, éster de isopropilo, éster de butilo, éster de isobutilo, éster de t-butilo, éster de pentilo, éster de isopentilo, éster de neopentilo, éster de hexilo, éster de ciclopropilo, éster de ciclopropilmetilo, éster de ciclobutilo, éster de ciclopentilo, éster de ciclohexilo o ésteres de arilo tales como el éster de fenilo, éster de bencilo o éster de toliilo.

15 Las mímicas o los miméticos de ácidos farmacéuticamente aceptables útiles en los compuestos de la presente invención incluyen aquellos en los que R₂ está seleccionado del grupo de:



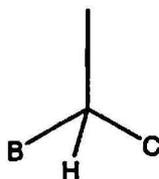
o



(mímicas de ácido mostradas unidas a fenilo)

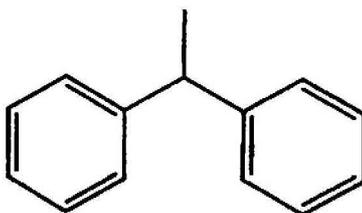
20 En los compuestos de la presente invención los ejemplos de variables de subgrupos de los mismos e intermedios de los mismos son los siguientes: -

Ejemplo de R es -(CH₂)_n-A, por ejemplo, cuando n es 0 y en el que A es el resto:



en la que

25 B y C son cada uno fenilo insustituido:



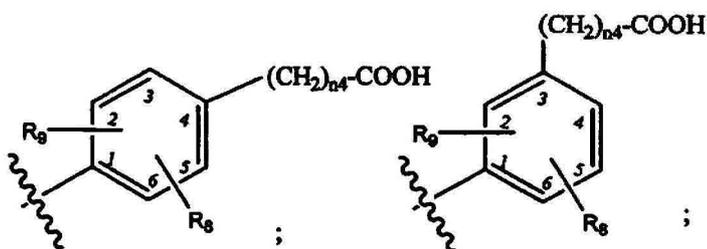
Ejemplos de R_3 están seleccionados de H, halógeno y $-NO_2$.

R_4 es H.

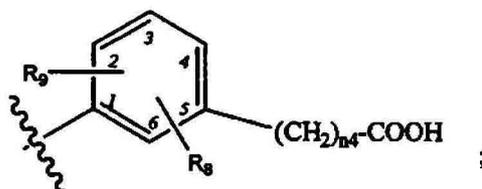
Un ejemplo de n_3 es 1.

5 Ejemplos de X_2 son O, $-SO_2$, $-NH$ y $-CH_2$.

Ejemplos de R_2 son restos seleccionados de:



o



10 o una mímica o un mimético de ácido farmacéuticamente aceptable, en el que n_4 es 0-2 y R_8 y R_9 están seleccionados independientemente de H.

Un ejemplo de n_4 es 0.

En algunas formas de realización, el resto $-(CH_2)_{n_4}-CO_2H$, o la mímica o el mimético de ácido farmacéuticamente aceptable, está en la posición 4 del anillo fenilo.

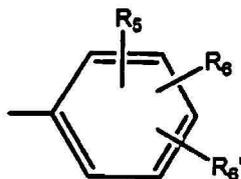
15 n_1 es 1. Ejemplos de n_2 son 0, 1 o 2; por ejemplo, n_1 y n_2 pueden ser ambos 1.

X_1 puede estar por ejemplo seleccionado de un enlace químico o $-S-$.

Ejemplos de R_1 son alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenol, piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de H, halógeno, $-CN$, $-CHO$, $-CF_3$, OCF_3 , $-OH$, $-alquilo C_1-C_6$, alcoxi C_1-C_6 , $-NH_2$, $-N(alquilo C_1-C_8)_2$, $-NH(alquilo C_1-C_6)$, $-N-C(O)-(alquilo C_1-C_6)$, $-NO_2$, $-SO_2(alquilo C_1-C_3)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(alquilo C_1-C_3)$, $-SO_2N(alquilo C_1-C_3)_2$, $-COOH$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-N(alquilo C_1-C_6)$, $-CH_2-N(alquilo C_1-C_8)_2$, $-CH_2-NH_2$; tialquilo C_1-C_8 , fenilo (además opcionalmente sustituido con halógenos), benciloxi, $-(alquilo C_0-C_3)C(O)CH_3$, $-(alquilo C_1-C_3)OCH_3$ y $-C(O)NH_2$.

20

En algunas formas de realización, R_1 tiene la fórmula:

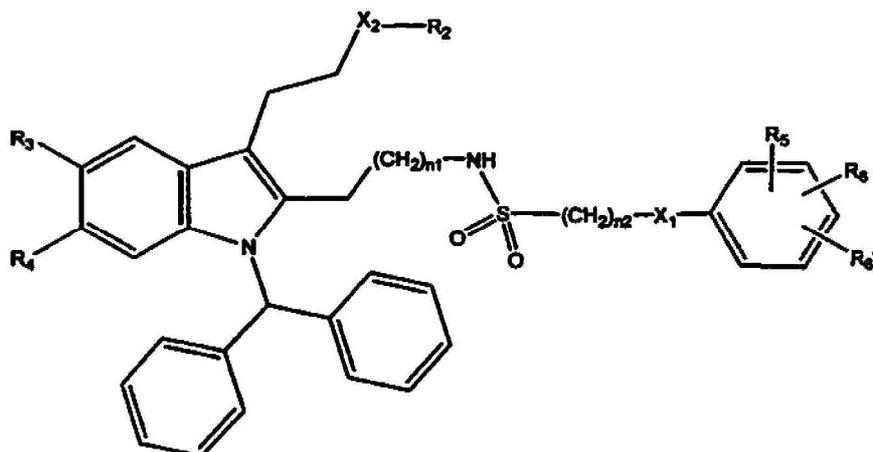


en la que R₅, R₆ y R_{6'} están independientemente seleccionados de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, OCF₃, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆) y -NO₂.

- 5 Un primer subgrupo de compuestos de la presente invención incluye los de fórmula (II) en la que n₃ = 1 y n₁, n₂, n₄, X₁, X₂, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un segundo subgrupo de compuestos de la presente invención incluye a los del primer subgrupo, anterior, en los que R₂ es fenilo sustituido por un grupo de la fórmula -(CH₂)_{n4}-CO₂H; y n₁, n₂, n₄, R₁, X₁, X₂, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 Un tercer subgrupo de compuestos de la presente invención comprende los de las fórmulas (IV)



(IV)

en la que

n₁ es 1;

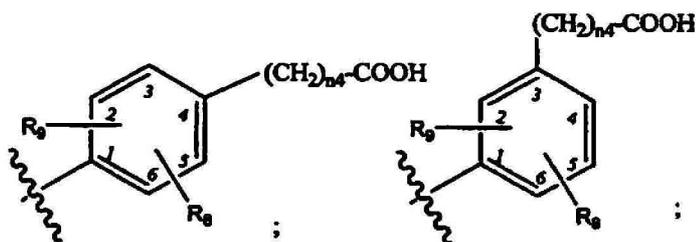
n₂ es un número entero de 1 a 3;

- 15 R₅, R₆ y R_{6'} están seleccionados independientemente de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, OCF₃, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆), -NH(alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆) o -NO₂;

X₁ está seleccionado de un enlace químico o -S;

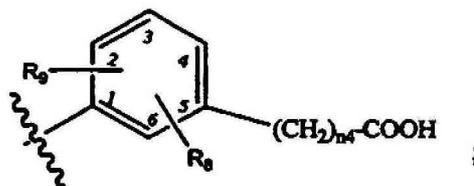
X₂ está seleccionado de -O-, -SO₂- o -CH₂-;

R₂ es un resto seleccionado del grupo de:



20

o



R_8 y R_9 están seleccionados independientemente de H;

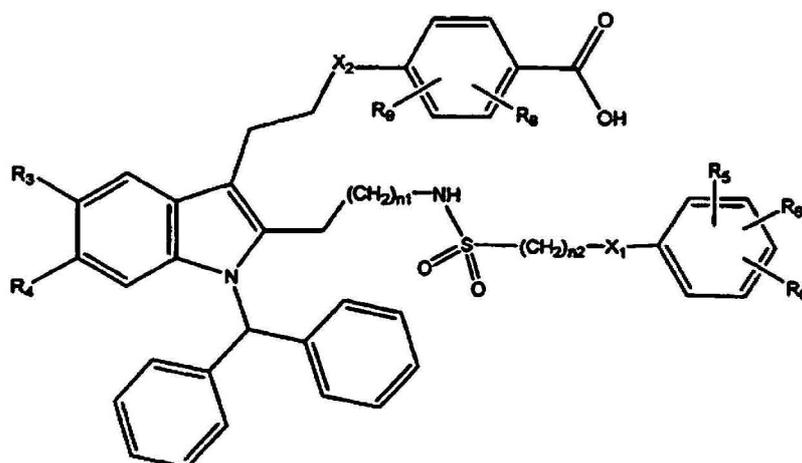
n_4 es un número entero de 0 a 2;

R_3 está seleccionado de H, halógeno o $-\text{NO}_2$; y

5 R_4 es H;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

Un cuarto subgrupo de compuestos de la presente invención incluye los de las fórmulas (VI):



(VI)

en la que

10 X_1 está seleccionado de un enlace químico o $-\text{S}-$;

X_2 está seleccionado de $-\text{O}-$, $-\text{SO}_2-$ o $-\text{CH}_2-$;

R_3 está seleccionado de H, halógeno o $-\text{NO}_2$; y

R_4 es H;

n_1 es 1;

15 n_2 es un número entero de 1 a 2;

R_5 , R_6 y R_6' están seleccionados independientemente de H, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CF}_3$, OCF_3 , $-\text{OH}$, alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$, $-\text{N-C(O)-}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-}\text{C}_8)$ o $-\text{NO}_2$;

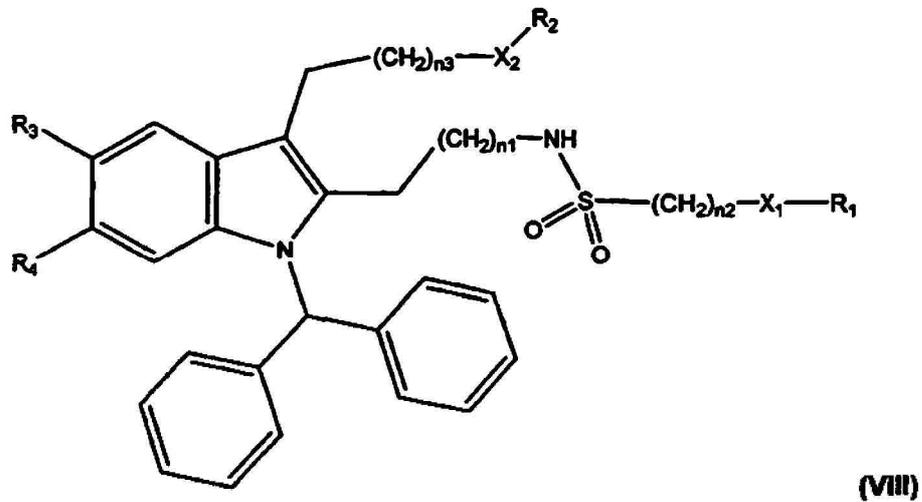
R_8 y R_9 están seleccionados independientemente de H;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Un quinto subgrupo de compuestos de la presente invención incluye los de fórmula (VI) en la que: n_1 es 1; n_2 es 1; y X_1 , X_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_6' , R_8 y R_9 son como se han definido en el cuarto subgrupo anteriormente, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Un sexto subgrupo de compuestos de la presente invención comprende los compuestos del quinto subgrupo, anterior, en los que X_1 es un enlace químico y n_1 , n_2 , X_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_6' , R_8 y R_9 son como se han definido anteriormente en el quinto subgrupo, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un séptimo subgrupo de compuestos de la presente invención comprende los de las fórmulas (VIII):



en la que:

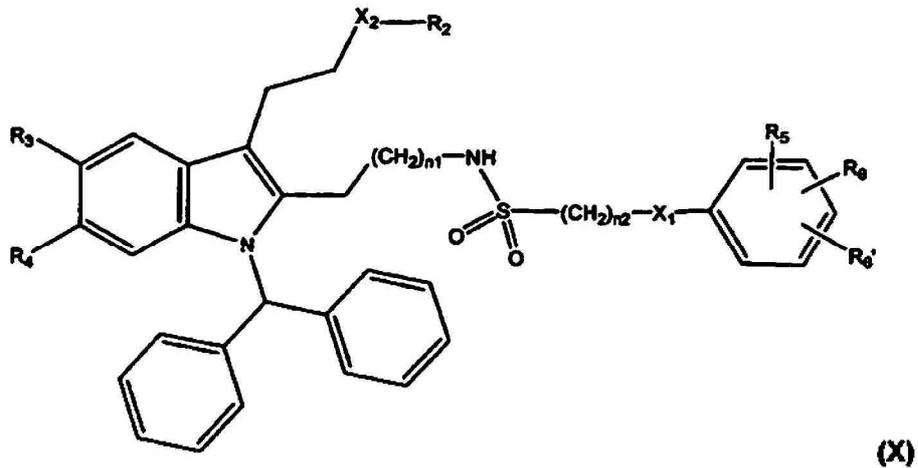
n_1 es un número entero de 1 a 3;

5 n_2 es 0;

X_1 es un enlace químico;

n_3 , n_4 , X_2 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un octavo subgrupo de compuestos de la presente invención comprende los de la fórmula (X):



10

en la que:

n_1 es 1;

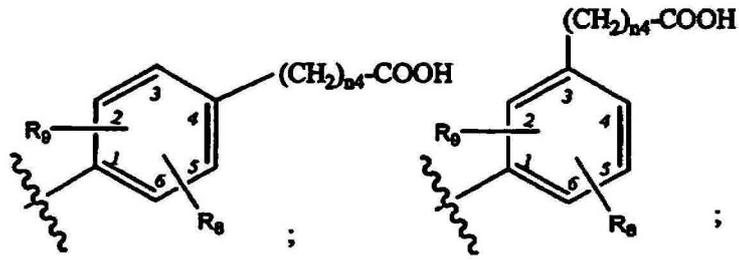
n_2 es 0;

15 R_5 , R_6 y R_8 están seleccionados independientemente de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₈), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₈) o -NO₂;

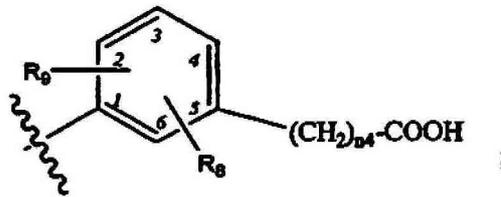
X es un enlace químico;

X_2 está seleccionado de -O-, -SO₂- o -CH₂-;

R₂ es un resto seleccionado del grupo de:



o



5 R₈ y R₉ están seleccionados independientemente de H;

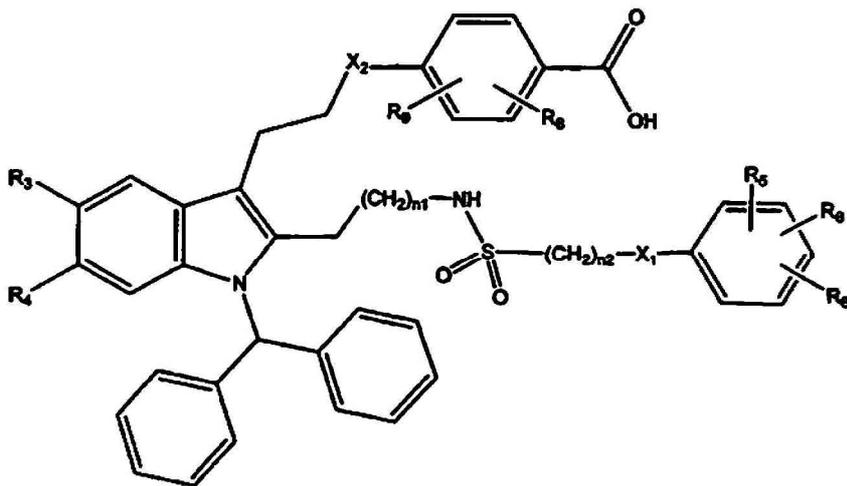
n₄ es un número entero de 0 a 2;

R₃ está seleccionado de H, halógeno o -NO₂; y

R₄ es H

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Un noveno subgrupo de compuestos de la presente invención incluye los de la fórmula (XII):



(XII)

en la que:

X₁ es un enlace químico;

X₂ está seleccionado de -O-, -SO₂- o -CH₂;

15 R₃ está seleccionado de H, halógeno o -NO₂; y

R₄ es H;

n_1 es 1;

n_2 es 0;

R_5 , R_6 y R_6' están seleccionados independientemente de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆) o -NO₂;

5 R_8 y R_9 están seleccionados independientemente de H;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento, la inhibición, la mitigación o el alivio del asma y afecciones asmáticas. El tratamiento, la inhibición, la mitigación o el alivio del asma y afecciones asmática de la presente invención incluyen aquellos para el asma extrínseca (también conocida como asma alérgica o asma atópica), asma intrínseca (también conocida como asma no alérgica o asma no atópica) o combinaciones de ambas, que se han denominado asma mixta. El tratamiento para los que experimentan o son propensos a padecer asma extrínseca o alérgica incluye los incidentes producidos o asociados con muchos alérgenos, tales como pólenes, esporas, pastos o hierbas, caspa de mascotas, polvo, ácaros, etc. Como los alérgenos y otros irritantes se presentan en diversos puntos a lo largo del año, estos tipos de incidentes también se conocen como asma estacional. También se incluyen en el grupo de asma extrínsecas las asma bronquiales y la aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Las asma intrínsecas que pueden tratarse o aliviarse por medio del uso de los presentes compuestos incluyen las producidas por agentes infecciosos, tales como el virus del resfriado y de la gripe en adultos y el virus sincitial respiratorio (RSV), rinovirus e influenzavirus comunes en niños. También se incluyen las afecciones asmáticas que pueden ser provocadas en algunos asmáticos por el ejercicio y/o el aire frío. Los compuestos son útiles para asma intrínsecas asociadas con las exposiciones industriales y ocupacionales, tales como humo, ozono, gases nocivos, dióxido de azufre, óxido nitroso, gases nocivos, incluidos isocianatos, de pinturas, plásticos, poliuretanos, barnices, etc., madera, plantas u otros polvos orgánicos, etc. Los compuestos también son útiles para incidentes asmáticos asociados con aditivos alimentarios, conservantes o agentes farmacológicos. Son materiales comunes de estos tipos son los colorantes alimentarios tales como la tartrazina, los conservantes tales como los bisulfitos y metabisulfitos, y los agentes farmacológicos tales como la aspirina y los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE). También se incluyen compuestos útiles para tratar, inhibir o aliviar los tipos de asma conocidos como asma silenciosa o asma con tos variante.

Los compuestos del presente documento son también útiles para el tratamiento y el alivio del asma intrínseca asociada con el reflujo gastroesofágico (GERD), que puede estimular la broncoconstricción. El GERD, junto con las secreciones corporales retenidas, la tos reprimida y la exposición a alérgenos e irritantes en la habitación puede contribuir a afecciones asmáticas, a las que se ha denominado colectivamente asma durante la noche o asma nocturna. En el tratamiento, la inhibición o el alivio del asma asociada con GERD, puede usarse una cantidad farmacéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención como se describe en el presente documento en combinación con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente para el tratamiento del GERD. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, agentes inhibidores de la bomba de protones tales como la marca PROTONIX[®] de comprimidos de pantoprazol sódico de liberación retardada, la marca PRILOSEC[®] de cápsulas de omeprazol de liberación retardada, la marca ACIPHEX[®] de comprimidos de rebeprazol sódico de liberación retardada o la marca PREVACID[®] de cápsulas de lansoprazol de liberación retardada. Se entiende que las cantidades farmacéuticamente eficaces de estos agentes incluyen las descritas en la literatura médica convencional, incluidas las dosis farmacéuticamente eficaces y los regímenes para estos agentes descritos en 2001 Physicians' Desk Reference (55^a edición), publicada por Medical Economics Company, Montvale, Nueva Jersey 07645-1742.

Los compuestos de la presente invención son útiles en la mitigación, la inhibición, el alivio y el tratamiento de trastornos artríticos en un mamífero. Los usos de la presente invención incluyen la mitigación, la inhibición, el alivio y el tratamiento en un mamífero de trastornos artríticos, incluidos, pero sin limitación, la artritis reumatoide, las espondiloartropatías, la artritis gotosa, la artritis infecciosa, la osteoartritis (que incluye la osteoartritis erosiva y también es conocida como osteoartrosis o enfermedad degenerativa de las articulaciones o DJD), el lupus eritematoso sistémico y la artritis juvenil. Cada uno de estos usos comprende administrar a un mamífero que necesita tal acción una cantidad farmacéuticamente eficaz de un indol sustituido de la presente invención, tal como se describe en el presente documento, o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los usos de la presente invención incluyen aquellos para afecciones artríticas asociadas con espondilitis, que incluyen la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva (síndrome de Reiter), la artritis psoriásica, la artritis asociada con la enfermedad crónica inflamatoria del intestino y la espondiloartropatía seronegativa relacionada con el SIDA.

La presente invención también proporciona compuestos útiles para tratar, mitigar o inhibir enfermedades y trastornos reumáticos. Estos compuestos son útiles para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica y formas de esclerodermia, la polimiositis, la dermatomiositis, la vasculitis necrotizante y otras vasculopatías, la vasculitis por hipersensibilidad (incluida la púrpura de Henoch-Schönlein), la granulomatosis de Wegener, la arteritis de células gigantes, el síndrome linfonodular mucocutáneo (enfermedad de Kawasaki), el síndrome de Behcet, la crioglobulinemia, la dermatomiositis juvenil, el síndrome de Sjögren, los síndromes solapantes (incluida la

enfermedad mixta del tejido conectivo), la polimialgia reumática, el eritema nodoso, la policondritis recidivante, la tendinitis (tenosinovitis), la tendinitis bicipital, la bursitis, la bursitis del olécranon, la capsulitis adhesiva del hombro (hombro congelado), el dedo en gatillo y la enfermedad de Whipple.

5 Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento, la mitigación o la inhibición de enfermedades metabólicas y endocrinas con estados reumáticos, incluidos la gota, la seudogota, la condrocalcinosis, la amiloidosis, el escorbuto, los estados de deficiencia enzimática específica (incluidos la enfermedad de Fabry, la alcaptonuria, la ocronosis, el síndrome de Lesch-Nyhan y la enfermedad de Gaucher), las hiperlipoproteinemias (tipos II, IIa, IV), el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Marfan, el seudoxantoma elástico, la enfermedad de Wilson. También se pueden tratar con los presentes compuestos los estados reumáticos asociados con
10 enfermedades endocrinas, tales como la diabetes mellitus, la acromegalia, el hiperparatiroidismo, la miositis osificante progresiva, el síndromes de hipermotilidad, la artrogriposis múltiple congénita y enfermedades de la tiroides, tales como la tiroiditis, el hipotiroidismo y el hipertiroidismo. Estos compuestos también pueden usarse para las afecciones reumáticas asociadas con neoplasias tales como las neoplasias primarias (sinovioma), las neoplasias metastásicas, el mieloma múltiple, la leucemia y los linfomas, la sinovitis vellonodular pigmentada, la osteocondromatosis y otros. También se incluyen entre los usos de la presente invención el alivio de las afecciones reumáticas asociadas con trastornos neuropáticos, que incluyen las articulaciones de Charcot, el síndrome de vibración mano-brazo (también conocido como dedo blanco inducido por vibraciones o fenómeno de Raynaud), los síndromes de estrés repetitivos, la distrofia simpática refleja y las neuropatías de compresión, tales como el atrapamiento periférico (incluidos el síndrome de túnel carpiano, el síndrome del pronador, los síndromes de opérculo torácico y el síndrome de túnel del tarso), la radiculopatía y la estenosis espinal.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, la mitigación y la inhibición de estas afecciones y del dolor y a la inflamación con la que están asociados. El tratamiento, el alivio, la inhibición o la mitigación de cada una de estas afecciones en un mamífero, comprende administrar a un mamífero que necesita tal actividad una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo o en combinación
25 con otro agente, tal como un agente farmacéutico antirreumático, antiinflamatorio o analgésico.

El tratamiento del asma de la presente invención comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, como se ha descrito anteriormente, y una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más agentes contra el asma adicionales.

Los agentes contra el asma útiles con estas combinaciones incluyen medicamentos de control a largo plazo, tales como corticosteroides (glucocorticoides), cromolín sódico (cromoglicato disódico - DSCG), nedocromil, metilxantinas (tales como teofilina) y modificadores de leucotrienos. Los modificadores de leucotrienos útiles incluyen los antagonistas de los receptores de leucotrienos, tales como zafirlukast (ACCOLATE[®]) y monelukast (SINGULAIR[®]), e inhibidores de la 5-lipooxigenasa, tales como zileutón (ZYFLO[®]). Los corticosteroides útiles incluyen productos inhalados, tales como dipropionato de beclometasona, budesonida, flunisolida, fluticasona y triamcinolona, así como las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos. También son útiles los corticosteroides sistémicos, tales como la prednisona, prednisolona y metilprednisolona.

También son útiles los medicamentos contra el asma de alivio rápido, tales como los agonistas beta₂ de acción prolongada, agonistas beta₂ de acción corta, anticolinérgicos y corticoides sistémicos. Los agentes β-adrenérgicos que pueden usarse incluyen la epinefrina, el isoproterenol, el metaproterenol, la terbutalina, la isoetarina, el albuterol, el bitolterol y el perbuterol. Los agentes anticolinérgicos útiles incluyen la atropina (y su derivado bromuro de ipratropio) y el glicopirrolato. Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar el asma en combinación con inmunoterapias de alergia, que también se conocen en la técnica como terapias de hiposensibilización. Estos compuestos pueden administrarse de acuerdo con las dosificaciones y los regímenes conocidos en la técnica.

Los agentes contra el asma adicionales que pueden usarse en las combinaciones de la presente invención incluyen pranlukast, anakinra, seratrodist, hidrocloreto de olopatadina, cromoglicato lisetil, ramatroban, receptor de interleucina-4 (Immunex), urotilatina, colforsina daropato, salbutamol, LCB- 2183, andolast, ciclesonida, budesonida, formoterol, omalizumab, tranilast, saredutant, CDP-835 (anticuerpo monoclonal anti-IL-5), fexofenadina HCl, diclorhidrato de N-(1-(clorofenil)-1-metiletil)-3-(imidazol-1-il)propilamina (BTS-71-321), cilomilast, bimosiamosa, factor de liberación de corticotropina, clenoliximab, bromuro de tiotropio, 2H-1,2-Benzoselenazine, 3,4-dihidro-4,4 dimetilo(BXT-51072), atreleuton, (R)-salbutamol, 8-metoxiquinolona-5-(N-(2,5-dicloropiridin-3-il))carboxamida (D-4418), acetónido de triamcinolona, KW-4490 (KF-19514), LAX-300 (LX-109), IDEC-152 (ST-152; anticuerpo anti-CD23), trampas para citocinas, anandamida, SRL-172, salmeterol + fluticasona, KCA-757, ácido 2-piridinacarboxílico, 6-(2-(3,4-dietoxifenil)-4-tiazolil)-(OPC-6535), PM-56D9, salbutamol, CT-2820 (inhibidores de PDEIV), beclometasona, nepadutant, fumarato de ketotifeno, DHEAS (PB-005), Pharmaprojects N^o 5163, N^o 5278 y N^o 5297, sulfato de salbutamol, EPI-2010 (EpiGenRx), mepolizumab, benzamida, sal monosódica (YM-158), 2-(4-etoxicarbonilaminobencil)-6-(3,4-dimetoxifenil)-2,3,4,5-tetrahidro-piridazin-3-ona Pharmaprojects (N^o 5450), Sch-205528, L-826141 (Pharmaprojects N^o 5477), budesonida, duramicina, sal sódica del ácido 4,4-bis(4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenil) pentanoico (VML-530), inhibidor de IL-9, dipropionato de beclometasona, formoterol, ciclo (MePhe-Leu-Asp-Val-D-Arg-D-Arg) (ZD-7349), salbutamol, 2-(((2-acetil-4-((1-oxohexadecil)amino)fenoxi)hidroxifosfinil)oxi)-N,N,N-trimetil-etanamio, sal interna (CPR-2015), PD-168787 (CI-1018), inhibidores de catepsina S, SB-240683

(anticuerpo monoclonal anti-IL-4), BILL-284, APC-2059, budesonida + formoterol, Bay16-9996 (antagonista de IL-4), beclometasona, GW-328267, antagonistas de VLA-4, 4-hidroxi-1-metil-3-octiloxi-7-sinapinoilamino-2(1H)-quinolinona (TA-270), CpG-7909 (ProMune), DNK333A (Pharmaprojects N° 6070), AWD-12-281, LM-1507 (LM-1484), formoterol, MOL-6131, inhibidores de catepsina S, CS-615, ibudilast, ácido 2-[N-(4-(4-clorofenilsulfonilamino)butil)-N{3-(2-(4-ciclobutiliazol-2-il)etil)encil}sulfamoil}benzoico (S-36527) y ácido 2-[N-(4-(4-clorofenilsulfonilamino)butil)-N{3-(4-isopropiltiazol-2-il)metiloxi)encil}sulfamoil}benzoico (S36496).

La presente invención también comprende composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en una composición farmacéutica cuando se combinan con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal composición puede contener también (además de un compuesto o compuestos de la presente invención y un vehículo) diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizantes, solubilizantes y otros materiales bien conocidos en la técnica. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del ingrediente o ingredientes activos. Las características del vehículo dependerán de la vía de administración. La composición farmacéutica puede contener además otros agentes antiinflamatorios. Tales factores y/o agentes adicionales pueden incluirse en la composición farmacéutica para producir un efecto sinérgico con los compuestos de la presente invención, o para minimizar los efectos secundarios provocados por el compuesto de la presente invención.

La composición farmacéutica de la invención puede estar en la forma de un liposoma en el que los compuestos de la presente invención están combinados, además de otros vehículos farmacéuticamente aceptables, con agentes anfipáticos tales como lípidos que existen en forma agregada como micelas, monocapas insolubles, cristales líquidos o capas lamelares en solución acuosa. Los lípidos adecuados para formulación liposomal incluyen, sin limitación, monoglicéridos, diglicéridos, sulfátidos, lisolecitina, fosfolípidos, saponina, ácidos biliares, y similares. La preparación de tales formulaciones liposomales está dentro del nivel de habilidad en la técnica, como se da a conocer, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. N° 4.235.871, Patente de EE.UU. N° 4.501.728, Patente de EE.UU. N° 4.837.028 y en la Patente de EE.UU. N° 4.737.323, todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" según se utilizan en el presente documento, significan la cantidad total de cada componente activo de la composición farmacéutica o procedimiento que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, es decir, el tratamiento, la curación, la prevención, la inhibición o la mejora de una respuesta fisiológica o afección, tal como una afección o dolor inflamatorio, o un aumento en la velocidad de tratamiento, curación, prevención, inhibición o mejora de tales afecciones. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado solo, la expresión se refiere a ese único ingrediente. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que producen el efecto terapéutico, ya sea administrados en combinación, en serie o simultáneamente.

Cada uno de los procedimientos de tratamiento o uso de la presente invención, tal como se describen en el presente documento, comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento o uso una cantidad farmacéuticamente o terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de acuerdo con el procedimiento de la invención, ya sea solos o en combinación con otras terapias tales como tratamientos que utilizan otros agentes antiinflamatorios, citocinas, linfocinas u otros factores hematopoyéticos. Cuando se administra conjuntamente con uno o más de otros agentes antiinflamatorios, citocinas, linfocinas u otros factores hematopoyéticos, los compuestos de la presente invención pueden administrarse ya sea simultáneamente con el otro u otros agentes antiinflamatorios, citocinas, linfocinas, otro u otros factores hematopoyéticos, factores trombolíticos o antitrombóticos, o secuencialmente. Si se administran secuencialmente, el médico a cargo del tratamiento decidirá sobre la secuencia apropiada de administración de los compuestos de la presente invención en combinación con otro u otros agentes antiinflamatorios, citocinas, linfocinas, otro u otros factores hematopoyéticos, factores trombolíticos o antitrombóticos.

La administración de los compuestos de la presente invención utilizados en la composición farmacéutica o para llevar a la práctica el procedimiento de la presente invención puede llevarse a cabo en una diversidad de formas convencionales, tales como la ingestión oral, la inhalación, o inyección cutánea, subcutánea o intravenosa.

Cuando se administra por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención, los compuestos de la presente invención estarán en la forma de un comprimido, una cápsula, un polvo, una solución o un elixir. Cuando se administra en forma de comprimido, la composición farmacéutica de la invención puede contener además un vehículo sólido tal como una gelatina o un adyuvante. El comprimido, la cápsula y el polvo contienen desde aproximadamente el 5 al 95 % de compuesto de la presente invención, y de preferencia desde aproximadamente el 25 al 90 % de compuesto de la presente invención. Cuando se administra en forma líquida, puede añadirse un vehículo líquido tal como agua, petróleo, aceites de origen animal o vegetal tales como aceite de cacahuete, aceites minerales, fosfolípidos, tweens, triglicéridos, incluidos triglicéridos de cadena media, aceite de

soja o aceite de sésamo, o aceites sintéticos. La forma líquida de la composición farmacéutica puede contener además solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacárido, o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol. Cuando se administra en forma líquida, la composición farmacéutica contiene desde aproximadamente el 0,5 al 90 % en peso de compuesto de la presente invención, y de preferencia desde aproximadamente el 1 al 50 % de compuesto de la presente invención.

Quando se administra por inyección intravenosa, cutánea o subcutánea una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención, los compuestos de la presente invención estarán en la forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable, libre de pirógenos. La preparación de tales soluciones proteicas parenteralmente aceptables, teniendo especialmente en cuenta el pH, la isotonicidad, estabilidad y similares, está dentro de la habilidad en la técnica. Una composición farmacéutica preferida para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea debe contener, además de los compuestos de la presente invención, un vehículo isotónico tal como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, inyección de Ringer lactato o otro vehículo como se conoce en la técnica. La composición farmacéutica de la presente invención también puede contener estabilizantes, conservantes, tampones, antioxidantes, u otros aditivos conocidos por los expertos en la técnica.

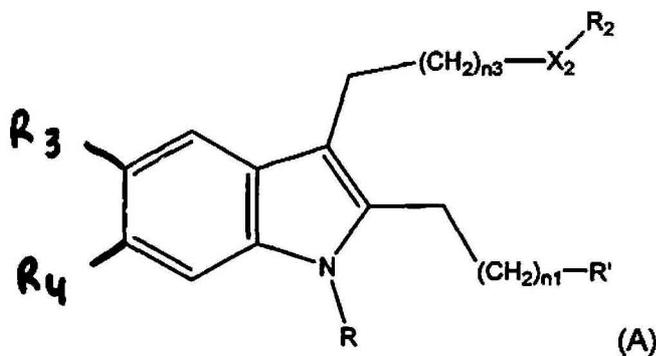
La cantidad de compuesto(s) de la presente invención en la composición farmacéutica de la presente invención dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección que se trate, y de la naturaleza de los tratamientos anteriores que el paciente haya experimentado. En última instancia, el médico a cargo del tratamiento decidirá la cantidad de compuesto de la presente invención con la que tratar a cada paciente individual. Inicialmente, el médico responsable administrará dosis bajas del compuesto de la presente invención y observará la respuesta del paciente. Pueden administrarse dosis mayores de los compuestos de la presente invención hasta que se obtenga el efecto terapéutico óptimo para el paciente, y en ese punto la dosificación no se aumenta más. Se contempla que las diversas composiciones farmacéuticas utilizadas para llevar a la práctica el procedimiento de la presente invención deben contener desde aproximadamente 0,1 µg hasta aproximadamente 100 mg (de preferencia desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 50 mg, de más preferencia desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 2 mg) de compuesto de la presente invención por kg de peso corporal.

La duración de la terapia intravenosa utilizando la composición farmacéutica de la presente invención variará, dependiendo de la gravedad de la enfermedad que se trate y de la condición y potencial respuesta idiosincrática de cada paciente individual. Se contempla que la duración de cada aplicación de los compuestos de la presente invención estará en el intervalo de 12 a 24 horas de administración intravenosa continua. En última instancia, el médico a cargo del tratamiento decidirá sobre la duración apropiada de la terapia intravenosa con la composición farmacéutica de la presente invención.

Se ha preparado una formulación oral a base de lípidos de la presente invención mezclando 50 % de PHOSOL® 53MCT (American Lecithin Company), 5 % de Polisorbato 80, 15 % de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8 LABRASOL® (Gattefosse Corp.), 15 % de carbonato de propileno y 15 % de compuesto(s) inhibidor(es) de cPLA2 activo(s) de la presente invención, estando cada porcentaje indicado en una proporción en peso.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar compuestos de la presente invención, que comprende incluir uno de los siguientes:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (A):



en la que X₂, n, n₁, n₂, n₃, n₄, R, R₂, R₃ y R₄ son como se definen en el presente documento; y

R' es NH₂, con un haluro de sulfonilo de fórmula



en la que hal es un halógeno adecuado y n_2 , X_1 y R son como se definen en el presente documento, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I),

o

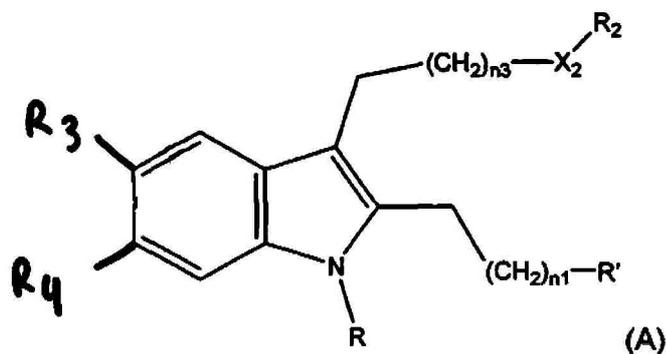
5 b) hidrolizar un compuesto de fórmula I, en la que R_2 comprende un éster, para proporcionar el ácido correspondiente,

o

c) convertir un compuesto de fórmula I que tiene un sustituyente reactivo en un compuesto diferente de fórmula I,

o

d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (A):



10

en la que X_2 , n , n_1 , n_2 , n_3 , n_4 , R, R_2 , R_3 y R_4 son como se definen en el presente documento; y

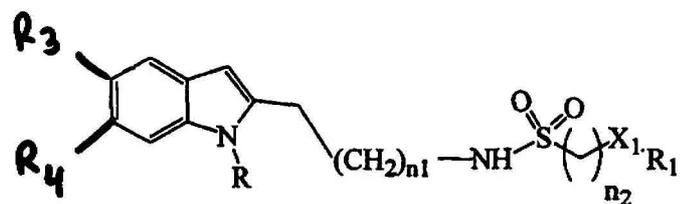
R' es $\text{-NH-5(O)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{n_2}\text{-halo}$ o $\text{-NH-5(Q)}_r\text{CH=CH}_2$ y n_2 es como se define en el presente documento, con un nucleófilo de fórmula:



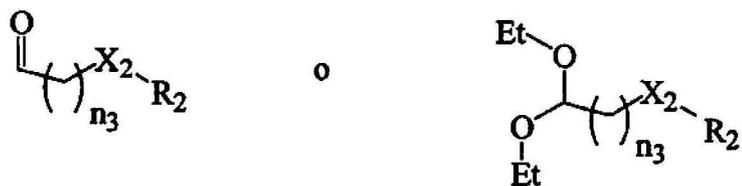
15 en la que X_1 y R_1 son como se definen en el presente documento, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I);

o

e) alquilar un compuesto de fórmula

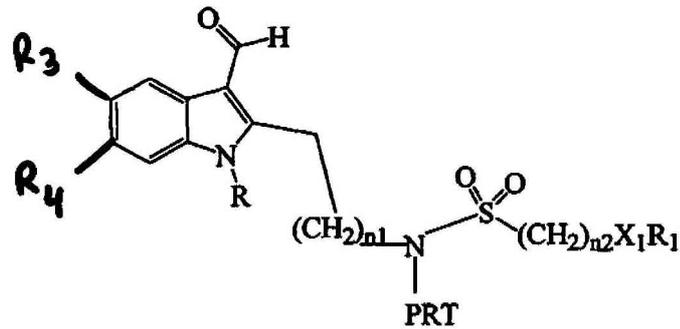


20 en la que R, R_1 , R_3 , R_4 , X_1 y n_2 son como se definen en el presente documento, con un aldehído o acetal de fórmula



en la que R_2 , X_2 y n_3 son como se definen en el presente documento, o

f) hacer reaccionar un 3-formil indol de fórmula

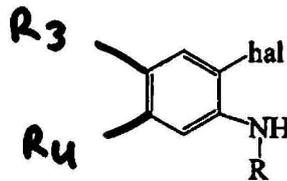


en la que PRT es un grupo protector, R, R₁, R₃, R₄, X₁ y n₂ son como se definen en el presente documento, con una amina de fórmula:



en la que R_{iii} es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y R₂ es como se define en el presente documento, para dar un compuesto de fórmula I en la que X₂ es -R_{iii}N-CH₂-, o

g) hacer reaccionar una amina de alquilo de fórmula

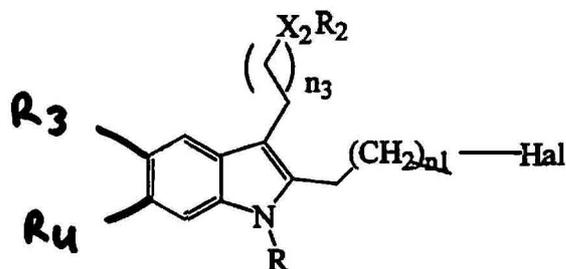


10 en la que hal es un halógeno adecuado y R, R₃ y R₄ son como se definen en el presente documento, con un alquilo de fórmula

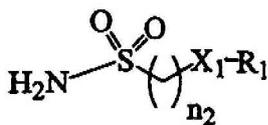


en la que R₁, R₂, X₁ y X₂ son como se definen en el presente documento, para dar un compuesto de fórmula (I), o

h) hacer reaccionar un haluro de fórmula

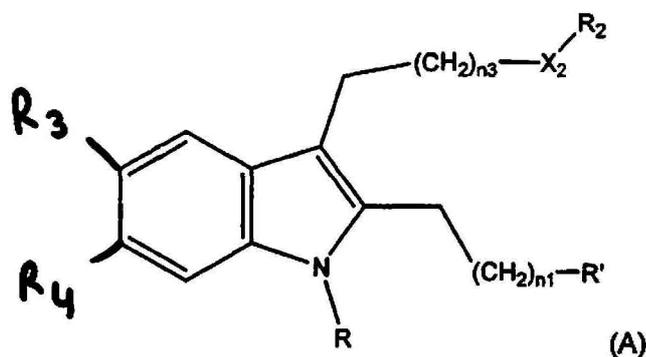


15 en la que Hal es un halógeno adecuado y R, R₂, R₃, R₄, X₂, n₁ y n₃ son como se definen en el presente documento, con una sulfonamida de fórmula



en la que R_1 , X_1 y n_2 son como se definen en el presente documento, para dar un compuesto correspondiente de fórmula (I).

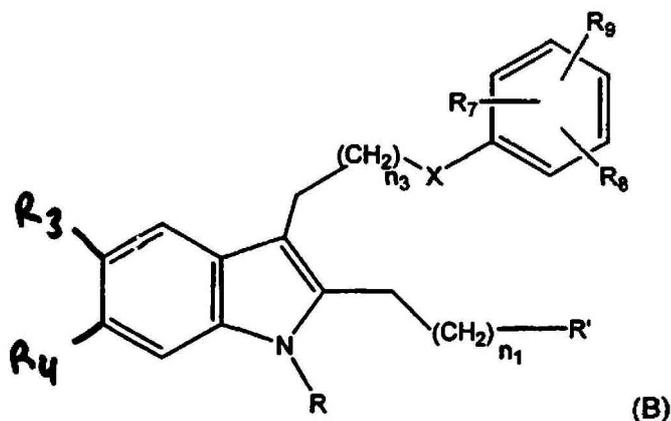
- 5 La presente invención también proporciona productos intermedios útiles para preparar los compuestos de fórmula (I), cuyos intermedios incluyen los que tienen la fórmula (A):



en la que X_2 , n , n_1 , n_2 , n_3 , n_4 , R , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente, y

R' está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{OH}$, $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_r(\text{CH}_2)_{nr}-\text{halo}$, $-\text{NH}-5(\text{O})_r-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{NH}_2$, o una forma protegida de $-\text{NH}_2$;

- 10 Los intermedios de ejemplo tienen la fórmula (B):



en la que n , n_1 , n_2 , n_3 , n_4 , R' , R , R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente, y

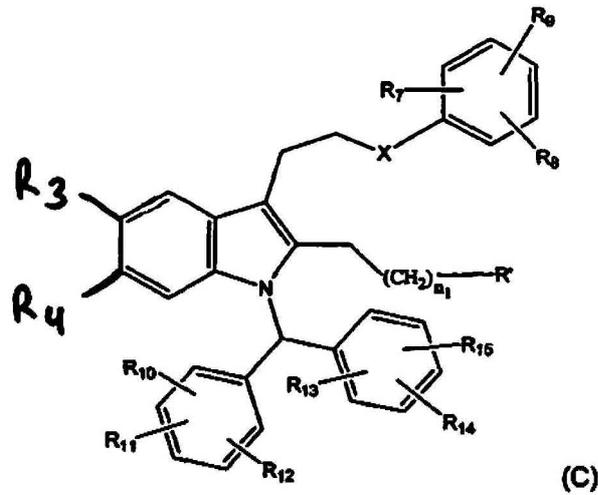
R_8 y R_9 son H;

- 15 R_7 representa $-(\text{CH}_2)_{n_4}-\text{CO}_2\text{H}$, una forma éster de $-(\text{CH}_2)_{n_4}-\text{CO}_2\text{H}$, o una mímica o un mimético de ácido farmacéuticamente aceptable;

y

X es un grupo conector seleccionado del grupo que consiste en $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NH}-$ y $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)-$.

Una forma de realización preferida de los intermedios de la presente invención comprende compuestos benzhidril indol de fórmula (C):



en la que:

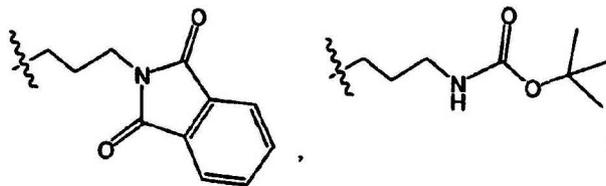
R', R₃, R₄, R₇₋₈, X, n₁, n₂ y n₄ son como se han definido anteriormente; y

R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son cada uno H.

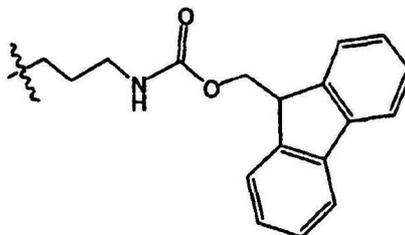
- 5 El término halógeno o halo se utiliza en la presente memoria para referirse a F, Cl, Br y I. Los átomos de halógeno preferidos en el grupo R' -NH-S(O)₂-(CH₂)_{n2}-halo incluyen bromo y cloro.

Las formas éster preferidas de los compuestos de fórmula C en la que R₇ es -(CH₂)_{n4}-CO₂H, son los ésteres de alquilo C₁-C₈, que incluyen los grupos alquilo lineales, ramificados y cíclicos, y los ésteres de bencilo.

- 10 Los grupos protectores de amina comercialmente disponibles y reconocidos en la técnica son útiles para formar las formas protegidas de los grupos -(CH₂)_{n1}-NH₂ descritos anteriormente. Estos incluyen los representados por las siguientes fórmulas, en las que el número de átomos de carbono en la cadena se presenta exclusivamente con fines ilustrativos y no limita el número de átomos de carbono en las cadenas de carbono correspondientes de la presente invención.



- 15 y



Otros ejemplos no limitantes de grupos protectores de amina útiles con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

- 20 1) los de tipo amida, tales como formilo, acetilo, cloroacetilo, tricloroacetilo, o-nitrofenilacetilo, o-nitrofenoxiacetilo, trifluoroacetilo, acetoacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo;

2) los de tipo carbamato aromático, tales como benciloxycarbonilo (CBZ) y bencilo sustituido una o más veces con alquilo, ciano, nitro, cloro, fluoro, bromo y metoxi; difenilmetilo, 1-(p-bifenil)-1-metiletilo, 9-fluorenilmetilo (Fmoc), 2-feniletilo y grupos cinamilo;

5 3) los de tipo carbamato alifático, tales como terc-butiloxycarbonilo (Boc), etilo, diisopropilmetilo, alilo, vinilo, t-amilo, diisopropilmetilo e isobutilo;

4) los de tipo carbamato de alquilo cíclico, tales como ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo y adamantilo;

5) grupos protectores de amina del tipo alquilo, tales como trifenilmetilo (tritilo) y bencilo;

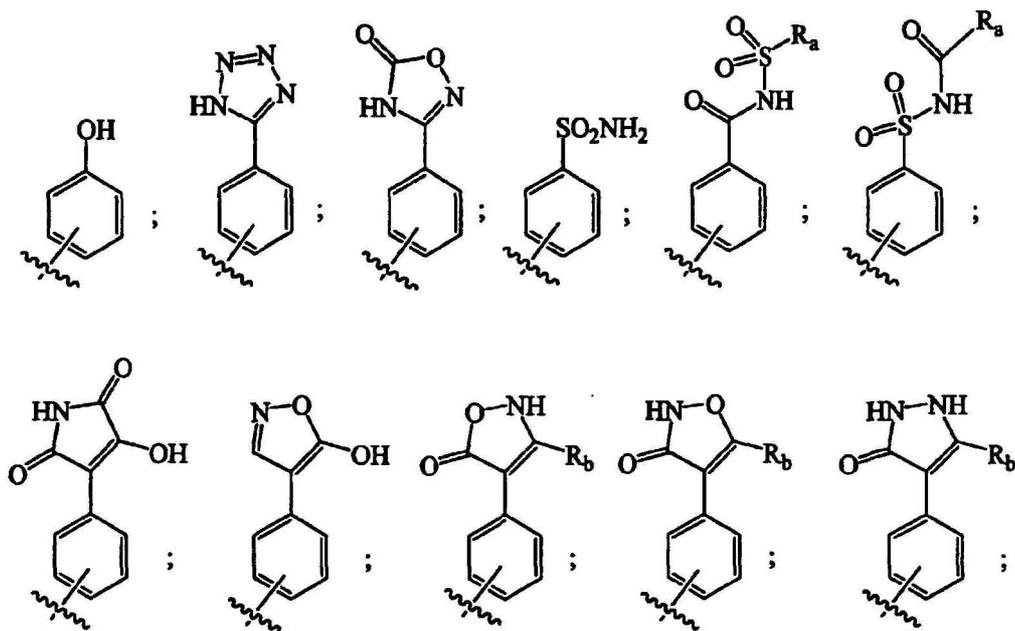
6) los grupos trialquilsilano, tales como trimetilsilano, trietilsilano, triisopropilsilano, tri-t-butilsilano, trifenilsilano, tritolilsilano, trimesitilsilano, metildifenilsilano, dinaftilmetilsilano, bis(difenil)metilsilano, etc; y

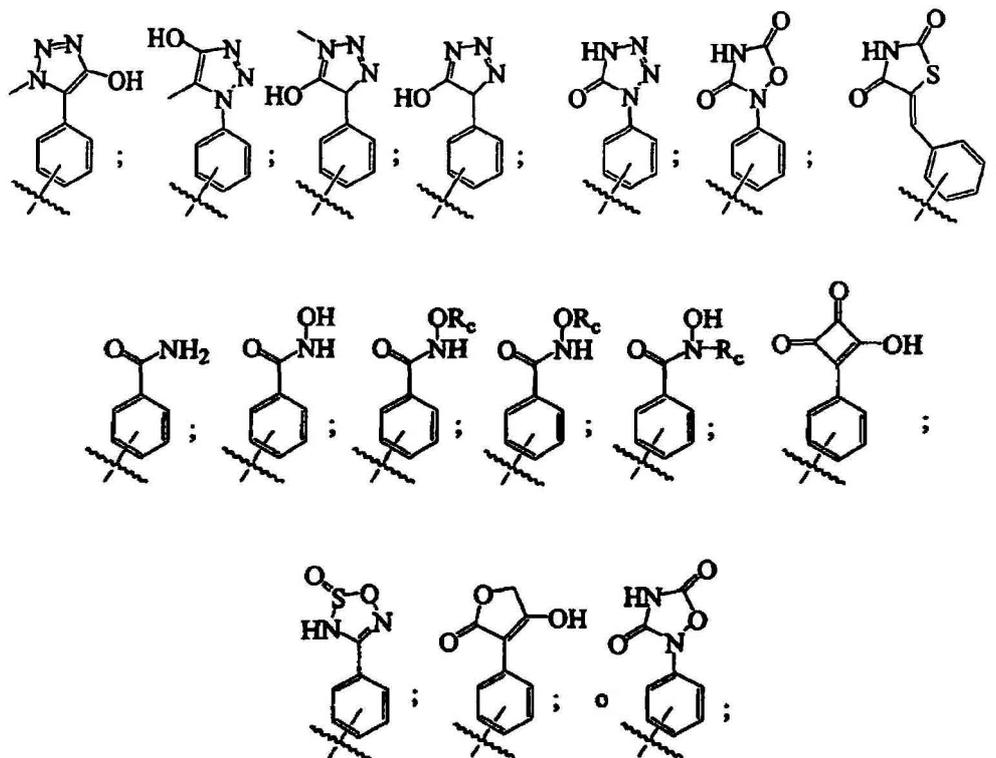
10 7) los grupos protectores del tipo que contienen tiol, tales como los grupos protectores feniltiocarbonilo y ditasuccinoilo.

Otros grupos protectores de amina preferidos para su uso con la presente invención son los grupos etoxycarbonilo, los grupos acilo, incluidos 4-clorobutilil isobutilo, o-nitrocinaoilo, picolinoilo, acilisotiocianato, aminocaproilo, benzoilo y similares, y los grupos aciloxi, incluidos metoxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxycarbonilo, 2-trimetilsililetoxycarbonilo, viniloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, 1,1-dimetilpropiniloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo, 2,4-diclorobenciloxycarbonilo, y similares.

15

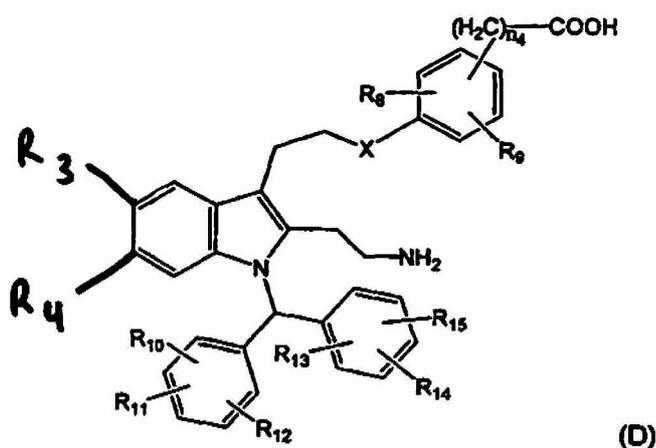
Las mímicas o los miméticos de ácido farmacéuticamente aceptables que pueden aparecer en R₇ incluyen los seleccionados de las fórmulas:





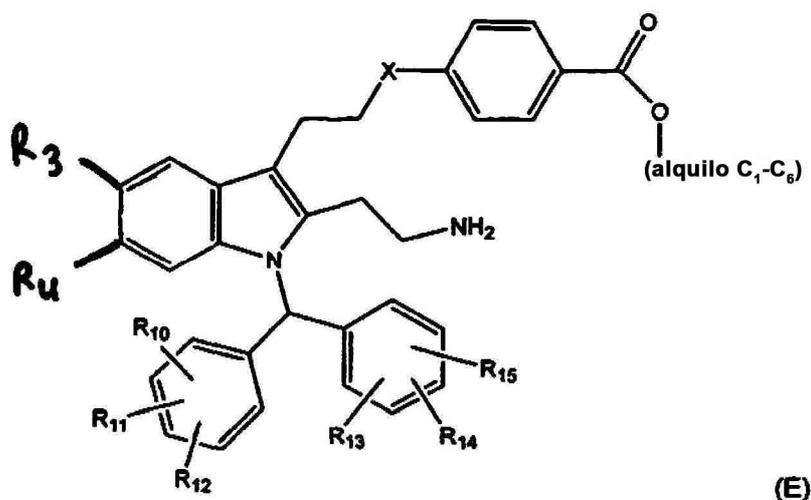
5 en las que R_a está seleccionado de $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$, fenilo o bencilo, estando los grupos fenilo o bencilo opcionalmente sustituidos por desde 1 hasta 3 grupos seleccionados de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, tioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CF}_3$, halógeno, $-\text{OH}$ o $-\text{COOH}$; R_b está seleccionado de $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, fenilo o bencilo, estando los grupos fenilo o bencilo opcionalmente sustituidos por desde 1 hasta 3 grupos seleccionados de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, tioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CF}_3$, halógeno, $-\text{OH}$ o $-\text{COOH}$; y R_c está seleccionado de $-\text{CF}_3$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

Otra forma de realización de preferencia de los compuestos de la presente invención está representada por la fórmula (D):



10 en la que cada una de las variables R_3 , R_4 , R_8 hasta R_{15} , X y n_4 son como se han definido anteriormente. Una forma de realización particularmente de preferencia son los compuestos de fórmula (D) en la que R_{10} hasta R_{15} son cada uno hidrógeno.

Otra forma de realización de preferencia de los intermedios de la presente invención son los de fórmula (E):



en la que cada una de las variables R₃ hasta R₁₅ y X son como se han definido anteriormente.

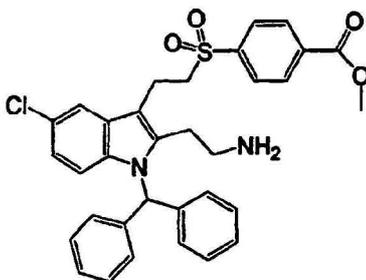
Una forma de realización particularmente de preferencia de la presente invención son los compuestos de fórmula (E) en la que R₁₀ hasta R₁₅ son cada uno hidrógeno.

- 5 Entre los intermedios de más preferencia de la presente invención están los siguientes compuestos que se designan como intermedios N^o 1, 2 y 3. También se muestra un procedimiento ilustrativo para la fabricación de estos intermedios. Estos ejemplos de compuestos y procedimientos altamente preferidos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

A continuación se ilustra la preparación de los intermedios:

10 **Intermedio N^o 1**

Metil éster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzihidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etanosulfonil}-benzoico.



- 15 **Etap 1:** Se disolvió 2-bromo-4-cloroanilina (1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (0,25 M), a continuación se añadió trietilamina y anhídrido de trifluoroacetilo (1,1 eq. de cada uno). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción, y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida con diclorometano como eluyente, dando el producto descrito con un rendimiento del 97 %. m/z (MH)⁺ 300,0.

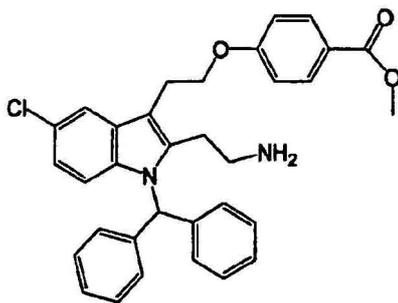
- 20 **Etap 2:** Se mezcló N-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (etapa 1.1 1,0 eq.) con 3-butin-1-ol (2,0 eq.), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,5 % eq.), trietilamina (3,0 eq.), CuI (5 % eq.) en DMF (0,2 M) en un recipiente sellado bajo atmósfera de N₂ y se calentó a 120 °C durante 4 horas. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Además, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna con MeOH al 2 %/CH₂Cl₂ dando el 2-(5-cloro-1H-indol-2-il)etanol descrito con un rendimiento del 67 %. m/z (MH)⁺ 194,09

- 25 **Etap 3:** Se añadió 2-(5-cloro-1H-indol-2-il) etanol (1 eq.) a una disolución (en atmósfera de N₂) que contenía terc-butildifenilcisolilano (1,2 eq.), imidazol (2,5 eq.) y DMF (1,8 M). La reacción se agitó durante la noche. Se inactivó con NaHCO₃ (ac.) y se extrajo con una mezcla de Et₂O/EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó con una columna de gel de sílice y hexano/CH₂Cl₂ 1:4 como eluyente. Se obtuvo 2-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)-5-cloro-1H-indol (aceite amarillo) con un rendimiento del 98 %.

- 5 **Etapa 4:** Se añadió 4-[(2-oxoetil)sulfanil]benzoato de metilo (3,7 eq.) a una disolución que contenía 2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil]-5-cloro-1H-indol (1 eq.), TFA (3 eq.) y 1,2-dicloroetano (0,1 M) a 0 °C bajo N₂. A continuación se añadió Et₃SiH (12 eq.) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con NaHCO₃ (ac.) y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó con una columna de gel de sílice y EtOAc/hexano 1:5 como eluyente. Se obtuvo 4-[(2-[2-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfanil]benzoato de metilo (sólido amarillo) con un rendimiento del 79 %.
- 10 **Etapa 5:** Se añadió 4-[(2-[2-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfanil]benzoato de metilo (1 eq.) a una suspensión de NaH (1,1 eq.) en DMF (0,37 M) a 0 °C bajo N₂. Después de 30 minutos se añadió Ph₂CHBr (1,8 eq.) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 3 horas, se inactivó la reacción con NH₄Cl (acuoso) y se extrajo con EtOAc/Et₂O, se mezcló y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó con una columna de gel de sílice y EtOAc/hexano 1:5. Se obtuvo 3-[4-[(2-[1-benzhidril-2-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfanil]fenil]benzoato de metilo (goma amarilla) con un rendimiento del 65 %.
- 15 **Etapa 6:** Se añadió NMO (4 eq.) a una disolución/suspensión que contenía 3-[4-[(2-[1-benzhidril-2-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfanil]fenil]benzoato de metilo (1 eq.), ACN (0,1 M) y tamices moleculares (1 g/mmol de benzoato) bajo N₂. Después de 10 minutos, se añadió TPAP (0,12 eq.) y la mezcla se calentó a 40 °C. Después de 1,5 horas, se enfrió y se filtró la reacción y se recogió el filtrado. Se purificó con una columna de gel de sílice y EtOAc/hexano 1:5. Se obtuvo 3-[4-[(2-[1-benzhidril-2-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (sólido blanco) con un rendimiento del 71 %.
- 20 **Etapa 7:** Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (1,2 eq.) a una disolución de 3-[4-[(2-[1-benzhidril-2-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfanil]fenil]benzoato de metilo (1 eq.) y THF (0,1 M) a 0 °C bajo N₂. La reacción se calentó a temperatura ambiente y después de 1 hora se inactivó con NH₄Cl (ac.). Se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó con una columna de gel de sílice y EtOAc/CH₂Cl₂ 1:9. Se obtuvo 3-[4-[(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi)etil)-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (sólido blanco) con un rendimiento del 86 %.
- 25 **Etapa 8:** Se añadió CH₃SO₂Cl (2 eq.) y Et₃N (2,5 eq.) a una disolución de 3-[4-[(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi)etil)-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (1 eq.) en CH₂Cl₂ (0,02 M) a 0 °C bajo N₂. Después de 1 hora, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Tras otra hora más, se añadió agua, se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente obteniéndose 3-[4-[(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (sólido de color amarillo claro) con un rendimiento del 99 %.
- 30 **Etapa 9:** Se colocaron juntos 3-[4-[(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (1 eq.), azida de sodio (5 eq.) y DMF (0,05 M) bajo atmósfera de N₂ y se calentó a 60 °C. Después de 1 hora se enfrió la reacción y se añadió agua. Se extrajo con mezcla de EtOAc/Et₂O y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente obteniéndose 3-[4-[(2-[2-(2-azido)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (sólido de color amarillo claro) con un rendimiento del 99 %.
- 35 **Etapa 10:** Se colocaron juntos 3-[4-[(2-[2-(2-azido)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (1 eq.), PPh₃ (2 eq.) y THF (0,1 M) bajo atmósfera de N₂ y se agitó durante la noche. Se añadió agua (1ml/1mmol de benzoato) y la reacción se agitó de nuevo durante la noche. La disolución se concentró y se purificó con una columna de gel de sílice y EtOAc/hexano 3:1, seguido por MeOH al 5 % en CH₂Cl₂. Se obtuvo 3-[4-[(2-[2-(2-amino)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (sólido de color amarillo claro) con un rendimiento del 99 %.
- 40 La síntesis del intermedio N^o 1 también se describe a continuación en el Ejemplo 135, Etapas 1-8. Este intermedio también podría sintetizarse por el procedimiento K o el procedimiento M, que se exponen a continuación.
- 45

Intermedio N^o 2

Metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzihidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico.



5 **Etapa 1:** A una disolución de metiléster del ácido 4-hidroxi-benzoico (1,0 eq.) en DMF (0,83 M) se le añadió K_2CO_3 (2,0 eq.) seguido de 2-bromo-1,1-dietoxi-etano y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 días. La cromatografía en capa fina (TLC) mostró una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaOH 1 N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó dando el producto deseado con un rendimiento del 84 %. Este material se usó en la siguiente etapa sin otra purificación.

10 **Etapa 2:** Al producto anterior (1,0 eq.) y 5-cloro-2-metil indol (1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (0,12 M) se le añadió trietilsilano (3,0 eq.) seguido de ácido trifluoroacético (3,0 eq.). Tras una agitación durante la noche a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y ácido trifluoroacético (1,0 eq.), se agitó a temperatura ambiente durante dos días, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con NaOH 1N, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La trituración del material con CH_2Cl_2 y hexanos proporcionó el indol alquilado C3 con un rendimiento del 92 %.

15 **Etapa 3:** Al indol anterior (1,0 eq.) en DMF (0,36 M) a 25 °C se le añadió NaH (1,2 eq., dispersión al 60 % en aceite), y la disolución marrón se agitó a una temperatura de 0 a -5 °C durante 1 hora y a continuación se añadió el compuesto bromodifenilmetano (1,1 eq.), posteriormente la mezcla de reacción se agitó durante la noche. A continuación se extinguió con agua, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna dando un rendimiento del 72 % del producto deseado.

20 **Etapa 4:** Al indol N-alquilado anterior (1,0 eq.) en CCl_4 (0,2 M), se le añadió N-bromosuccinimida (2,0 eq.) y una cantidad catalítica de peróxido de benzoílo. La disolución se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a 25 °C, se filtró, y el sólido se lavó con CCl_4 . El filtrado se concentró hasta obtener una espuma, que se secó. La espuma se disolvió en acetona y se añadió Ag_2CO_3 (1,1 eq.) seguido de agua y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró y se lavó con acetona. El filtrado se concentró hasta obtener un residuo, al que se le añadió agua. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y, a continuación, la purificación mediante cromatografía del residuo dio el producto deseado con un rendimiento del 85 %. Como alternativa, puede verse el dibromuro de la reacción con NBS en DMSO (concentración al 10-20 % en peso) en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Cuando se consideró que la reacción se había completado, se vertió en agua y el precipitado resultante se aisló por filtración, la torta se lavó con agua y se secó dando un rendimiento esencialmente cuantitativo.

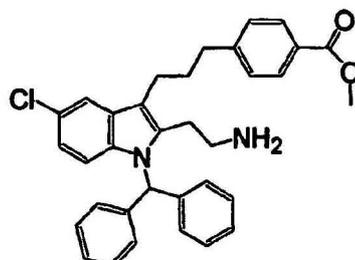
30 **Etapa 5:** Al aldehído anterior (1,0 equivalente) en CH_3NO_2 (0,2 M) se le añadió acetato de amonio (4 equivalentes) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta obtener un precipitado sólido cristalino de color naranja. La mezcla se refrigeró durante una noche y se recogió la nitroolefina (rendimiento del 76 %) por filtración. La evaporación de la fase de disolución y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de tolueno al 100% → de EtOAc al 1%-tolueno) dio una cantidad adicional de la nitroolefina (rendimiento del 23 %).

40 **Etapa 6:** Se suspendió polvo de cinc (20 equivalentes) en disolución acuosa de HCl al 5 % (Zn 8 M/HCl al 5 %). A esta mezcla se le añadió $HgCl_2$ (0,28 equivalentes). La mezcla se agitó durante 10 minutos, se dejó decantar la fase acuosa, se sustituyó por HCl al 5 % recién preparado y se agitó de nuevo la mezcla durante 5 minutos. Se eliminó la fase acuosa. La amalgama de cinc y mercurio generada de esta manera se añadió a una mezcla de la nitroolefina (1,0 equivalente) y HCl concentrado (80 equivalentes) en THF (nitroolefina 0,04 M/THF). La mezcla se mantuvo a reflujo suave durante 1 hora. La formación del producto se siguió mediante análisis por TLC. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos se separaron por filtración a través de celite. Se añadió NH_4OH concentrado a la fase de disolución y se concentró la mezcla en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y NH_4OH concentrado. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna dio el producto deseado (rendimiento del 65 %).

La síntesis del intermedio N° 2 también se describe en el Ejemplo 1, Etapas 1-6. Este intermedio también podría sintetizarse usando los procedimientos K, L o M, tal como se expone a continuación.

Intermedio N° 3

Metiléster del ácido 4-{3-[2-(2-amino-etil)-1-benzihidril-cloro-1H-indol-3-il]-propil}-benzoico



5

Etapa 1: Se agitó una mezcla de metil-4-yodobenzoato (5,3 g, 20,2 mmol), alcohol alílico (1,78 g, 30,3 mmol), NaHCO₃ (4,24 g, 50,5 mmol), Pd(OAc)₂ (0,14 g, 0,60 mmol), (n-Bu)₄NBr (6,55 g, 20,2 mmol) y tamices moleculares 4-A (4,1 g) en DMF anhidro (69 ml) a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. La cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, EtOAc al 10-20 %/hexanos) dio 2,11 g (85 % en base al material de partida recuperado) del metiléster del ácido 4-(3-oxo-propil)-benzoico deseado, como un aceite transparente.

10

Etapa 2: A una disolución de 5-cloro-2-metilindol (0,86 g, 5,2 mmol) y metiléster del ácido 4-(3-oxo-propil)-benzoico (1,0 g, 5,2 mmol) en cloruro de metileno (50 ml), se le añadió TFA (1,78 g, 15,6 mmol), seguido de trietilsilano (1,81 g, 15,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se inactivó con disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se lavó la fase orgánica con disolución saturada de NaHCO₃, agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna con EtOAc al 10-20 %/hexanos dando el producto deseado con un rendimiento del 94 % (1,67 g).

15

Etapa 3: A una disolución del producto de la etapa 2 (1,66 g, 4,86 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,24 g, 5,83mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, a continuación se añadió gota a gota bromuro de benzhidrido (1,8 g, 7,29 mmol) en DMF (5 ml). Esta mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (500 ml) a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida hasta obtener un jarabe marrón, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 10 %/hexanos como eluyente para aislar 4 como un sólido blanco con un rendimiento del 59 % (1,47 g).

20

25

Etapa 4: El producto anterior (1,46 g, 2,87 mmol) se disolvió en CCl₄ (14,5 ml), a continuación se añadió NBS (1,02 g, 5,73mmol) y peróxido de benzoílo (2 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora (hasta que desapareció todo el material de partida). Esta mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con CCl₄. El filtrado se evaporó dando un residuo marrón, que se disolvió en acetona (40 ml) y agua (4 ml), a continuación se añadió Ag₂CO₃ (1,75 g, 3,16 mmol) a esta disolución y posteriormente se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través celite, se evaporó el disolvente a presión reducida y se añadió agua al residuo. Se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó dando un jarabe, que se purificó con EtOAc al 10 %/hexanos para aislar el 2-formil indol (1,13 g) con un rendimiento del 75 %. Como alternativa, puede verse el dibromuro de la reacción con NBS en DMSO (concentración al 10-20 % en peso) y agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Cuando se consideró que la reacción había completado, se vertió en agua y el precipitado resultante se aisló por filtración, la torta se lavó con agua y se secó dando un rendimiento esencialmente cuantitativo.

30

35

Etapa 5: A una disolución del 2-formil indol anterior (0,52 g, 1 mmol) en CH₃NO₂ (6,2 ml) se le añadió NH₄OAc (0,077 g, 1 mmol), la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, a continuación se añadió NH₄OAc (0,077 g, 1 mmol), se siguió calentando a reflujo durante otra hora más y se añadió nuevamente NH₄OAc (0,077 g, 1 mmol) y se siguió calentando durante 1 hora más. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió EtOAc (50 ml), seguido de la adición de 100 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó dando una espuma amarilla, que se sometió a purificación por medio de cromatografía utilizando EtOAc al 10 %/hexanos como eluyente dando 6 como una espuma amarilla con un rendimiento del 68 % (0,38 g).

40

45

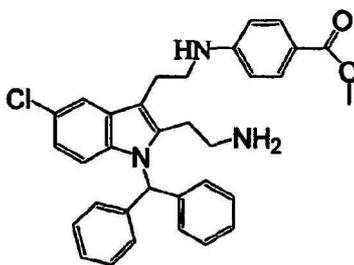
Etapa 6: Se generó Zn(Hg) mediante la adición de HgCl₂ (3,4 g, 7,2 mmol) a una mezcla de polvo de Zn (34,68 g, 530,35 mmol) y HCl al 5% (38 ml) en un vaso de precipitados de 100 ml. Esta mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. La fase acuosa se dejó decantar y se añadieron 38 ml de HCl al 5 % nuevamente y la mezcla se

agitó durante 10 min. La fase acuosa se dejó decantar. Este sólido se añadió al compuesto de vinil nitro 6 (15 g, 26,57 mmol) en THF (660 ml) y HCl concentrado (64,5 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se sometió a reflujo durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Se añadió disolución acuosa de NH₄OH (200 ml) al filtrado, se agitó durante 15 minutos y se eliminó el THF a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró dando una espuma marrón, que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo la columna con CHCl₃ al principio para eliminar impurezas no polares, a continuación con MeOH al 2 %/CHCl₃ aislándose la amina deseada con un rendimiento del 46 % (6,1 g).

La síntesis del intermedio N^o 3 también se describe a continuación en el Ejemplo 42, Etapas 1-6. Este intermedio también se podría formar utilizando los Procedimientos J, K o M, tal como se expone a continuación.

Intermedio N^o 4

Metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etilamino}-benzoico



Etapas 1: A una disolución de 4-cloro-2-yodoanilina (16,5 g, 65,1 mmol) en DMF (250 ml) a la que se le añadió \square -bromodifenilmetano (21,5 g, 84,6 mmol) y ⁱPr₂NEt (23 ml, 130 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante la noche. Tras eliminar los volátiles a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua (3 veces), salmuera y se secó sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía en columna de SiO₂ (hexanos a EtOAc al 5 %/hexanos) dio la benzhidril-(4-cloro-2-yodo-fenil)-amina deseada (26,1 g, rendimiento del 97 %) como un sólido amarillento.

Etapas 2: Se agitó una mezcla de benzhidril-(4-cloro-2-yodo-fenil)-amina (26,1 g, 62,2 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (1,90 g, 2,67 mmol), CuI (1,2 g, 6,2 mmol), 3-butin-1-ol y Et₃N (120 ml) a 45 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se aclaró con EtOAc. El filtrado se concentró, se disolvió nuevamente en EtOAc, se lavó con agua (3 veces), salmuera y se secó sobre MgSO₄. El 4-[2-(benzhidril-amino)-5-cloro-fenil]-but-3-in-1-ol bruto (25,5 g) se utilizó directamente en la siguiente etapa sin otra purificación.

Etapas 3: Se calentó una disolución de 4-[2-(benzhidril-amino)-5-cloro-fenil]-but-3-in-1-ol bruto (25,5 g) y CuI (2,7 g, 14,1 mmol) en DMF (200 ml) a 125 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se aclaró con EtOAc. El filtrado se concentró, se disolvió nuevamente en EtOAc, se lavó con agua (3 veces), salmuera y se secó sobre MgSO₄. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 30 %/hexanos) dio 2-(1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-2-il)-etanol como un sólido amarillo (14,5 g, 73 % en 2 etapas).

Etapas 4: A una disolución de 2-(1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-2-il)-etanol (15,3 g, 42,3 mmol) en CH₂Cl₂ (190 ml) a 0 °C se le añadió imidazol (3,72 g, 55,0 mmol) y TBDPSCI (13,2 ml, 50,8 mmol). Tras agitar a la misma temperatura durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se lavó con agua fría (3 veces), salmuera y se secó sobre MgSO₄. El éter de sililo bruto se utilizó en la siguiente etapa directamente sin otra purificación.

Etapas 5: A una disolución del éter de sililo bruto en Et₂O (200 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (4,84 ml, 55,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 4 horas antes de añadir Et₃N (35 ml) y MeOH (10 ml). La mezcla se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. El ceto éster se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 6: Al ceto-éster en THF (300 ml) se le añadió gota a gota BH₃.Me₂S (10 M, 36 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C antes de añadir NaOH (al 30 %, 150 ml) y se siguió la agitación durante 30 minutos. Se eliminó el THF a presión reducida y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. La purificación en cromatografía en columna (EtOAc del 15 al 20 %/hexanos) dio el producto deseado como un sólido blanco (15,9 g, 24,7 mmol, 58 % en 3 etapas).

Etapas 7: A una disolución de cloruro de oxalilo (0,372 ml, 4,27 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota DMSO (0,661 ml, 9,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos antes de introducir una disolución de 2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etanol

(2,50 g, 3,88 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml). Tras otros 40 minutos de agitación, se añadió ⁱPr₂NEt (3,38 ml, 19,4 mmol) y la reacción se inactivó con agua fría (5 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El {1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-acetaldehído bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

5 **Etapa 8:** A una disolución del aldehído bruto (3,88 mmol) en 1,2-dicloroetano (39 ml) a 0 °C se le añadió 4-aminobenzoato de metilo (645 mg, 4,27 mmol), ácido acético (1,33 ml) y NaBH(OAc)₃. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con NaHCO₃ frío. Un tratamiento de extracción proporcionó el metiléster del ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etilamino)-benzoico deseado, que se usó directamente en la siguiente etapa sin otra purificación.

10 **Etapa 9:** Al metiléster del ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etilamino)-benzoico (3,88 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C se le añadió una mezcla de HOAc:TBAF 1 M (en THF) (2,3 ml:5,8 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 18 horas. El tratamiento de extracción seguido de trituración con EtOAc al 5 %/hexanos dio el metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etilamino}-benzoico deseado, ligeramente impuro, como un sólido blanco (92 %, en 3 etapas).

15 **Etapa 10:** A una disolución de metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etilamino}-benzoico (1,64 g, 3,04 mmol) en CH₂Cl₂ a 0 °C se le añadió Et₃N (0,636 ml, 4,56 mmol) y MsCl (0,282 ml, 3,64 mmol). Después de agitar a la misma temperatura durante 35 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría. Un tratamiento de extracción reveló el mesilato bruto como un sólido blancuzco (1,70 g, 90 %).

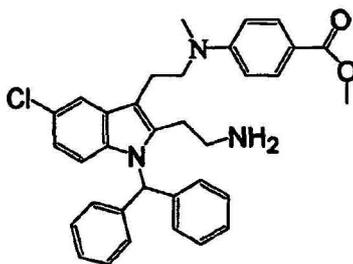
20 **Etapa 11:** Se agitó una disolución del mesilato bruto (1,70 g, 2,75 mmol) y NaN₃ (89 mg, 13,8 mmol) en DMF (14 ml) a 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se sometió a un tratamiento acuoso seguido de cromatografía de resolución rápida en columna dando el metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etilamino}-benzoico deseado (813 mg, rendimiento del 52 %).

25 **Etapa 12:** Al metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etilamino}-benzoico (400 mg, 0,709 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C se le añadió Ph₃P (223 mg, 0,851 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 11 horas y a 35 °C durante 4 horas antes de añadir agua (50 ul) y se siguió la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se secó con MgSO₄ y se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida en columna (EtOAc hasta MeOH al 20 %/EtOAc con Et₃N al 1 %) dando el metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etilamino}-benzoico (201 mg, 53 %) deseado, como un sólido.

La síntesis del Intermedio N° 4 se describe también a continuación en el Ejemplo 142, Etapas 1-12.

30 **Intermedio N° 5**

Metiléster del ácido 4-({2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etil}-metil-amino)-benzoico



35 **Etapa 1:** Se trató {1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-acetaldehído bruto de la Etapa 7 de la síntesis del intermedio N° 4, con metiléster del ácido 4-metilamino-benzoico según el procedimiento de la Etapa 8 del producto intermedio N° 4 para dar el metiléster del ácido 4-[(2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-3-il}-metil-amino)-benzoico deseado, con un rendimiento del 73 %.

Etapa 2: El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para el intermedio N° 4 en la Etapa 9. El metiléster del ácido 4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etil}-metil-amino)-benzoico bruto se usó en la siguiente etapa directamente sin otra purificación.

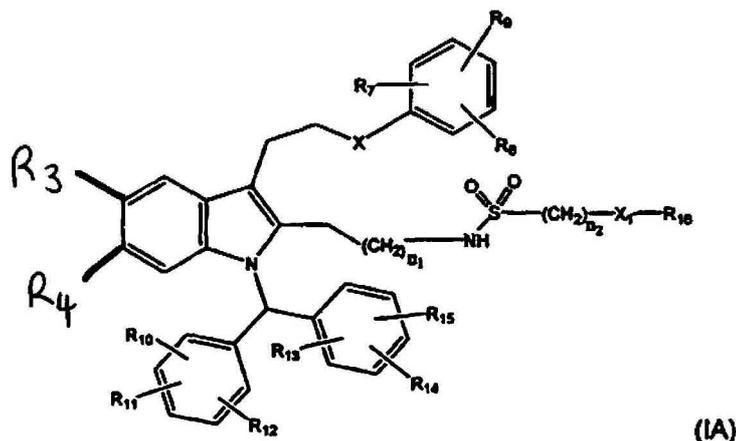
40 **Etapa 3-6:** Se preparó metiléster del ácido 4-({2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etil}-metilamino)-benzoico según el procedimiento descrito para el intermedio N° 4 en las Etapas 10-12 con un rendimiento del 61 % (3 etapas).

45 **Etapa 7:** Se agitó una disolución de metiléster del ácido 4-({2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etil}-metil-amino)-benzoico (410 mg, 0,709 mmol) y Pd al 10 %/C (155 mg) en MeOH:CH₂Cl₂ (= 7 ml:1 ml) bajo atmósfera de H₂ (1 atm) durante 2 horas 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se aclaró con MeOH y

CH₂Cl₂. La cromatografía de resolución rápida en columna (CH₂Cl₂ hasta MeOH al 8 %/CH₂Cl₂) del residuo dio el metiléster del ácido 4-([2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etil]-metil-amino)-benzoico deseado con un rendimiento del 78 % (305 mg).

La síntesis del intermedio N° 5 también se describe a continuación en el Ejemplo 146, Etapas 1-7.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden usarse como intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula I farmacéuticamente útiles, incluidos los que tienen la fórmula IA:



en la que:

- 10 X es un grupo conector seleccionado de -O-, -CH₂-, -SO₂-, -NH- y -N alquilo C₁-C₆-; R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son cada uno H

R₈ y R₉ son H;

R₇ es la fórmula -(CH₂)_{n4}-CO₂H o una mímica o un mimético de ácido farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente;

R₃ y R₄ son cada uno como se han definido anteriormente

- 15 n₁ es 1;

n₂ es un número entero de 0 a 4;

X₁ está seleccionado de un enlace químico o -S-,

- 20 R₁₆ es un resto de anillo seleccionado de alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, piridinilo, tienilo, morfolinilo, pirazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo o imidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido por desde 1 hasta 3, de preferencia desde 1 hasta 2, sustituyentes seleccionados independientemente de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, -alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH (alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -NO₂, -SO₂(alquilo C₁-C₃), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₃), -SO₂N(alquilo C₁-C₃)₂, OCF₃, -COOH, -CH₂-COOH, -CH₂-N(alquilo C₁-C₆), -CH₂-N(alquilo C₁-C₆)₂, -CH₂-NH₂ o piridina;

o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 Entre las formas de éster de más preferencia de los compuestos de fórmula (IA) en la que R₇ es la fórmula -(CH₂)_{n4}-CO₂H, están los ésteres de alquilo C₁-C₆, que incluyen grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos, o ésteres de bencilo.

- 30 Los compuestos de la invención se pueden preparar por uno cualquiera de los procesos descritos en el presente documento. Donde resulte apropiado, los restos o sitios reactivos pueden protegerse durante la reacción con agentes protectores adecuados, que posteriormente se eliminan una vez que la reacción se completa. Los reactivos adecuados son muy conocidos en la técnica.

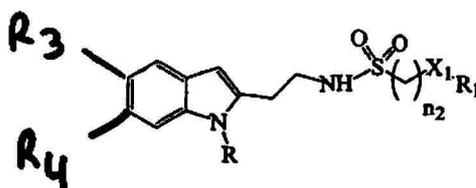
- 35 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar por medio de un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (A) en la que R' es NH₂ con un haluro de sulfonilo de fórmula hal-SO₂(CH₂)_{n2}X₁R₁, en la que hal es un halógeno adecuado, por ejemplo Cl, y n₂, X₁ y R₁ son como se definen en el presente documento. Esto puede llevarse a cabo adecuadamente en condiciones bifásicas, por ejemplo, utilizando bicarbonato de sodio acuoso/diclorometano o en un disolvente orgánico con la adición de una base de amina orgánica impedida.

Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar por medio de un procedimiento que comprende hidrolizar un compuesto de fórmula I en la que R₂ comprende un éster para proporcionar el ácido correspondiente. Esto puede llevarse a cabo adecuadamente bajo condiciones básicas con hidróxido de sodio en agua y metanol y THF a temperatura ambiente o a temperatura elevada. Como alternativa, se puede escindir adecuadamente mediante tratamiento con tiometóxido de sodio en un disolvente tal como THF o DMF a temperaturas elevadas (por ejemplo, 50 °C - 100 °C).

Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar por medio de un procedimiento que comprende convertir un compuesto de fórmula I que tiene un sustituyente reactivo en un compuesto diferente de fórmula I. Por ejemplo, se puede convertir un halo en la amina correspondiente. Esto puede llevarse a cabo adecuadamente usando una base, una amina, un ligando fosfina y un reactivo de paladio.

Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar por medio de un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula A en la que R' es -NH-S(O)₂-(CH₂)_{n₂}-halo o -NH-S(O)₂-CH=CH₂ y n₂ es como se define en el presente documento, con un nucleófilo de fórmula HX₁R₁, en la que X₁ y R₁ son como se definen en el presente documento. Esto puede llevarse a cabo adecuadamente utilizando una base orgánica adecuada, por ejemplo, base de Hunigs y aplicando calor hasta que la reacción se complete.

Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar por medio de un procedimiento que comprende la alquilación de un compuesto de fórmula



en la que R, R₁, R₃, R₄, X₁ y n₂ son como se definen en el presente documento,

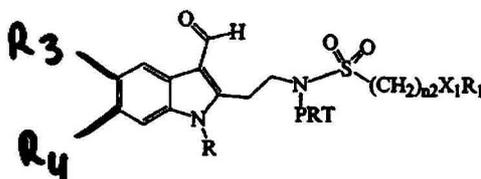
con un aldehído o acetal de fórmula



en la que R₂, X₂ y n₃ son como se definen en el presente documento.

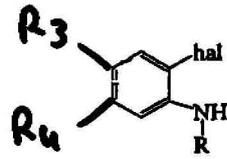
Esto puede llevarse a cabo adecuadamente bajo la acción de un ácido de Bronsted o de Lewis, tal como ácido trifluoroacético y un agente reductor, tal como trietilsilano.

Los compuestos de fórmula I en la que X₂ es -R_{iii}N-CH₂- se pueden preparar por medio de un procedimiento que comprende hacer reaccionar un 3-formil indol de fórmula



en la que PRT es un grupo protector, R, R₁, R₃, R₄, X₁ y n₂ son como se definen en el presente documento, con una amina de fórmula R_{iii}NH-CH₂-R₂, en la que R_{iii} es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y R₂ es como se define en el presente documento. Esto puede llevarse a cabo adecuadamente en un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio y un ácido, tal como ácido acético glacial. Los grupos protectores adecuados son muy conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar por medio de un procedimiento que comprende hacer reaccionar una alquilamina de fórmula



en la que hal es un halógeno adecuado, por ejemplo I o Br, y R, R₃ y R₄ son como se definen en el presente documento,

con un alquino de fórmula

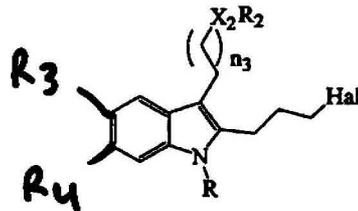


5

en la que R₁, R₂, X₁ y X₂ son como se definen en el presente documento.

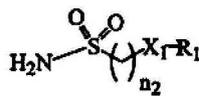
Esto puede llevarse a cabo adecuadamente en condiciones catalizadas con paladio en presencia de una fuente de cloruro, una base y con o sin una fosfina.

10 Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar por medio de un procedimiento que comprende hacer reaccionar un haluro de fórmula



en la que Hal es un halógeno adecuado, por ejemplo Br, y R, R₂, R₃, R₄, X₂ y n₃ son como se definen en el presente documento,

con una sulfonamida de fórmula



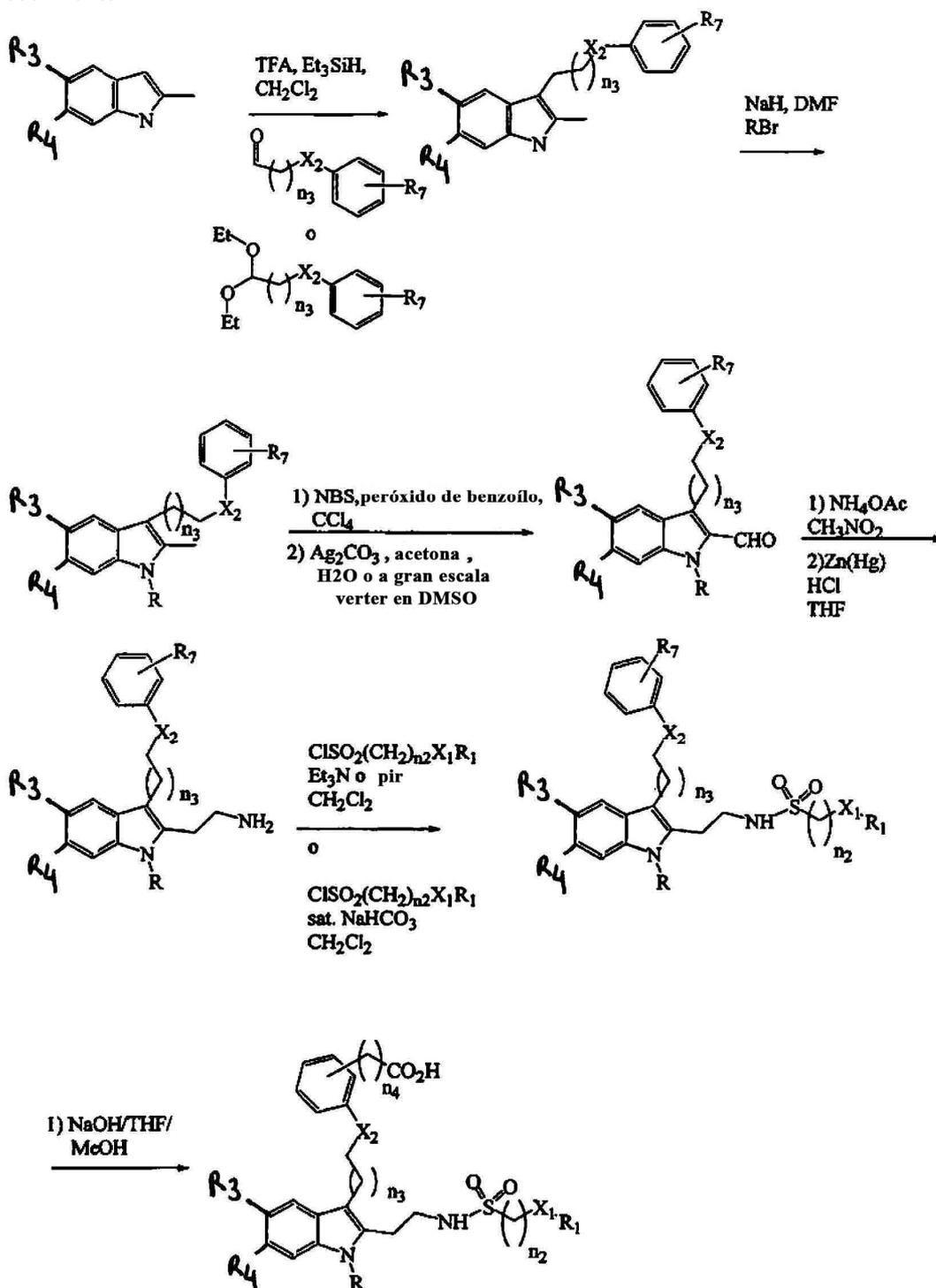
15

en la que, R₁, X₁ y n₂ son como se definen en el presente documento.

Esto puede llevarse a cabo adecuadamente usando una base fuerte, tal como NaH, nBuLi, etc.

La presente invención puede entenderse además mediante los siguientes ejemplos específicos no limitantes que ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

Procedimiento A

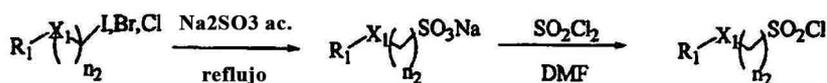


Procedimiento A

- 5 El indol inicial del procedimiento A puede alquilarse en la posición C3 (el átomo de carbono en la posición 3 del resto indol) con aldehídos o los correspondientes acetales en presencia de un ácido de Lewis o de Bronsted, tales como eterato de trifluoruro de boro o ácido trifluoroacético. El nitrógeno del indol puede alquilarse a continuación por tratamiento con una base fuerte, tal como bis(trimetilsilil)amida de sodio, n-BuLi, hidruro de sodio o hidruro de potasio en un disolvente tal como DMF, DMSO o THF seguido de la exposición al haluro de alquilo apropiado. El producto resultante puede tratarse con tetrabromuro de carbono en tetracloruro de carbono y una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo para efectuar la dibromación del grupo metilo C2. El dibromuro puede a continuación o bien agitarse con carbonato de plata en agua y acetona o verterse en DMSO y agitarse. Ambos procedimientos generan el aldehído que a continuación se somete a la reacción de nitro aldol con nitrometano y una cantidad catalítica de
- 10

5 acetato de amonio a reflujo. El intermedio de vinil nitro resultante se reduce a la amina por tratamiento con amalgama de cinc y mercurio en una mezcla de THF y HCl concentrado a reflujo. Esta amina se puede tratar con el cloruro de sulfonilo requerido en condiciones bifásicas, bicarbonato de sodio acuoso/diclorometano o en disolvente orgánico con la adición de una base de amina orgánica impedida. La hidrólisis final se llevó a cabo bajo condiciones básicas con hidróxido de sodio en agua y metanol y THF a temperatura ambiente o a temperatura elevada. Como alternativa, se puede escindir mediante tratamiento con tiometóxido de sodio en un disolvente tal como THF o DMF a temperaturas elevadas (50 °C -100 °C). Este procedimiento se utilizó en la síntesis de los Ejemplos 1-88, 108-112 y 126-128.

Procedimiento B



10 El haluro inicial del procedimiento B se sometió a reflujo en sulfito de sodio acuoso y un co-disolvente adecuado, de ser necesario, tal como alcohol, dioxano, etc. para la cantidad de tiempo requerido para formar el sulfonato de sodio deseado. Este intermedio se trató con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo o cloruro de oxalilo, en diclorometano con una pequeña cantidad de DMF y se agitó durante varias horas a temperatura ambiente hasta que se formó el cloruro de sulfonilo. El cloruro de sulfonilo formado de ese modo se utiliza a continuación en bruto en el procedimiento A. Este procedimiento se utilizó en la síntesis de los Ejemplos 1-88, 108-112 y 126-128 cuando no estaba disponible comercialmente el cloruro de sulfonilo.

Ejemplo 1: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-[2-[(bencilsulfonil)amino]etil]-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico

Esta síntesis está representada en el Procedimiento A.

20 Etapa 1: Al metiléster del ácido 4-hidroxi-benzoico (1,0 eq.) en DMF (0,83 M) se le añadió K_2CO_3 (2,0 eq.) seguido de 2-bromo-1,1-dietoxi-etano y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 días. La TLC mostró una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaOH 1 N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente dando el producto deseado con un rendimiento del 84 %. Este material se usó en la siguiente etapa sin otra purificación.

25 Etapa 2: Al producto anterior (1,0 eq.) y 5-cloro-2-metil indol (1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (0,12 M) se le añadió trietilsilano (3,0 eq.) seguido de ácido trifluoroacético (3,0 eq.). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla de reacción agua y ácido trifluoroacético (1,0 eq.), se agitó a temperatura ambiente durante dos días, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con NaOH 1N, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La trituración del material con CH_2Cl_2 y hexanos proporcionó el indol alquilado C3 con un rendimiento del 92 %.

30 Etapa 3: Al indol anterior (1,0 eq.) en DMF (0,36 M) a 25 °C se le añadió NaH (1,2 eq, dispersión al 60 % en aceite), y la disolución marrón se agitó a una temperatura de 0 a -5 °C durante 1 hora, a continuación se añadió el compuesto bromodifenilmetano (1,1 eq.) y a continuación se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se extinguió posteriormente con agua, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna dando un 72 % del producto deseado.

35 Etapa 4: Al indol N-alquilado anterior (1,0 eq.) en CCl_4 (0,2 M) se le añadió N-bromosuccinimida (2,0 eq.) y una cantidad catalítica de peróxido de benzoílo. La disolución se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a 25 °C, se filtró y se lavó el sólido con CCl_4 . El filtrado se concentró hasta obtener una espuma, que se secó. La espuma se disolvió en acetona y se añadió Ag_2CO_3 (1,1 eq.) seguido de agua y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró y se lavó con acetona. El filtrado se concentró hasta obtener un residuo, al que se le añadió agua. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación la purificación cromatográfica sobre el residuo dio el producto deseado con un rendimiento del 85 %. Como alternativa, el dibromuro de la reacción con NBS puede verse en DMSO (concentración del 10 al 20% en peso) y agitarse durante 30 minutos a temperatura ambiente. Cuando se consideró que la reacción estaba completa, se vertió en agua y el precipitado resultante se aisló mediante filtración, la torta se lavó con agua y se secó dando un rendimiento esencialmente cuantitativo.

50 Etapa 5: Al aldehído anterior (1,0 equivalente) en CH_3NO_2 (0,2 M) se le añadió acetato de amonio (4 equivalentes) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta que precipitó un sólido cristalino naranja. La mezcla se refrigeró durante la noche y se recogió la nitroolefina (rendimiento del 76 %) por filtración. La evaporación de la fase de disolución y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de tolueno al 100 % → EtOAc al 1 %-tolueno) proporcionó una cantidad adicional de la nitroolefina (rendimiento del 23 %).

Etapa 6: Se suspendió polvo de cinc (20 equivalentes) en disolución acuosa de HCl al 5 % (Zn 8 M/HCl al 5 %). A esta mezcla se le añadió HgCl₂ (0,28 equivalentes). La mezcla se agitó durante 10 minutos, la fase acuosa se dejó decantar y se sustituyó por HCl al 5 % recién preparado y se agitó nuevamente la mezcla durante 5 minutos y se eliminó la fase acuosa. La amalgama de cinc-mercurio generada de esta manera se añadió a una mezcla de la nitroolefina (1,0 equivalente) y HCl concentrado (80 equivalentes) en THF (nitroolefina/THF 0,04 M). La mezcla se mantuvo a reflujo suave durante 1 hora. La formación de producto se siguió mediante análisis por TLC. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se separaron por filtración a través de celite. Se añadió NH₄OH concentrado a la fase de disolución y la mezcla se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y NH₄OH concentrado. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó el producto deseado (rendimiento del 65 %).

Etapa 7: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (1,0 equivalente) y NaHCO₃ saturado (0,14 M) en CH₂Cl₂ (0,07 M), se le añadió cloruro de α-toluenosulfonilo (1,0 equivalente). Después de 1 hora, la mezcla se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de elución usando EtOAc al 20 %-hexanos → EtOAc al 50 %-hexanos) dando un rendimiento del 86 % del producto deseado.

Etapa 8: El éster resultante se hidrolizó mediante agitación con NaOH 1 N (5 equivalentes) en THF (0,07 M) y suficiente MeOH para producir una disolución transparente. La reacción se controló mediante TLC (MeOH al 10 %-CH₂Cl₂) para verificar la desaparición del material de partida. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con H₂O y se acidificó hasta pH 2-4 utilizando HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró dando el producto deseado con un rendimiento del 92 %. EMAR calculado para [C₃₉H₃₅ClN₂O₅.S + H] 679,2028; hallado 679,2031.

Ejemplo 2: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-6-cloro-2-{2-[(isopropilsulfonil)-amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il] etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6, Ejemplo 1) y cloruro de isopropilsulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1 en la Etapa 7 con un rendimiento del 55 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 81 %. EMAR calculado para [C₃₅H₃₅ClN₂O₅. S + H] 631,2028; hallado 631,2029.

Ejemplo 3: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(butilsulfonil)amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il] etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 1-butanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para [C₃₆H₃₇ClN₂O₅. S + H] 645,2185; hallado 645,2185.

Ejemplo 4: Ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

Etapa 1: A 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) (1,0 equivalente) y Et₃N (3,0 equivalentes) o piridina (3,0 equivalentes) en CH₂Cl₂ (0,05 M), se le añadió cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo (1,2 equivalentes). La reacción se controló por TLC (MeOH al 10 %-CH₂Cl₂) y se calentó de ser necesario. Después de 30 minutos, la mezcla se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna dando un rendimiento del 92 % del producto deseado.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 89 %. EMAR calculado para [C₃₆H₃₃ClN₄O₅. S + H] 669,1933; hallado 669,1932.

Ejemplo 5: Ácido 4-[2-[1-benzhidril-2-(2-[(5-bromo-6-cloro-3-piridinil)sulfonil]amino)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 3-bromo-2-cloropiridina-5-sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1 en la Etapa 7 con un rendimiento del 74 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 98 %. EMAR calculado para [C₃₇H₃₀BrCl₂N₃O₅.S + H] 778,0539; hallado 778,0544.

Ejemplo 6: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-(((1R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metil)sulfonil)amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

5 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de (1R)-(-)-10-canforsulfonilo según el procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 con un rendimiento del 77 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 94 %. EMAR calculado para $[C_{42}H_{43}ClN_2O_6 \cdot S + H]$ 739,2603; hallado 739,26.

Ejemplo 7: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((metilsulfonil)metil)sulfonil)amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

10 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il] etoxi]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de (metanosulfonil)metanosulfonilo según el procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 4, con un rendimiento del 43 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 2 del Ejemplo 117 dando el ácido del título con un rendimiento del 95 %. EMAR calculado para $[C_{34}H_{33}ClN_2O_7 \cdot S_2 + H]$ 681,1491; hallado 681,1489.

Ejemplo 8: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({2-(1-naftil)etil}sulfonil)amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

15 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-(1-naftil)etanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 60 %.

20 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{44}H_{39}ClN_2O_5 \cdot S + H]$ 743,2341; hallado 743,2338.

Ejemplo 9: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-(((2-nitrobencil)-sulfonil)amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

25 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-nitro- α -toluenosulfonil según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 82 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 85 %. EMAR calculado para $[C_{38}H_{34}ClN_3O_7 \cdot S + H]$ 724,1879; hallado 724,1877.

Ejemplo 10: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((3,4-diclorobencil)sulfonil)amino)-etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

30 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de [(3,4-diclorofenil)-metil]sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 82 %.

35 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 86 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5 \cdot S + H]$ 747,1249; hallado 747,1249.

Ejemplo 11: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((3,5-diclorobencil)sulfonil)amino)-etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

40 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de [(3,5-diclorofenil)-metil]sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 100 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 98 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5 \cdot S + H]$ 747,1249; hallado 747,1249.

Ejemplo 12: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((3-trifluorometil)-bencil)sulfonil)-amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

45 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de [[3-(trifluorometil)-fenil]metil]sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 74 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 86 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{34}ClF_3N_2O_5 \cdot S + H]$ 747,1902; hallado 747,1904.

Ejemplo 13: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((4-trifluorometil)-bencil)sulfonyl]-amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi)benzoico

5 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de [[4-(trifluorometil)fenil]metil]sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 77 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 83 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{34}ClF_3N_2O_5S + H]$ 747,1902; hallado 747,1901.

Ejemplo 14: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((4-fluorobencil)-sulfonyl)-amino)-etil)-1H-indol-3-il)etoxi)benzoico

10 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y [(4-fluorofenil)metil]cloruro de sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 y Etapa 1 con un rendimiento del 86 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 94 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{34}ClFN_2O_5S + H]$ 697,1934; hallado 697,1938.

Ejemplo 15: Ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((4-clorobencil)sulfonyl)amino)-etil)-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico

15 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de [(4-clorofenil)-metil]sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 73 %.

20 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 99 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{34}Cl_2N_2O_5S + H]$ 713,1638; hallado 713,1643.

Ejemplo 16: Ácido 2-(2-(((2-aminobencil)sulfonyl)amino)etil)-4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi)benzoico

25 Etapa 1: Al 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[2-nitrobencil]bencil)-sulfonyl)amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo del Ejemplo 9, Etapa 1, (1,0 equivalente) en CH_2Cl_2 (0,014 M) se le añadió una mezcla de dihidrato de cloruro de estaño(II) (3,0 equivalentes) disuelto en HCl concentrado. Después de 16 horas, se alcalinizó la mezcla (pH 10) con NaOH 3 N y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de elución usando EtOAc al 20 %-hexanos → EtOAc al 50 %-hexanos) dando un rendimiento del 83 % del producto deseado.

30 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 83 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{36}ClN_3O_5S + H]$ 694,2137; hallado 694,2136.

Ejemplo 17: Ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((dimetilamino)sulfonyl)amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi)benzoico

35 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de dimetilsulfamoilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 49 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 95 %. EMAR calculado para $[C_{34}H_{34}ClN_3O_5S + H]$ 632,1981; hallado 632,1984.

Ejemplo 18 Ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((3,4-difluorobencil)sulfonyl)amino)-etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

40 Etapa 1: Al bromuro de 3,4-difluorobencilo (1,0 equivalente) en H_2O (0,74 M), se le añadió sulfito de sodio (1,1 equivalentes). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado blanco se filtró y se secó dando 95 % del intermedio de sulfonato de sodio.

45 Etapa 2: Al sulfonato de 3,4-difluorobencilo sodio (7,6 equivalentes) en CH_2Cl_2 (0,76 M) se le añadió DMF (5,6 equivalentes) y $SOCl_2$ (30 equivalentes). Después de 1 hora, se concentró la mezcla y se formó el azeótropo con tolueno. El residuo se suspendió en CH_2Cl_2 (0,38 M) y se añadió 4-(2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il] etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) (1,0 equivalente) y $NaHCO_3$ saturado (0,76 M). Después de 1 hora, la mezcla se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de elución usando EtOAc al 20 %-hexanos → EtOAc al 40 %-hexanos) dando el 94 % del intermedio de éster metílico.

50

Etapa 3: El éster metílico se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 93 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}ClF_2N_2O_5S + H]$ 715,184; hallado 715,1843.

Ejemplo 19: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-naftilmetil)sulfonil]amino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi}benzoico

5 Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de 2-(bromometil)naftaleno según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 34 %.

Etapa 2: El éster metílico se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 58 %.

10 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 74 %. EMAR calculado para $[C_{43}H_{37}ClN_2O_5S + H]$ 729,2185; hallado 729,2189.

Ejemplo 20: Ácido 3-(((2-{1-benzhidril-3-[2-(4-carboxifenoxi)etil]-5-cloro-1H-2-il}etil)amino)sulfonil)metil)benzoico

15 Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de 3-(bromometil)benzoato de metilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2.

Etapa 2: El éster metílico se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 23 %.

20 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el diácido del título con un rendimiento del 93 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{35}ClN_2O_7S + H]$ 723,1926; hallado 723,1932.

Ejemplo 21: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-((E)-2-feniletetil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il}etoxi}benzoico

25 Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de trans- α -estirenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 66 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 98 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{35}ClN_2O_5S + H]$ 691,2028; hallado 691,2034.

Ejemplo 22: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(trifluorometil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il}etoxi}benzoico

30 Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de trifluorometilsulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 para generar el producto con un rendimiento del 49 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{33}H_{28}ClF_3N_2O_5S + H]$ 657,1432; hallado 657,1435.

35 **Ejemplo 23: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(ciclopropilsulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il}etoxi}benzoico**

Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 75 %.

40 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 84 %. EMAR calculado para $[C_{35}H_{33}ClN_2O_5S + H]$ 629,1872; hallado 629,1874.

Ejemplo 24: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]sulfonil]amino}etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi}benzoico

45 Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió 3,5-bis(trifluorometil)bencilsulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 79 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 81%. EMAR calculado para $[C_{41}H_{33}ClF_6N_2O_5S + H]$ 815,1776; hallado 815,1776.

Ejemplo 25: Ácido 2-(((2-{1-benzhidril-3-[2-(4-carboxifenoxi)etil]-5-cloro-1H-indol-2-il}etil)amino)sulfonil)benzoico

Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió (2-clorosulfonil)benzoato de metilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 100 %.

5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 61 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}ClN_2 O_7S + H]$ 709,177; hallado 709,1772.

Ejemplo 26: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-naftilsulfonil)amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il] etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de 2-naftalenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 53 %.

10 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{42}H_{35}ClN_2 O_5S + H]$ 715,2028; hallado 715,2034.

Ejemplo 27: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,5-diclorobencil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

15 Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 60 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 88 %. EMAR calculado para $[C_{38}H_{31}Cl_3N_2 O_5S + H]$ 733,1092; hallado 733,1096.

20 **Ejemplo 28: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,4-diclorofenil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 60 %.

25 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 80 %. EMAR calculado para $[C_{38}H_{31}Cl_3N_2 O_5S + H]$ 733,1092; hallado 733,1094.

Ejemplo 29: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,3-diclorobencil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

30 Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de (2,3-diclorofenil)-metil]sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 50 %.

35 Etapa 2: El éster resultante se hidrolizó por agitación con KOH (67 mg, 5 equivalentes) en THF (5 ml), MeOH (5 ml) y H₂O (2 ml). La reacción se controló por TLC (MeOH al 10 %-CH₂Cl₂) para verificar la desaparición del material de partida. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró, se diluyó con H₂O y se acidificó hasta pH 2-4 utilizando HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró dando el producto deseado con un rendimiento del 98 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2 O_5S + H]$ 747,1249; hallado 747,1254.

Ejemplo 30: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,4-diclorobencil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

40 Etapa 1: Al metil 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de (2,4-diclorofenil)-metil]sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 98 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 2 del Ejemplo 29 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2 O_5S + H]$ 747,1249; hallado 747,1255.

45 **Ejemplo 31: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,4-diclorobencil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

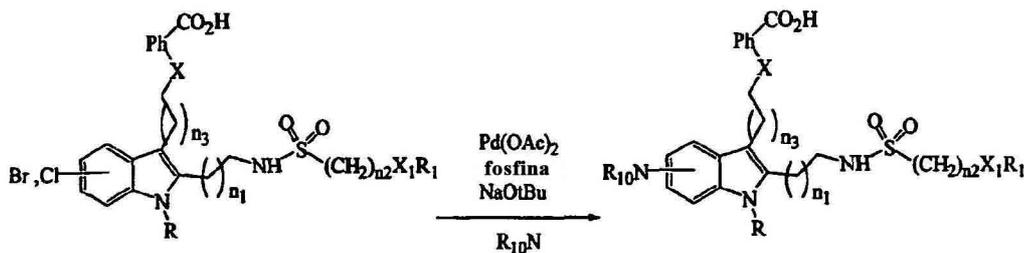
Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de (2-clorofenil)-metil]sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 86 %.

50 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 2 del Ejemplo 29 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{38}H_{34}Cl_2N_2 O_5S + H]$ 713,1638; hallado 713,1644.

Ejemplo 32: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(4-cloro-2-nitrobencil)sulfonil]amino)-etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

5 Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de [(4-cloro-2-nitro)-metil]sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 74 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 2 del Ejemplo 29 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}Cl_2N_3 O_7S + H]$ 758,1489; hallado 758,1494.

Procedimiento I

10 Puede utilizarse el ácido resultante del Procedimiento A, o cualquier procedimiento posterior como un sustrato para la reacción de aminación catalizada por paladio usando una base, una amina, un ligando fosfina y un reactivo de paladio.

Ejemplo 33: Ácido 4-{2-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}-5-morfolin-4-il)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

15 Etapa 1: Se cargó un matraz con tris(dibencilidena) dipaladio(0) (0,01 eq.), 2-(di-t-butilfosfina)bifenilo (0,04 eq.), t-butoxido de sodio (2,4 eq.) y el ácido de la etapa 8 (1,0 eq.). Se añadió 1,5 ml de tolueno (1,0 M) al matraz seguido de morfolina (1,2 eq.). La reacción se calentó a reflujo durante cinco horas. La mezcla de reacción se repartió entre ácido clorhídrico al 5 % y éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua destilada, a continuación con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó por CL-EM preparatoria dando el 7,8 % del producto deseado. EMAR calculado para $[C_{43}H_{43}N_3 O_6S + H]$ 730,2945; hallado 730,2945.

Ejemplo 34: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-cianobencil)-sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

Etapa 1: Se preparó cloruro de (2-ciano-fenil)-metanosulfonilo según el Ejemplo 18, Etapa 1-2 (rendimiento bruto del 100 %).

25 Etapa 2: Se preparó el compuesto del título a partir de metiléster del 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de (2-ciano-fenil)-metanosulfonilo según el Ejemplo 1, Etapa 7 como un sólido blanco con un rendimiento del 72 %.

30 Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo dando el ácido del título con un rendimiento del 74 %. EM (EV) m/z (M-1) 702,0; EMAR calculado para $C_{40}H_{35}ClN_3O_5S$ (M+1): 704,1980; hallado: 704,1984. Anal. calculado para $C_{40}H_{34}ClN_3O_5S$: C, 68,22; H, 4,87; N, 5,97. Hallado: C, 67,92; H, 5,11; N, 5,54.

Ejemplo 35: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,5-difluorobencil)-sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de bromuro de 3,5-difluorobencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 95 %.

35 Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 78 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el diácido del título con un rendimiento del 83 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}ClF_2N_2 O_5S + H]$ 715,184; hallado 715,1842.

40 **Ejemplo 36: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-cianobencil)-sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

Etapa 1: Se preparó cloruro de (3-ciano-fenil)-metanosulfonilo según el Ejemplo 18, Etapa 1-2 (rendimiento bruto del 100%).

Etapa 2: El compuesto del título se preparó a partir de metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de (3-ciano-fenil)-metanosulfonilo según el Ejemplo 1, Etapa 7.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 81 %. EM (EV) m/z (M-1) 702,1; EMAR calculado para C₄₀H₃₃ClN₃O₅S (M-1): 702,1834. Hallado: 702,1833. Anal. calculado para C₄₀H₃₄ClN₃O₅S·0,8H₂O: C, 67,00; H, 5,00; N, 5,86. Hallado: C, 67,22; H, 5,19; N, 5,44.

10 **Ejemplo 37: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[4-cianobencil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-y]etoxi}benzoico**

Etapa 1: Se preparó cloruro de (4-ciano-fenil)-metanosulfonilo según el Ejemplo 18, Etapa 1-2 (rendimiento bruto del 100 %).

Etapa 2: El compuesto del título se preparó a partir de metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de (4-ciano-fenil)-metanosulfonilo según el Ejemplo 1, Etapa 7.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 77 %. EM (EV) m/z (M-1) 702,1; EMAR calculado para C₄₀H₃₅ClN₃O₅S (M+1): 704,1980. Hallado: 704,1981. Anal. calculado para C₄₀H₃₄ClN₃O₅S: C, 68,22; H, 4,87; N, 5,97. Hallado: C, 68,09; H, 4,97; N, 5,73.

20 **Ejemplo 38: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[4-(1-piperidinil-sulfonil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

Etapa 1: Se preparó cloruro de [4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]- metanosulfonilo según el Ejemplo 18, Etapa 1-2 (rendimiento bruto del 100 %).

Etapa 2: El compuesto del título se preparó a partir de metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico (Etapa 6 del Ejemplo 1) y 4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-metanosulfonilo según el Ejemplo 1, Etapa 7.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 73 %. EM (EV) m/z (M-1) 824,2; EMAR calculado para C₄₄H₄₃ClN₃O₇S₂ (M-1): 824,2236. Hallado: 824,2246. Anal. calculado para C₄₄H₄₄ClN₃O₇S₂·0,5H₂O: C, 63,25; H, 5,43; N, 5,03. Hallado: C, 62,85; H, 5,64; N, 4,64.

30 **Ejemplo 39: Ácido 4-(2-{2-[2-[[4(aminosulfonil)bencil]sulfonil]-amino)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

Etapa 1: Se preparó cloruro de (4-sulfamoil-fenil)-metanosulfonilo según el Ejemplo 18, Etapa 1-2 (rendimiento bruto del 100%).

Etapa 2: El compuesto del título se preparó a partir de metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de (4-sulfamoil-fenil)-metanosulfonilo según el Ejemplo 1, Etapa 7.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 69 %. EM (EV) m/z (M-1) 755,9; EMAR calculado para C₃₉H₃₅ClN₃O₇S₂ (M-1): 756,1613. Hallado: 756,1612. Anal. calculado para C₃₉H₃₆ClN₃O₇S₂: C, 61,77; H, 4,79; N, 5,54. Hallado: C, 61,93; H, 5,12; N, 5,19.

40 **Ejemplo 40: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(4-metanosulfonil-fenil)metanosulfonilamino]-etil]-1H-indol-3-il]-etoxi}benzoico**

Etapa 1: Se preparó cloruro de ((4-metanosulfonil-fenil)-metanosulfonilo según el Ejemplo 18, Etapa 1-2 (rendimiento bruto del 100 %).

Etapa 2: El compuesto del título se preparó a partir de metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de ((4-metanosulfonil-fenil)-metanosulfonilo según el Ejemplo 1, Etapa 7.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 75 %. EM (EV) m/z (M-1) 755,0; EMAR calculado para C₄₀H₃₈ClN₂O₇S₂ (M +1): 757,1804. Hallado: 757,1804. Anal. calculado para C₄₀H₃₇ClN₂O₇S₂·H₂O: C, 61,96; H, 5,07; N, 3,61. Hallado: C, 61,82; H, 5,10; N, 3,48.

Ejemplo 41: Ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(4-dietilsulfamoil-fenilmetanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]-etoxi)benzoico

Etapa 1: Se preparó cloruro de (4-dietilsulfamoil-fenil)-metanosulfonilo según el Ejemplo 18, Etapa 1-2 (rendimiento bruto del 100 %).

- 5 Etapa 2: El compuesto del título se preparó a partir de metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de (4-dietilsulfamoil-fenil)-metanosulfonilo según el Ejemplo 1, Etapa 7.

10 Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 66 %. EM (EV) m/z (M-1) 812,1; EMAR calculado para $C_{43}H_{45}ClN_3O_7S_2$ (M+1): 814,2382. Hallado: 814,2385. Anal. calculado para $C_{43}H_{44}ClN_3O_7S_2 \cdot 0,3H_2O$: C, 62,99; H, 5,48; N, 5,14. Hallado: C, 62,91; H, 5,67; N, 4,79.

Ejemplo 42: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-fenilmetano-sulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]-propil}-benzoico

15 **Etapa 1:** Se agitó una mezcla de metil-4-yodobenzoato (5,3 g, 20,2 mmol), alcohol alílico (1,78 g, 30,3 mmol), $NaHCO_3$ (4,24 g, 50,5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,14 g, 0,60 mmol), $(n-Bu)_4NBr$ (6,55 g, 20,2 mmol) y tamices moleculares 4-A (4,1 g) en DMF anhidro (69 ml) a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. La cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, EtOAc del 10 al 20 %/hexanos) dio 2,11 g (85 % sobre la base del material de partida recuperado) del metiléster del ácido 4-(3-oxo-propil)-benzoico deseado, como un aceite transparente.

20 **Etapa 2:** A una disolución de 5-cloro-2-metilindol (0,86 g, 5,2 mmol) y metiléster del ácido 4-(3-oxo-propil)-benzoico (1,0 g, 5,2 mmol) en cloruro de metileno (50 ml), se le añadió TFA (1,78 g, 15,6 mmol), seguido de trietilsilano (1,81 g, 15,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se inactivó con disolución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), y la fase orgánica se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$, agua, salmuera y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se eliminó a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de resolución rápida con EtOAc al 10-20 %/hexanos dando el producto deseado con un rendimiento del 94 % (1,67 g).

25 **Etapa 3:** A una disolución del producto de la etapa 2 (1,66 g, 4,86 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,24 g, 5,83mmol) bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido por la adición gota a gota de bromuro de benzhidrilo (1,8 g, 7,29 mmol) en DMF (5 ml). Esta mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (500 ml) a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida dando un jarabe marrón, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 10 %/hexanos como eluyente aislándose 4 como un sólido blanco con un rendimiento del 59 % (1,47 g).

30 **Etapa 4:** El producto anterior (1,46 g, 2,87 mmol) se disolvió en CCl_4 (14,5 ml), seguido por la adición de NBS (1,02 g, 5,73 mmol) y peróxido de benzoilo (2 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora (hasta la desaparición de todo el material de partida). Esta mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con CCl_4 . El filtrado se evaporó hasta obtener un residuo marrón, que se disolvió en acetona (40 ml) y agua (4 ml), a continuación se añadió Ag_2CO_3 (1,75 g, 3,16 mmol) a esta disolución y tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través celite, se evaporó el disolvente a presión reducida y se añadió agua al residuo. Se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó hasta obtener un jarabe, que se purificó por medio de EtOAc al 10 %/hexanos aislándose el 2-formil indol (1,13 g) con un rendimiento del 75 %. Como alternativa, el dibromuro de la reacción con NBS puede verse en DMSO (concentración del 10 al 20 % en peso) agitarse durante 30 minutos a temperatura ambiente. Cuando se consideró que la reacción estaba completa, se vertió en agua y el precipitado resultante se aisló por filtración, la torta se lavó con agua y se secó dando un rendimiento esencialmente cuantitativo.

35 **Etapa 5:** A una disolución del 2-formil indol anterior (0,52 g, 1 mmol) en CH_3NO_2 (6,2ml) se le añadió NH_4OAc (0,077 g, 1 mmol), la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, a continuación se añadió NH_4OAc (0,077 g, 1 mmol), se siguió calentando a reflujo durante 1 hora más, se añadió de nuevo NH_4OAc (0,077 g, 1 mmol) y se siguió calentando durante 1 hora más. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, se añadió EtOAc (50 ml), seguido de la adición de 100 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó dando una espuma amarilla, que se sometió a purificación cromatográfica utilizando EtOAc al 10 %/hexanos como eluyente dando 6 como una espuma amarilla con un rendimiento del 68 % (0,38 g).

40 **Etapa 6:** Se obtuvo Zn(Hg) mediante la adición de $HgCl_2$ (3,4 g, 7,2 mmol) a una mezcla de polvo de Zn (34,68 g, 530,35 mmol) y HCl al 5 % (38 ml) en un vaso de precipitados de 100 ml, esta mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. La fase acuosa se dejó decantar y se añadieron nuevamente 38 ml de HCl al 5 % y la mezcla se agitó durante 10 min. La fase acuosa se dejó decantar. Este sólido se añadió al compuesto vinil nitro 6 (15 g, 26,57 mmol) en THF (660 ml) y HCl concentrado (64,5 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1

hora, a continuación se sometió a reflujo durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Se añadió disolución acuosa de NH_4OH (200 ml) al filtrado, se agitó durante 15 minutos y se eliminó el THF bajo presión reducida. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró hasta obtener una espuma marrón, que se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo la columna con CHCl_3 al principio para eliminar impurezas no polares, a continuación con MeOH al 2 %/ CHCl_3 aislándose la amina deseada con un rendimiento del 46 % (6,1 g).

Etapa 7: A la amina (1,0 equiv.) y NaHCO_3 saturado (0,14 M) en CH_2Cl_2 (0,07 M) se le añadió cloruro de α -toluenosulfonilo (1,0 equiv.). Tras 1 hora, la mezcla se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna dando 84 % del producto deseado.

Etapa 8: El éster resultante se hidrolizó mediante agitación con NaOH 1 N (5 equiv.) En THF (0,07 M) y MeOH suficiente para producir una disolución transparente. La reacción se controló por TLC (MeOH al 10 %- CH_2Cl_2) para verificar la desaparición del material de partida. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró, se diluyó con H_2O y se acidificó hasta pH 2-4 utilizando HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró dando el producto deseado con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}]$ 677,2235; hallado 677,224.

Ejemplo 43: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,5-diclorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]-propil}-benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 42, Etapa 6 y cloruro de (3,5-diclorofenil)-metil]sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 43, Etapa 7 con un rendimiento del 98 % del producto deseado.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 42 dando el ácido del título con un rendimiento del 100%. EMAR calculado para $[\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}]$ 745,1456; hallado 745,1458.

Ejemplo 44: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]-propil}-benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 42, Etapa 6 y cloruro de (3,4-diclorofenil)-metil]sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 43, Etapa 7 con un rendimiento del 96 % del producto deseado.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 42 dando el ácido del título con un rendimiento del 98%. EMAR calculado para $[\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}]$ 745,1456; hallado 745,1458.

Ejemplo 45: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(metilsulfonil)amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de metanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 4, Etapa 1 generando el producto con un rendimiento del 92 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}]$ 603,1715; hallado 603,1717.

Ejemplo 46: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(fenilsulfonil)amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de bencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 4, Etapa 1 generando el producto con un rendimiento del 90 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S} + \text{H}]$ 665,1872; hallado 665,1869.

Ejemplo 47: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3-(trifluorometil)bencil]sulfonil)amino)etil}-1H-indol-3-il)-etoxi]benzoico

Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de {[3-(trifluorometil)fenil]metil]sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 74 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 86 %. EMAR calculado para $[\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}]$ 747,1902; hallado 747,1904.

Ejemplo 48: Ácido 2-[(2-[(2-{1-benzhidril-3-[2-(4-carboxifenoxi)etil]-5-cloro-1H-indol-2-il]etil)amino]sulfonil]etil)amino]carbonil]benzoico

Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro 2-ftalimidoetanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 78 %.

5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 99 %. EMAR calculado para $[C_{42}H_{38}ClN_3O_8S + H]$ 780,2141; hallado 780,2148.

Ejemplo 49: Ácido 4-{2-[[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[3-(piridinilmetil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]-etoxi]benzoico

10 Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de (3-piridilmetil)sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 52 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 94 %. EMAR calculado para $[C_{38}H_{34}ClN_3O_5S-H]$ 678,18349; hallado 678,18277.

Ejemplo 50: Ácido 4-{2-[[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[4-(piridinilmetil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]-etoxi]benzoico

15 Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de (4-piridilmetil)sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 57 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. m/z (M-1) EMAR calculado para $[C_{38}H_{34}ClN_3O_5S-H]$ 678,18349; hallado 678,18249.

20 **Ejemplo 51: Ácido 4-{2-[[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[2-(piridinilmetil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]-etoxi]benzoico**

Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de (2-piridilmetil)sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 42 %.

25 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 56 %. EMAR calculado para $[C_{38}H_{34}ClN_3O_5S-H]$ 678,18349; hallado 678,18312.

Ejemplo 52: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[2,6-dimetilbencil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]-propil}-benzoico

30 Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de cloruro de 2,6-dimetilbencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 100 %.

Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y el intermedio del Ejemplo 42, Etapa 6 según el procedimiento del Ejemplo 42, Etapa 7 con un rendimiento del 30 %.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 42 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{42}H_{41}ClN_2O_4S-H]$ 703,24028; hallado 703,23973.

35 **Ejemplo 53: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[ciclohexilmetil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}benzoico**

Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de (bromometil)ciclohexano según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 100 %.

40 Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 20 %.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 73 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{41}ClN_2O_5S-H]$ 683,23519; hallado 683,23474.

45 **Ejemplo 54: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[4-nitrobencil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de bromuro de 4-nitrobencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 95 %.

Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 80 %.

5 Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{34}ClN_3O_7S + H]$ 724,1879; hallado 724,1884.

Ejemplo 55: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[3-nitroencil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de 3-nitroencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 95 %.

10 Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 85 %.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título con un rendimiento del 85 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{34}ClN_3O_7S + H]$ 724,1879; hallado 724,1885.

15 **Ejemplo 56: Ácido 4-{3-[5-cloro-1-(difenilmetil)-2-(2-[[2-nitroencil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]-propil}benzoico**

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-nitro- α -toluenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

20 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{36}ClN_3O_6S + H]$ 722,2086; hallado 722,2088.

Ejemplo 57: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[4-fluorobencil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]-propil}benzoico

25 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de (4-fluoro-fenil)-metanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 77 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 68 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{36}ClF_2N_2O_4S + H]$ 695,2141; hallado 695,2145.

30 **Ejemplo 58: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[4-(trifluorobencil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]-propil}benzoico**

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de (4-trifluorometilfenil)-metanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 50 %.

35 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{41}H_{36}ClF_3N_2O_4S + H]$ 745,2109; hallado 745,2114.

Ejemplo 59: Ácido 4-(3-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-[[3-(trifluorometil)encil]sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]-propil)benzoico

40 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de (3-trifluorometil-fenil)-metanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 56 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 82 %. EMAR calculado para $[C_{41}H_{36}ClF_3N_2O_4S + H]$ 745,2109; hallado 745,211.

Ejemplo 60: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[4-clorobencil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]-propil}benzoico

45 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) y se le añadió cloruro de (4-clorofenil)-metanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 74 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 79 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{36}Cl_2N_2O_4S + H]$ 711,1846; hallado 711,1847.

Ejemplo 61: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[2-piridinilmetil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]-propil}-benzoico

5 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de piridin-2-il-metanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 4, Etapa 1 generando el producto con un rendimiento del 75 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 96 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{36}ClN_3O_4S + H]$ 678,2188; hallado 678,2187.

Ejemplo 62: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[3-piridinilmetil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]-propil}-benzoico

10 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió de piridin-3-il-metanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 4, Etapa 1 generando el producto con un rendimiento del 75 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 88 %.

Ejemplo 63: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[4-piridinilmetil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]-propil}-benzoico

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de piridin-4-il-metanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 4, Etapa 1 generando el producto con un rendimiento del 75 %.

20 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 77 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{36}ClN_3O_4S-H]$ 676,20423; hallado 676,20405.

Ejemplo 64: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[2-clorobencil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]-propil}-benzoico

25 Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de bromuro de 3-clorobencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2.

Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 10 %.

30 Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{36}Cl_2N_2O_4S-H]$ 709,17000; hallado 709,16961.

Ejemplo 65: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[3-nitrobencil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico

Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de bromuro de 3-nitrobencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2.

35 Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 43 %.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título con un rendimiento del 88 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{36}ClN_3O_6S -H]$ 720,19405; hallado 720,19398.

Ejemplo 66: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[3-clorobencil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico

40 Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de bromuro de 3-clorobencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2.

45 Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 27 %.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título con un rendimiento del 93 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{36}Cl_2N_2O_4S -H]$ 709,17000; hallado 709,16963.

Ejemplo 67: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,5-diclorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}propil}benzoico

Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de bromuro de 2,5-diclorobencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2.

- 5 Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 59 %.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{35}Cl_3N_2O_4S-H]$ 743,13103; hallado 743,13079.

10 Ejemplo 68: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3-metoxibencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}-propil}benzoico

Etapa 1: El intermedio cloruro de sulfonilo se preparó a partir de bromuro de 3-metoxibencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2.

- 15 Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 20 %.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el compuesto del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{41}H_{39}ClN_2O_5S-H]$ 705,21954; hallado 705,21909.

20 Ejemplo 69: Ácido 4-{3-[2-(2-[(2-aminobencil)sulfonil]amino)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il}propil}benzoico

Etapa 1: El intermedio de la Etapa 1, Ejemplo 56 se trató con $SnCl_2$ según el procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 16 dando el éster de amino con un rendimiento del 99 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{38}ClN_3O_4S-H]$ 690,21988; hallado 690,21941.

25 Ejemplo 70: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-metilbencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}propil}benzoico

Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de bromuro de 2-metilbencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento cuantitativo.

- 30 Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y el intermedio del Ejemplo 42, Etapa 6 según el procedimiento del Ejemplo 42, Etapa 7 con un rendimiento del 50 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 42 dando el ácido del título con un rendimiento del 93 %. EMAR calculado para $[C_{41}H_{39}ClN_2O_4S-H]$ 689,22463; hallado 689,22421.

Ejemplo 71: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(4-trifluorometoxi-bencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi}benzoico

- 35 Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de bromuro de 4-trifluorometoxibencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento cuantitativo.

Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 48 %.

- 40 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 85 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{34}ClF_3N_2O_6S-H]$ 761,17054; hallado 761,17031.

Ejemplo 72: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-fluoro-6-nitrobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi}benzoico

- 45 Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de bromuro de 2-fluoro-6-nitrobencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento cuantitativo.

Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 91 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. m/z (M-1) 740,05

Ejemplo 73: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[2-diclorobencil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

5 Etapa 1: El intermedio de cloruro se preparó a partir de bromuro de 3,5-diclorobencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento teórico.

Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 100 %.

10 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 81%. m/z (M-1) 747,2. EMAR calculado para [C₃₉H₃₃Cl₃N₂O₅S-H] 745,11030; hallado 745,10954.

Ejemplo 74: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[2,6-difluorobencil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

15 Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de bromuro de 2,6-difluorobencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 95 %.

Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 86 %.

20 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 71 %. m/z (M-1) 714. EMAR calculado para [C₃₉H₃₃ClF₂N₂O₅S-H] 713,16940; hallado 713,16906.

Ejemplo 75: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-[[6-cloro-3-piridinil]metil]sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

25 Etapa 1: Se retomó (6-cloro-3-piridinil)-metanol (1,0 eq.) en diclorometano y se agitó durante la noche con tetrabromuro de carbono (1,5 eq.) y 1,3-bis (difenilfosfino)propano (0,75 eq.). Se añadió éter a la disolución y la filtración seguida de la concentración del filtrado proporcionó (6-cloro-3-bromometil)piridina con un rendimiento del 62 %.

Etapa 2: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del producto de la Etapa 1 según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapas 1-2.

30 Etapa 3: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 78 %.

Etapa 4: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 89 %. EMAR calculado para [C₃₈H₃₃Cl₂N₃O₅S-H] 712,14452; hallado 712,14420.

35 **Ejemplo 76: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-[[5,6-dicloro-2-[piridinil]metil]sulfonil]amino}etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

Etapa 1: Se retomó 5,6-dicloro-3-piridinmetanol (1,0 eq.) en diclorometano y se agitó durante la noche con tetrabromuro de carbono (1,5 eq.) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,75 eq.). Se añadió éter a la disolución y la filtración seguida de la concentración del filtrado proporcionó la 5,6-dicloro-3-bromometilpiridina con un rendimiento del 130 %.

40 Etapa 2: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir del producto de la Etapa 1 según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapas 1-2 con un rendimiento del 81 %.

Etapa 3: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 79 %.

45 Etapa 4: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 109 %. EMAR calculado para [C₃₈H₃₂Cl₃N₃O₅S-H] 746,10554; hallado 746,10549.

Ejemplo 77: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[3-metoxibencil)sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

50 Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de bromuro de 3-metoxibencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 68 %.

Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 en 68%.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el diácido del título con un rendimiento del 93 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S + Na]$ 731,1953; hallado 731,1947.

5 **Ejemplo 78: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,5-dimetilbencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de bromuro de 3,5-dimetilbencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 38 %.

10 Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 38 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el diácido del título con un rendimiento del 88%. m/z (M-1) 705,0. EMAR calculado para $[C_{41}H_{39}ClN_2O_5S - H]$ 705,21954; hallado 705,21916.

15 **Ejemplo 79: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-metilbencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

Etapa 1: El cloruro de sulfonilo intermedio se preparó a partir de bromuro de 2-metilbencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 35 %.

20 Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 35 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el diácido del título con un rendimiento del 90%. m/z (M-1) 691,0. EMAR calculado para $[C_{40}H_{37}ClN_2O_5S - H]$ 691,20389; hallado 691,20350.

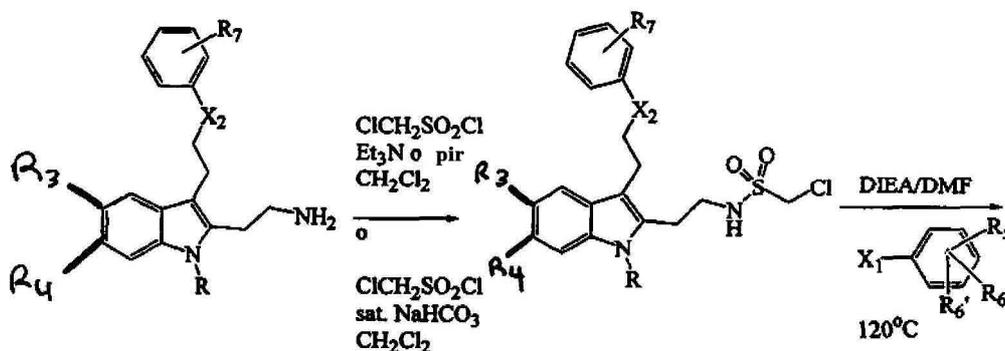
Ejemplo 80: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,6-diclorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

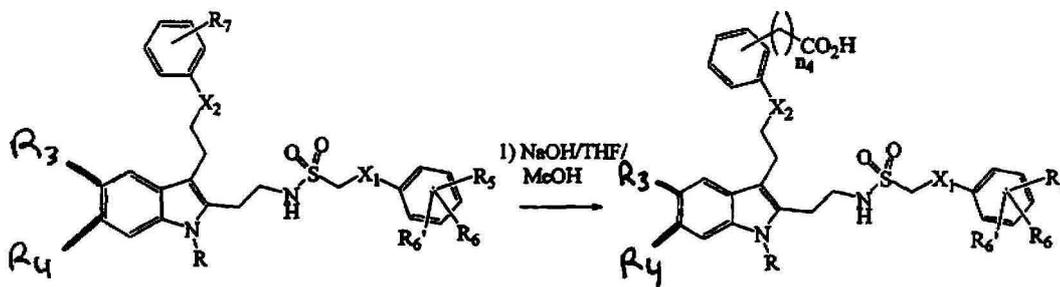
25 Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de bromuro de 2,6-diclorobencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 3 %.

Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 3 %.

30 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el diácido del título con un rendimiento del 92 %. m/z (M-1) 745,0.

Procedimiento C





La amina intermedia, sintetizada utilizando el procedimiento A, se trató con cloruro de clorometilsulfonilo ya sea bajo las condiciones de Schott y Baumman o bajo condiciones anhidras con una base orgánica que dio un intermedio de sulfonamida de clorometilo. Este intermedio puede tratarse con una diversidad de nucleófilos en DMF con una base orgánica adecuada, base de Hunigs, trietilamina, etc., y se calentó hasta que se completó la reacción. A continuación se hidrolizaron los intermedios resultantes dando el compuesto final.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron con el procedimiento C: Ejemplos 81-86 y 118-121.

Ejemplo 81: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(((fenilsulfanil)-metil)sulfonil)amino)etil}-1H-indol-3-il)etoxi)benzoico

El compuesto del título se sintetizó como se representa en el Procedimiento C.

Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de clorometanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 99 %.

Etapa 2: Al 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-2-(((clorometil)sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (0,080 M, 1,0 equiv.) y *i*Pr₂NEt (3,4 equiv.) en N,N-dimetilformamida, se le añadió tiofenol (2,1-2,5 equiv.) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3,5 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó mediante cromatografía de resolución rápida.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 93 %. m/z (M-1) 709,11. EMAR calculado para [C₃₉H₃₅ClN₂O₅S₂-H] 709,16031; hallado 709,15999.

Ejemplo 82: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,6-dimetil-fenilsulfanil-metanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)-benzoico

Etapa 1: Al 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((clorometil)sulfonil)amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo del Ejemplo 81, Etapa 1, se le añadió 2,6-dimetiltiofenol según el procedimiento del Ejemplo 81, Etapa 2. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida con EtOAc al 25 %/hexano con un rendimiento del 32 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 42 dando el ácido del título con un rendimiento del 80 %. m/z (M-1) 751,0. EMAR calculado para [C₄₁H₃₉ClN₂O₅S₂-H] 737,19161; hallado 737,19128.

Ejemplo 83: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-metoxi-fenil-sulfanilmetanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico

Etapa 1: Al 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((clorometil)sulfonil)amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo del Ejemplo 81, Etapa 1, se le añadió 2-metoxitiofenol según el procedimiento del Ejemplo 81, Etapa 2. El producto se purificó mediante la cromatografía de resolución rápida con EtOAc al 30 %/hexano con un rendimiento del 36 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 42 dando el ácido del título con un rendimiento del 94 %. m/z (M-1) 753,3. EMAR calculado para [C₄₀H₃₇ClN₂O₆S₂-H] 739,17088; hallado 739,17052.

Ejemplo 84: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2-cloro-6-metilfenil)sulfanil)metil)sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi]-benzoico

Etapa 1: Al 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((clorometil)sulfonil)amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo, del Ejemplo 81, Etapa 1, se le añadió 2-cloro-6-metiltiofenol según el procedimiento del Ejemplo 81, Etapa 2. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida con EtOAc al 25 %/hexano con un rendimiento del 46 %.

Etapa 2: El intermedio éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 42 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. m/z (M-1) 771,2. EMAR calculado para $[C_{40}H_{36}Cl_2N_2O_5S_2 \cdot H]$ 757,13699; hallado 757,13730.

Ejemplo 85: Ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3,5-dicloro-fenilsulfanil-metanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]-etoxi)-benzoico

5 Etapa 1: Al 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(clorometil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo, del Ejemplo 81, Etapa 1, se le añadió 3,5-diclorotiofenol según el procedimiento del Ejemplo 81, Etapa 2. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida con EtOAc al 25%/hexano con un rendimiento del 40 %.

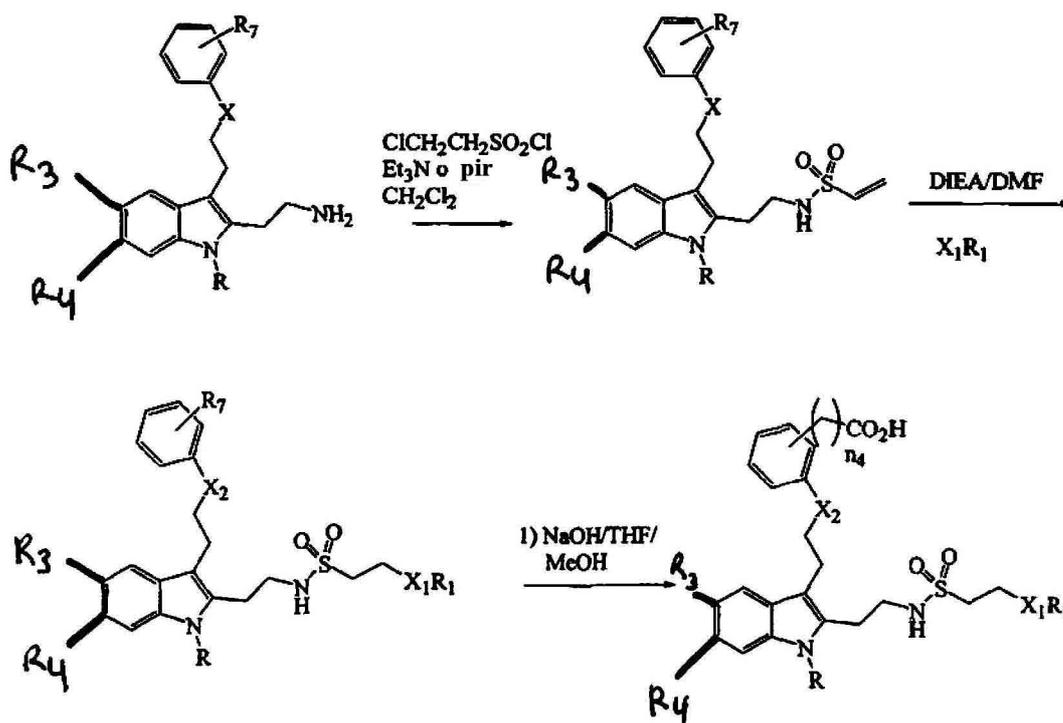
Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 42 dando el ácido del título con un rendimiento del 98 %. m/z (M-1) 793,2. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S_2 \cdot H]$ 777,08237; hallado 777,08159.

10 **Ejemplo 88: Ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3,4-dimetoxi-fenilsulfanil-metanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]-etoxi)-benzoico**

Etapa 1: Al 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(clorometil)-sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo del Ejemplo 81, Etapa 1, se le añadió 3,4-dimetoxitiofenol según el procedimiento del Ejemplo 81, Etapa 2. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida con EtOAc al 35%/hexano con un rendimiento del 40 %.

15 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 42 dando el compuesto del ácido del título con un rendimiento del 99 %. m/z (M-1) 783,3. EMAR calculado para $[C_{41}H_{39}ClN_2O_7S_2 \cdot H]$ 769,18144; hallado 769,18120.

Procedimiento D



20 La amina intermedia, sintetizada utilizando el procedimiento A, se trató con cloruro de cloroetanosulfonilo en condiciones anhidras con una base orgánica dando un intermedio de vinil sulfonamida. Este intermedio puede tratarse con una variedad de nucleófilos en DMF con una base orgánica adecuada, base de Hunigs, trietilamina, etc., y se calentó hasta completar la reacción. A continuación, los intermedios resultantes se hidrolizaron dando el compuesto final. Los siguientes ejemplos se sintetizaron con el Procedimiento D: Ejemplos 87-99 y 100-105, 113-117, 122-125 y 139.

25

Ejemplo 87: Ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-morfolin-4-iletano-sulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]-etoxi)-benzoico

El compuesto del título se sintetizó como se representa en el Procedimiento D.

30 Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (0,16 M, 1,0 equiv.), Etapa 6 del Ejemplo 1, y trietilamina (2,3 equiv.) en THF se le añadió gota a gota cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (1,2 eq.).

Después de 4 horas, la mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó mediante cromatografía en columna para dar un 75 % de la vinil sulfonamida.

Etapa 2: Al producto de la etapa 1 en 1-propanol se le añadió morfolina. Después de 5 horas la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad antes de redisolverse en EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó mediante cromatografía en columna dando el éster metílico deseado con un rendimiento del 89 %.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 89 %. m/z (M-1) 702,17. EMAR calculado para $[C_{38}H_{40}ClN_3O_6S - H]$ 700,2535; hallado 700,22500.

Ejemplo 88: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-pirazol-1-il-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)-etoxi)-benzoico

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y 1H-pirazol según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2, excepto que se calentó a 80 °C durante 18 horas, con un rendimiento del 90 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 61 %. m/z (M-1) 681,24. EMAR calculado para $[C_{37}H_{35}ClN_4O_5S - H]$ 681,19439; hallado 681,19407.

Ejemplo 89 de referencia: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-fenilamino-etano sulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)-etoxi)-benzoico

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y anilina, según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2, excepto que se calentó a 80 °C durante 8 días, con un rendimiento del 50 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 98 %. m/z (M-1) 706,26. EMAR calculado para $[C_{40}H_{38}ClN_3O_6S - H]$ 706,21479; hallado 706,21452.

Ejemplo 90 de referencia: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]deca-8-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il)-etoxi)-benzoico

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y 1,4-dioxa-8-aza-espiro [4,5]decano según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2, excepto que se agitó durante la noche, con un rendimiento del 82 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. m/z (M-1) 756,2. EMAR calculado para $[C_{41}H_{44}ClN_3O_7S - H]$ 756,25157; hallado 756,25142.

Ejemplo 91 de referencia: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-([2-(4-{2-piridinil}-1-piperazinil)etil]sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y 1-piridin-2-il-piperazina según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2, excepto que se agitó durante la noche, con un rendimiento del 86 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100%. m/z (M-1) 776,2. EMAR calculado para $[C_{43}H_{44}ClN_5O_5S - H]$ 776,26789; hallado 776,26750.

Ejemplo 92 de referencia: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il)-etoxi)-benzoico

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y 1H-[1,2,4]triazol según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2, excepto que se sometió a reflujo durante 4 días, con un rendimiento del 64 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. m/z (M-1) 682,1. EMAR calculado para $[C_{36}H_{34}ClN_5O_6S - H]$ 682,18964; hallado 682,18964.

Ejemplo 93: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il)-etoxi)-benzoico

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y 3,5-dimetil-1H-pirazol según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2, excepto que se sometió a reflujo durante 24 horas, con un rendimiento del 95 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 62 %. m/z (M-1) 709,2. EMAR calculado para $[C_{39}H_{39}ClN_4O_5S - H]$ 709,22569; hallado 709,22532.

Ejemplo 94: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)-benzoico

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y 3-metil-1H-pirazol según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2, excepto que se agitó durante la noche, con un rendimiento del 88 %.

- 5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 86 %. m/z (M-1) 695,2. EMAR calculado para [C₃₈H₃₇ClN₄O₅S -H] 695,21004; hallado 695,20951.

Ejemplo 95: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)-benzoico

- 10 Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y 4-metil-1H-pirazol según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2, excepto que se sometió a reflujo durante 2 días, con un rendimiento del 81 %.

- 15 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 93 %. m/z (M-1) 695,2. EMAR calculado para [C₃₈H₃₇ClN₄O₅S -H] 695,21004; hallado 695,20954

Ejemplo 96: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-({[2-(2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil]etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il)-etoxi]-benzoico

- 20 Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y 2,6-dimetil-piperidina según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2, excepto que se calentó a 70 °C durante la noche, con un rendimiento del 54 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 79 %. m/z (M-1) 726,3. EMAR calculado para [C₄₁H₄₆ClN₃O₅S -H] 726,27739; hallado 726,27720.

Ejemplo 97 de referencia: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(2-tioxo-1-imidazolindinil)-etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzoico

- 25 Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 e imidazolidin-2-tiona según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2, excepto que se sometió a reflujo durante 3 días, con un rendimiento del 17 %.

- 30 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 88 %. m/z (M-1) 715,3. EMAR calculado para [C₃₇H₃₇ClN₄O₅S -H] 715,18211; hallado 715,18161.

Ejemplo 98 de referencia: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(1,3-tiazolidin-3-il)etil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico

- 35 Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y tiazolidina según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2, excepto que se sometió a reflujo durante la noche, con un rendimiento del 33 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 93 %. m/z (M-1) 702,3. EMAR calculado para [C₃₇H₃₈ClN₃O₅S₂ -H] 702,18686; hallado 702,18659.

Ejemplo 99 de referencia: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etano sulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y 1H-[1,2,3]triazol según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2, excepto que se sometió a reflujo durante 5 días, con un rendimiento del 23 %.

- 45 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. m/z (M-1) 682,0. EMAR calculado para [C₃₈H₃₄ClN₅O₅S-H] 682,18964; hallado 682,18933.

Ejemplo 100: Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-morfolin-4-il-etano sulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-propil)-benzoico

Etapa 1: Al 4-[3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil]benzoato de metilo, Etapa 6 del Ejemplo 42, (0,16 M, 1,0 equiv.) y trietilamina (2,3 equiv.) en THF se le añadió gota a gota cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (1,2 eq.). Después de 4 horas, la mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó mediante cromatografía en columna dando la vinil sulfonamida.

5 Etapa 2: Al producto de la etapa 1 en 1-propanol se le añadió morfolina. Después de 5 horas la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad antes de redisolverla en EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó mediante cromatografía en columna dando el éster metílico deseado con un rendimiento del 100 %.

10 Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 85 %. m/z (M-1) 698,12. EMAR calculado para $[C_{39}H_{42}ClN_3O_5S - H]$ 698,24609; hallado 698,24581.

Ejemplo 101: Ácido 4-[3-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil]-1H-indol-3-il)-propil]benzoico

15 Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 100, Etapa 1 y 2,6-dimetilpiperidina según el procedimiento del Ejemplo 100, Etapa 2, excepto que se sometió a reflujo y se calentó hasta 80 °C durante 1 día y 17 horas, con un rendimiento del 59 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 86 %. m/z (M-1) 724,20. EMAR calculado para $[C_{42}H_{48}ClN_3O_4S - H]$ 724,29813; hallado 724,29776.

Ejemplo 102: Ácido 4-[3-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanosulfonilamino]-etil]-1H-indol-3-il)-propil]benzoico

20 Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 100, Etapa 1 y 3,5-dimetil-1H-pirazol según el procedimiento del Ejemplo 100, Etapa 2, excepto que se sometió a reflujo y se calentó a 80 °C durante 1 día, con un rendimiento cuantitativo.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 89 %. m/z (M-1) 707,16. EMAR calculado para $[C_{40}H_{41}ClN_4O_4S - H]$ 707,24642; hallado 707,24597.

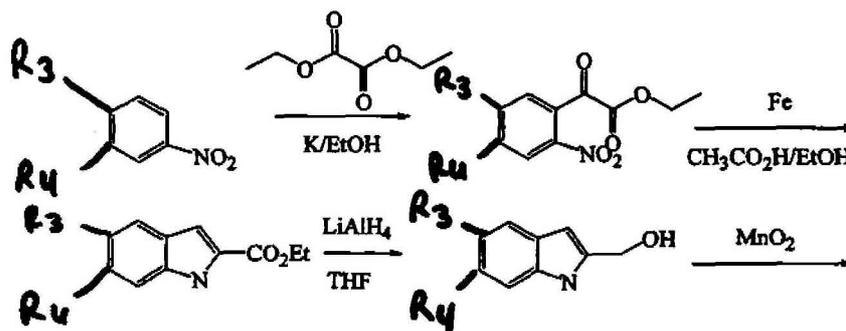
25 **Ejemplo 103 y 104 de referencia: Ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-tetrazol-2-il-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]etoxi)benzoico y**

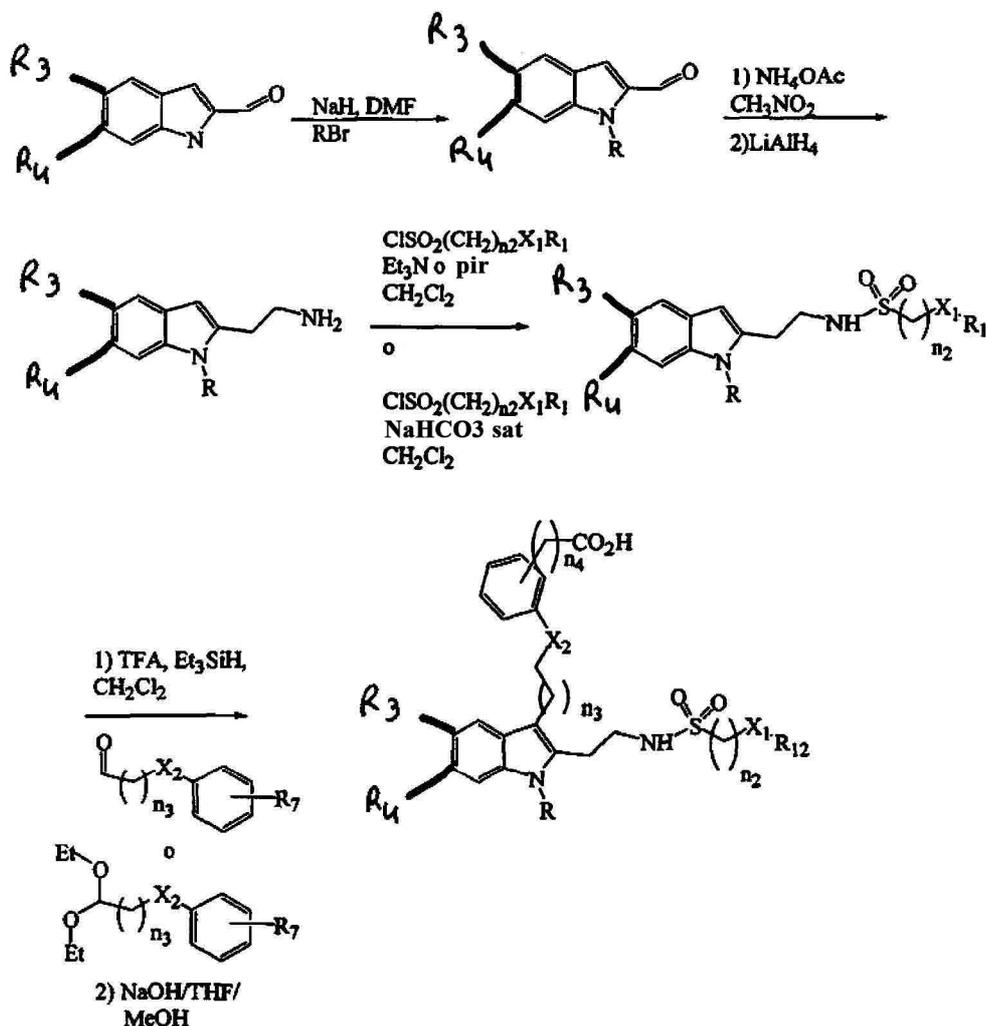
ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-tetrazol-1-il-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]etoxi)benzoico

30 Etapa 1: La mezcla del metiléster del ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-etanosulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi)-benzoico (0,2 M, 1,0 equiv.), 1H-tetrazol (4,0 equiv.) y iPr_2NEt (4,3 equiv.) en 1-propanol se sometió a reflujo durante la noche. Se evaporó hasta sequedad, antes de redisolver en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se purificó mediante cromatografía en columna dando dos isómeros con un rendimiento del 41 % y de 52 %, respectivamente.

35 Etapa 2: Los intermedios de éster se hidrolizaron según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que el pH se ajustó a 4-5, dando los ácidos del título: ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-tetrazol-2-il-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]etoxi)benzoico con un rendimiento del 92 %. m/z (M-1) 683,3; ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-tetrazol-1-il-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]etoxi)benzoico con un rendimiento del 83 %. m/z (M-1) 683,3. EMAR calculado para $[C_{35}H_{33}ClN_6O_5S - H]$ 683,18489; hallado 683,18458; ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-tetrazol-1-il-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]etoxi)benzoico con un rendimiento del 83 %. EMAR calculado para $[C_{35}H_{33}ClN_6O_5S - H]$ 683,18489; hallado 683,18435.

40 **Procedimiento E**





El compuesto nitro aromático sustituido se trató con oxalato de etilo en presencia de potasio o sodio en un disolvente alcohólico. El éster de oxalato resultante se trató con un agente reductor adecuado, tal como polvo de hierro, y la amina resultante se ciclizó al indol bajo las condiciones de reacción. El carboxilato se redujo a continuación con cualquiera de una variedad de agentes reductores, hidruro de litio aluminio, dibal, etc. y el alcohol resultante se oxidó utilizando reactivos tales como dióxido de manganeso, condiciones de oxidación Swern NMO/TPAP, etc. Este 2-formil indol se alquiló a continuación mediante un tratamiento con una base fuerte, tal como Na/KHMDS, NaH, etc. y a continuación se alquiló con un haluro adecuado. A continuación, se trató el aldehído con nitrometano y una base tal como acetato de amonio para dar un intermedio de vinil nitro que puede reducirse mediante una variedad de agentes tales como hidruro de litio y aluminio o amalgama de Zn(Hg) en HCl. La amina resultante se sometió a sulfonación utilizando un cloruro de sulfonilo o bien bajo condiciones bifásicas de Schott y Baumann o condiciones anhidras con una base orgánica. Este intermedio se puede alquilar de manera reductora en C3 utilizando un aldehído o un acetal bajo la acción de un ácido de Bronsted o de Lewis, tal como ácido trifluoroacético y un agente reductor tal como trietilsilano. El intermedio resultante se hidrolizó utilizando una base, NaOH, KOH, LiOH y una mezcla de disolventes, incluidos un disolvente alcohólico, agua y tetrahidrofurano. Los siguientes Ejemplos 105-107 se sintetizaron utilizando el Procedimiento E.

Ejemplo 105 de referencia: Ácido 4-[2-[1-benzhidril-6-cloro-2-[2-(2-fenilmetanosulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi]-benzoico

Etapa 1: Al potasio (6,24 g) en éter a temperatura ambiente se le añadió etanol (40 ml, en 100 ml de éter), oxalato de dietilo (27,85 g, en 60 ml de éter) y 4-cloro-2-nitrotolueno (en 40 ml de éter). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y a continuación se agitó mediante ultrasonido durante 7 horas antes de verter en HCl 1 N frío. Después de la neutralización, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó. Después de la evaporación, el etiléter del ácido 3-(4-cloro-2-nitro-fenil)-2-oxo-propiónico bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin otra purificación.

- 5 Etapa 2: Al etiléster del ácido 3-(4-cloro-2-nitro-fenil)-2-oxo-propiónico bruto (151 mmol) en etanol:HOAc glacial (1:1, v/v, 560 ml) a ta se le añadió polvo de hierro (74,4 g) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se filtró y se evaporó dando un residuo que se redistribuyó en diclorometano/HCl 1N. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ y salmuera, a continuación se secó. La evaporación seguida de cristalización (DCM) dio etiléster del ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico como un sólido amarillo pálido (16,8 g, 50 % en 2 etapas).
- 10 Etapa 3: Al etiléster del ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico (8,57g) en THF a 0 °C se le añadió gota a gota una disolución de hidruro de litio y aluminio (1 M, en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas. La mezcla se inactivó con H₂O, NaOH al 15 % y H₂O antes de filtrar y lavar con THF. La evaporación del disolvente dio 7,77 g del (6-cloro-1H-indol-2-il)-metanol bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.
- 15 Etapa 4: Al (6-cloro-1H-indol-2-il)-metanol (37,7 mmol) en THF a 0 °C se le añadió óxido de manganeso (IV) y la mezcla se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre celite y se aclaró con THF y EtOAc y se evaporó hasta casi sequedad. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc frío/hex dando 6-cloro-1 H-indol-2-carbaldehído (62 %, en 2 etapas).
- 20 Etapa 5: Al 6-cloro-1H-indol-2-carbaldehído (1 equiv.) en DMF a 0 °C se le añadió NaH (1,25 equiv.) en porciones seguido de bromuro de benzhidrido (1,46 equiv.) y Bu₄NI (0,05 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 42 horas antes de inactivar con HCl 0,4 N frío a 0 °C. Después de la neutralización, la fase acuosa se extrajo con éter y la fase orgánica se lavó con H₂O fría y se secó. La cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice dio 1-benzhidril- 6-cloro-1H-indol-2-carbaldehído con un rendimiento del 40 %.
- 25 Etapa 6: Se calentó una disolución de 1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-carbaldehído (0,5 M, 1 eq.) y NH₄OAc (1 equivalente) en nitrometano a 95 °C durante 70 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se secó. La evaporación de los volátiles, seguida de trituración con éter/hexano produjo 1-benzhidril-6-cloro-2-(2-nitro-vinil)-1H-indol con un rendimiento del 48 %.
- 30 Etapa 7: Al hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 4 equiv.) en THF a 0 °C se le añadió gota a gota 1-benzhidril-6-cloro-2-(2-nitro-vinil)-1H-indol (0,1 M, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se inactivó con H₂O, NaOH al 15% y H₂O, se filtró a través de celite y se aclaró con EtOAc. Después de la evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna generando 2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etilamina con un rendimiento del 40 %.
- 35 Etapa 8: A la 2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etilamina se le añadió cloruro de fenilmetanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando N-[2-(1-benzhidril)-6-cloro-1H-indol-2-il]-etil]-C-fenilmetanosulfonamida con un rendimiento del 90 %.
- 40 Etapa 9: A la N-[2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etil]-C-fenil-metanosulfonamida (0,033M, 1 equiv.) en DCM a 0 °C se le añadió metiléster del ácido 4-(2-oxo-etoxi)-benzoico (3,3 equiv.), trietilsilano (6 equiv.) y TFA (5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días y 20 horas antes del tratamiento acuoso. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice seguido por HPLC en fase inversa dio metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-6-cloro-2-(2-fenilmetanosulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico con un rendimiento del 35 %.
- 45 Etapa 10: El intermedio de éster de la etapa 9 se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 64 %.

Ejemplo 106 de referencia: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-6-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenilmetano sulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzoico

- 40 Etapa 1: A la 2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etilamina, Ejemplo 105, Etapa 7 se le añadió cloruro de (3,4-dicloro-fenil)-metanosulfonilo según la procedimiento del Ejemplo 105, Etapa 7 generando N-[2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etil]-C-(3,4-dicloro-fenil)-metanosulfonamida con un rendimiento cuantitativo.
- 45 Etapa 2: Se sometió N-[2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etil]-C-(3,4-diclorofenil)-metanosulfonamida a alquilación reductora como se describe en el Ejemplo 105, Etapa 9 dando el metiléster del ácido 4-(2-{1-benzhidril-6-cloro-2-[2-(3,4-dicloro-fenil-metanosulfonamida)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzoico con un rendimiento del 38 %.
- Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 96 %. m/z (M-1) 747,27.

Ejemplo 107 de referencia: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-6-cloro-2-[2-(3,5-dicloro-fenilmetano sulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico

- 50 Etapa 1: A la 2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etilamina del Ejemplo 105, Etapa 7 se le añadió cloruro de (3,5-dicloro-fenil)-metanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 105, Etapa 7 generando N-[2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etil]-C-(3,5-dicloro-fenil)-metanosulfonamida con un rendimiento cuantitativo.

Etapa 2: Se sometió N-[2-(1-benzhidril-6-cloro-1H-indol-2-il)-etil]-C-(3,4-diclorofenil)-metanosulfonamida a alquilación reductora como se describe en el Ejemplo 105, Etapa 9 dando el metiléster del ácido 4-(2-{1-benzhidril-6-cloro-2-[2-(3,5-dicloro-fenil-metanosulfonamida)-etil]-1H-indol-3-il}-etoxi)-benzoico con un rendimiento del 31 %.

5 Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 95 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S + Na]$ 769,1068; hallado 769,1079.

Ejemplo 108: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-cianobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi}benzoico

Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de 2-bromometil-benzonitrilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 100 %.

10 Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento global del 72 %. EMAR calculado para $C_{40}H_{35}ClN_3O_5S$ (M + 1): 704,1980; hallado: 704,1984. EMAR calculado para $C_{40}H_{35}ClN_3O_5S$ (M + 1): 704,1980; hallado: 704,1984.

15 **Ejemplo 109: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(tetrahydro-2H-piran-2ilmetil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi}benzoico**

Etapa 1: El intermedio cloruro de sulfonilo se preparó a partir de 2-bromometil-tetrahydro-pirano según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 100 %.

20 Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7.

Etapa 3: El intermedio éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento global del 20 %. EMAR de calculado. para $C_{38}H_{38}ClN_2O_6S$ (M-1): 685,2145; hallado: 685,2143.

Ejemplo 110 de referencia: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-(2-[(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)sulfonil]amino)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi}benzoico

25 Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de 2-bromometil-benzooxazol según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 100 %.

Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7.

30 Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento global del 26 %. EMAR calculado para $C_{40}H_{35}ClN_3O_6S$ (M + 1): 720,1930; hallado: 720,1924.

Ejemplo 111: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-6-cloro-2-(2-[(cianometil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi}benzoico

Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de 3-bromometil-[1,2,4]oxadiazol según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 100 %.

35 Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento global del 59 %. EMAR calculado para $C_{34}H_{31}ClN_3O_5S$ (M + 1): 628,1668; hallado: 628,1662.

40 **Ejemplo 112: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3-tienilmetil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi}benzoico**

Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de 3-bromometil-tiofeno según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento del 100 %.

Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7.

45 Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento global del 25 %. EMAR calculado para $C_{32}H_{31}ClN_2O_5S_2$ (M-1): 683,1447; hallado: 683,1445.

Ejemplo 113: Ácido 4-{2-(1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil)-1H-indol-3-il}etoxi}benzoico

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y 2-metil-pirrolidina según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 con un rendimiento del 91 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 99 %. EMAR calculado para [C₃₉H₄₂ClN₃O₅S -H] 698,24609; hallado 698,24572.

Ejemplo 114: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil]-1H-indol-3-il)etoxi]-benzoico

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y 2-metil-piperidina según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 con un rendimiento del 91 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 96 %. EMAR calculado para [C₄₀H₄₄ClN₃O₅S -H] 712,26174; hallado 712,26113.

Ejemplo 115: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil]-1H-indol-3-il)etoxi]-benzoico

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y 2,5-dimetil-pirrolidina según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 con un rendimiento del 81 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 96 %. EMAR calculado para [C₄₀H₄₄ClN₃O₅S₂-H] 712,26174; hallado 712,26114.

Ejemplo 116: Ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-tiomorfolin-4-il)-etanosulfonilamino]-etil]-1H-indol-3-il)etoxi)-benzoico

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y tiomorfolina según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 con un rendimiento del 93 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para [C₃₈H₄₀ClN₃O₅S₂-H] 716,20251; hallado 716,20217.

Ejemplo 117: Ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-piperidin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil]-1H-indol-3-il)etoxi)-benzoico

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y piperidina según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 con un rendimiento del 99 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 92 %. EMAR calculado para [C₃₉H₄₂ClN₃O₅S -H] 698,24609; hallado 698,24570.

Ejemplo 118: Ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-o-tolilsulfanilmetano sulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)etoxi]-benzoico

Etapa 1: Al 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[clorometil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoato de metilo del Ejemplo 81, Etapa 1, se le añadió o-tiocresol según el procedimiento del Ejemplo 81, Etapa 2 y 3. El producto se purificó mediante HPLC preparativa con un rendimiento del 45 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 42 dando el ácido del título con un rendimiento del 98 %. m/z (M-1) 723,07. EMAR calculado para [C₄₀H₃₇ClN₂O₅S -H] 723,17596; hallado 723,17596.

Ejemplo 119: Ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-cloro-fenilsulfanil metanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)etoxi)-benzoico

Etapa 1: Al 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[clorometil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoato de metilo del Ejemplo 81, Etapa 1, se le añadió 2-clorotiofenol según el procedimiento del Ejemplo 81, Etapa 2. El producto se purificó mediante HPLC preparativa con un rendimiento del 53 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 42 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. m/z (M-1) 743,08. EMAR calculado para [C₃₉H₃₄Cl₂N₂O₅S₂ -H] 743,12134; hallado 743,12111.

Ejemplo 120: Ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,6-dicloro-fenilsulfanil metanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)etoxi)-benzoico

Etapa 1: Al 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(clorometil)sulfonyl]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo del Ejemplo 81, Etapa 1, se le añadió 2,6-diclorotiofenol según el procedimiento del Ejemplo 81, Etapa 2. El producto se purificó mediante HPLC preparativa con un rendimiento del 15,7 % y ácido hidrolizado con un rendimiento del 37%.

5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 42 dando el ácido del título con un rendimiento del 98 %. m/z (M-1) 776,93. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S_2 - H]$ 777,08237; hallado 777,08205.

Ejemplo 121: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,5-dimetoxi-fenilsulfanil metanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]etoxi]-benzoico

10 Etapa 1: Al 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(clorometil)sulfonyl]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo del Ejemplo 81, Etapa 1, se le añadió 2,5-dimetoxitiofenol según el procedimiento del Ejemplo 81, Etapa 2. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida con EtOAc al 35 %/hexano con un rendimiento del 65 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 42 dando el ácido del título con un rendimiento del 99,5 %. m/z (M-1) 769,18. EMAR calculado para $[C_{41}H_{39}ClN_2O_7S_2 - H]$ 769,18144; hallado 769,18121.

Ejemplo 122: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]etoxi]-benzoico

15 Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y 3-pirrolidinol según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 con un rendimiento del 90 % sin la purificación en columna.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 84 %. m/z (M-1) 699,99. EMAR calculado para $[C_{38}H_{40}ClN_3O_6S - H]$ 700,22535; hallado 700,22490.

20 **Ejemplo 123: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]etoxi]-benzoico**

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y 4-hidroxipiperidina según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 con un rendimiento del 95 % sin la purificación en columna.

25 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 42 %. m/z (M-1) 714,03. EMAR calculado para $[C_{39}H_{42}ClN_3O_6S - H]$ 714,24100; hallado 714,24085.

Ejemplo 124: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-(2-dimetilaminometil-piperidin-1-il)-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]etoxi]-benzoico

30 Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y N-(2-piperidilmetil)-dimetilamina según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 con un rendimiento del 90 % sin la purificación en columna.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 71 %. m/z (M-1) 754,94. EMAR calculado para $[C_{42}H_{49}ClN_4O_5S - H]$ 755,30394; hallado 755,30344.

35 **Ejemplo 125: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-(2-midazol-1-il)-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]etoxi]-benzoico**

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 e imidazol según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2, excepto que se calentó a 120 °C durante 4,5 días, con un rendimiento del 87 %.

40 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 60 %. m/z (M-1) 681,17. EMAR calculado para $[C_{37}H_{35}ClN_4O_5S - H]$ 681,19439; hallado 681,19409.

Ejemplo 126: Ácido 4-[3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,6-difluorobencil)-sulfonyl]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil]benzoico

Etapa 1: El intermedio de cloruro de sulfonilo se preparó a partir de bromuro de 2,6-difluorobencilo según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2 con un rendimiento cuantitativo.

45 Etapa 2: El metiléster se preparó a partir del cloruro de sulfonilo y 4-[3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 53 %.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 92 %. m/z (M-1) 711,2. EMAR calculado para $[C_{40}H_{35}ClF_2N_2O_4S - H]$ 711,19013; hallado 711,18965.

Ejemplo 127: Ácido 4-[3-[1-benzhidril-2-(2-[[3,4-diclorobencil)-sulfonil]amino]etil)-1H-indol-3-il]propil]benzoico

Etapa 1: Se trató 2-metilindol con el intermedio del Ejemplo 42, Etapa 1 y el procedimiento del Ejemplo 42, Etapa 2 dando el producto deseado con un rendimiento del 88 %.

5 Etapa 2: Se alquiló el producto anterior con bromuro de benzhidrido según el procedimiento del Ejemplo 42, Etapa 3 para dar el producto con un rendimiento del 65 %.

Etapa 3: El producto anterior se oxidó utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 42, Etapa 4 dando el 2-formil indol deseado con un rendimiento del 85 %.

Etapa 4: El indol anterior se sometió a las condiciones de nitro aldol descritas en el Ejemplo 42, Etapa 6

10 Etapa 5: El compuesto de vinil nitro anterior se redujo bajo las condiciones descritas en el Ejemplo 42, Etapa 6 para dar el amino indol deseado con un rendimiento del 39 %.

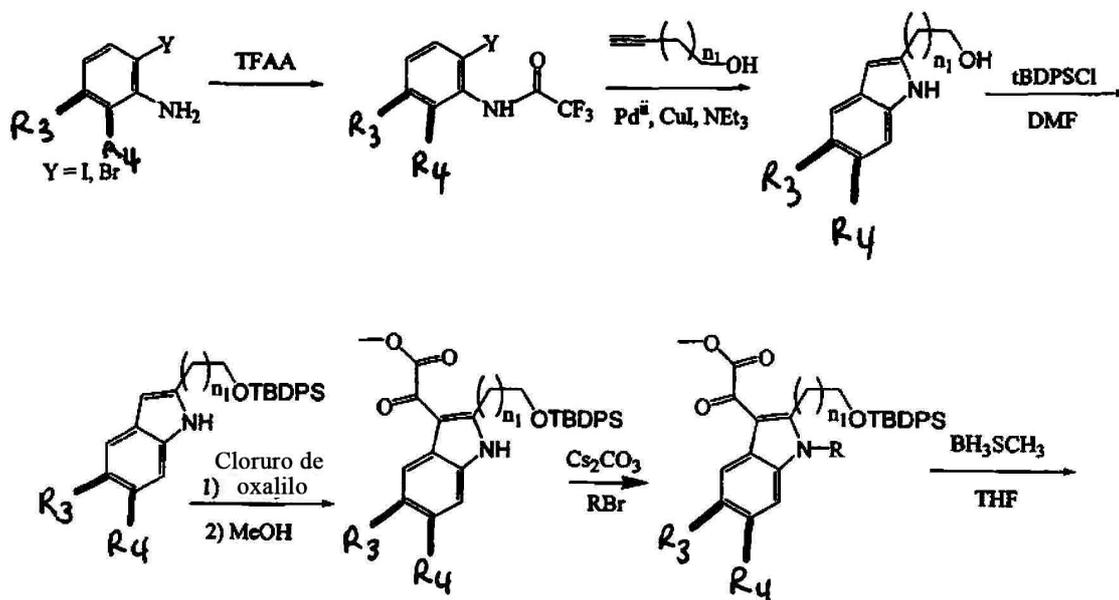
Etapa 6: La amina de la etapa 5 se trató con cloruro de (3,4-diclorofenil)-metil]sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 43, Etapa 7 que dio un rendimiento del 100 % del producto deseado.

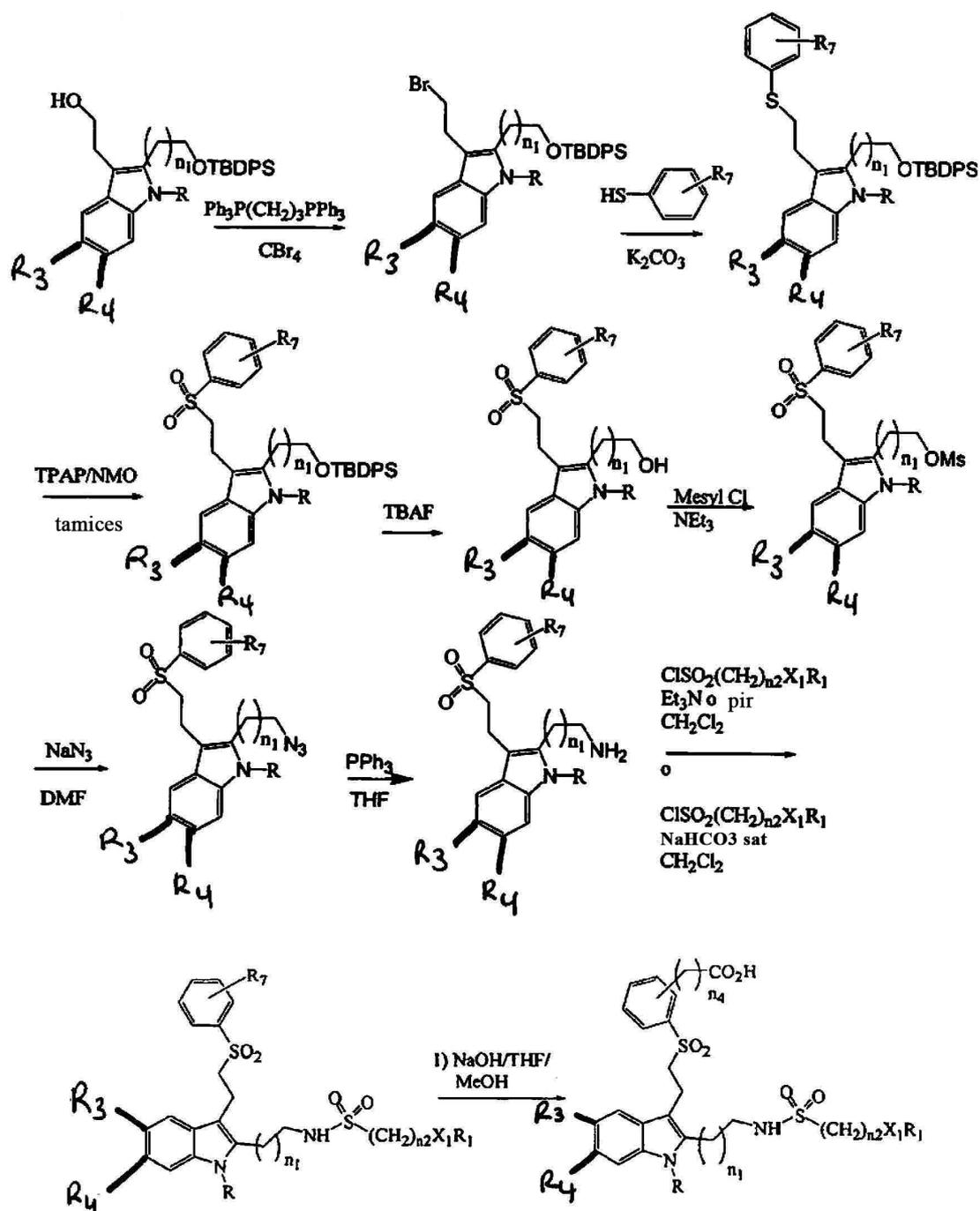
15 Etapa 7: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 42 dando el ácido del título con un rendimiento del 24 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{36}ClN_2O_4S - H]$ 709,1700; hallado 709,16951.

Ejemplo 128: Ácido 4-[3-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil)-1H-indol-3-il]propil]benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir del compuesto intermedio del Ejemplo 127, Etapa 5, cloruro de α -toluensulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 43, Etapa 7 que dio un rendimiento del 83 % del producto deseado.

20 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 42 dando el ácido del título con un rendimiento del 95 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{38}N_2O_4S - H]$ 641,24795; hallado 641,24761.

Procedimiento F



La halo amina apropiadamente sustituida se hizo reaccionar con anhídrido trifluoroacético para producir un intermedio, que puede tratarse con un catalizador de Pd^{II} catalizador en presencia de una base tal como trietilamina y CuI y un alquino adecuado bajo calor, dando el intermedio de indol deseado. El alcohol primario se protegió como un silil éter usando un cloruro de sililo tal como cloruro de t-butildifenil sililo y una base tal como imidazol. El indol protegido se trató a continuación con cloruro de oxalilo seguido de metanol, que produjo el éster de oxalato deseado, que se puede alquilar usando una base adecuada tal como carbonato de cesio en acetonitrilo a reflujo y un haluro. El oxalato se puede reducir a continuación a través de la acción de un agente reductor adecuado tal como borano. El alcohol primario resultante se convirtió en un haluro, por ejemplo usando CBr_4 y una fosfina, que a continuación puede tratarse con un nucleófilo tal como un tiofenol. El tioéter resultante se puede oxidar por medio de una variedad de agentes oxidantes incluidos oxona y TPAP/NMO. La sulfona resultante se puede desproteger mediante la acción de una fuente de fluoruro tal como TBAF, CsF o HF . El alcohol resultante se puede convertir en un haluro o mesilato, por ejemplo utilizando cloruro de metanosulfonilo y una base orgánica, que a continuación se puede desplazar por azida de sodio en DMF. La azida de alquilo resultante se puede reducir por la acción de trifetilfosfina y THF húmedo. La amina puede sulfonarse por la acción de un cloruro de sulfonilo ya sea bajo condiciones bifásicas de Shcott y

Bauman, bicarbonato ac. y diclorometano, o en condiciones anhidras que consisten en diclorometano y una base orgánica tal como base de Hunigs. El intermedio resultante se hidrolizó utilizando una base, NaOH, KOH, LiOH y una mezcla de disolventes incluidos un disolvente alcohólico, agua y tetrahidrofurano. Los siguientes Ejemplos 129-132 se sintetizaron utilizando el Procedimiento F.

5 **Ejemplo 129: Ácido 3-[4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((3,4-di-cloro-bencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etil)sulfonil]fenil]propanoico**

10 Etapa 1: Se disolvió 2-bromo-4-cloroanilina (1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (0,25 M), a continuación se añadió trietilamina y anhídrido de trifluoroacetilo (1,1 eq. cada uno). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida con diclorometano como eluyente dando el producto descrito con un rendimiento del 97 %. m/z (MH)⁻ 300,0.

15 Etapa 2: Se mezcló N-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (Etapa 1, 1,0 eq.) con 3-butin-1-ol (2,0 eq.), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,5% eq.), trietilamina (3,0 eq.), CuI (5 % eq.) en DMF (0,2 M) en un recipiente sellado en atmósfera de N_2 y se calentó a 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Además, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna con MeOH al 2 %/ CH_2Cl_2 dando el producto descrito (A) con un rendimiento del 67 %. m/z (MH)⁻ 194,09

20 Etapa 3: Se disolvió 2-(5-cloro-1H-indol-2-il)etanol (Etapa 2, 1,0 eq.) e imidazol (2,0 eq.) en DMF (0,3 M) a temperatura ambiente con agitación antes de añadir terc-butilclorodifenilsilano (1,2 eq.). La mezcla resultante se mantuvo en agitación durante la noche a temperatura ambiente antes de inactivar con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó con una columna con CH_2Cl_2 como eluyente dando el producto deseado en forma de goma de color marrón con un rendimiento del 90 %. m/z (MH)⁻ 433,0.

25 Etapa 4: Se disolvió 2-((terc-butil(difenil)silil)oxi)etil)-5-cloro-1H-indol (Etapa 3, 1,0 eq.) en éter (0,4 M) y la disolución se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (1,2 eq.) a la disolución fría anterior con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 0 °C durante 1 hora antes de añadir EtOH, seguido de NEt_3 . A continuación la mezcla resultante se diluyó con más EtOH antes de verterla en agua. Se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró dando el producto deseado como un sólido amarillento con un rendimiento del 70 %. m/z (MH)⁻ 533,0.

30 Etapa 5: Se mezclaron [2-((terc-butil(difenil)silil)oxi)etil)-5-cloro-1H-indol-3-il](oxo)acetato de metilo (Etapa 4, 1 eq.), Ph_2CHBr (1,5 eq.) y Cs_2CO_3 (1,5 eq.) en acetonitrilo seco (0,1 M). La mezcla se sometió a reflujo con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica y el residuo se sometió a cromatografía en columna con CH_2Cl_2 como eluyente dando el producto deseado en forma de goma de color naranja con un rendimiento del 45 %. m/z (M+H)⁺ 701,3.

35 Etapa 6: Se disolvió [1-benzhidril-2-((terc-butil(difenil)silil)oxi)etil)-5-cloro-1H-indol-3-il] (oxo)acetato de etilo (Etapa 5, 1 eq.) en THF (0,1 M), a continuación se añadió a la misma $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (2 M en THF) (2 eq.). La mezcla resultante se sometió a reflujo con agitación durante la noche bajo N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se inactivó lentamente con NaOH 1N. Posteriormente se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera. Se eliminó el disolvente dando el producto descrito con un rendimiento del 65 %. m/z (M + H)⁺ 645,0

40 Etapa 7: Se disolvió 2-[1-benzhidril-2-((terc-butil(difenil)silil)oxi)etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etanol (Etapa 6, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (0,08 M), a continuación se añadió 1,3-bis(difenilfosfino)-propano (DPPP, 0,75 eq.). La disolución se enfrió a 0 °C bajo N_2 , a continuación se añadió CBr_4 (1,25 eq.) con agitación. Se continuó la agitación durante 2 horas mientras se dejaba que la temperatura de reacción subiera hasta temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo haciéndolo pasar a través de una columna corta con CH_2Cl_2 como eluyente dando el producto deseado con un rendimiento cuantitativo. m/z (M + H)⁺ 708,0.

45 Etapa 8: Se mezcló 1-benzhidril-3-(2-bromoetil)-2-((terc-butil(difenil)silil)oxi)etil)-5-cloro-1H-indol (Etapa 7, 1 eq.) con metil-3-(4-mercaptolfenil)propionato (1,5 eq.) y K_2CO_3 (1,5 eq.) en DMF (0,1 M). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 2 horas, a continuación se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera y se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 como eluyente) dando el 80 % del producto deseado como una goma de color marrón. m/z (M + H) 823,0.

50 Etapa 9: Se disolvió 3-[4-((2-[1-benzhidril-2-((terc-butil(difenil)silil)oxi)etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil)sulfonil]fenil]propanoato de metilo (Etapa 8, 1 eq.) en acetonitrilo (0,1 M), a continuación se añadió tamiz molecular (polvo, 4 A,) y N-óxido de 4-metilmorfolina (NMO) (4 eq.) bajo N_2 . A continuación, tras 5 minutos, se añadió n- Pr_4NRuO_4 (TPAP) (5 % eq.) a la disolución. La mezcla resultante se calentó a 40 °C con agitación y se mantuvo durante 1,5 horas. Se eliminó el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en columna con CH_2Cl_2 , a continuación con EtOAc 1 %/ CH_2Cl_2 como eluyente dando el producto deseado como una espuma blanca con un rendimiento del 44 %. m/z (M + H)⁺ 855,1.

Etapa 10: Se disolvió 3-(4-(2-(1-benzhidril-2-((terc-butil(difenil)silil)oxi)etil)-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi)fenil]propanoato de metilo (Etapa 9, 1 eq.) en THF (0,1 M) y se enfrió a 0 °C, a continuación se añadió nBu₄NF (1 M en THF) (1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 minutos, a continuación se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía en columna con EtOAc/CH₂Cl₂ (1:9 hasta 1:4) como eluyente dando el intermedio descrito como una espuma blanca con un rendimiento del 90 %. m/z (M + H)⁺ 616,20

Etapa 11: Se trató 3-[4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(hidroxietil)-1H-indol-3-il]etil]-sulfonil]fenil]propanoato de metilo (Etapa 10, 1 eq.) en diclorometano (0,02 M) a 0 °C con MeSO₂Cl (2,0 eq.) y Et₃N (2,5 eq.) y se agitó durante 1 hora. Se retiró el baño de hielos y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente antes de diluirla con CH₂Cl₂, se lavó con NaH₂PO₄, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente dando el producto descrito con un rendimiento cuantitativo. m/z (M + H)⁺ 695,0.

Etapa 11: Se disolvió 3-[4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-indol-3-il]etil]-sulfonil]fenil]propanoato de metilo (Etapa 11, 1,0 eq.) en DMF (0,03 M) y se trató con NaN₃ (3,0 eq.). La mezcla resultante se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 horas, a continuación, se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio un rendimiento cuantitativo del producto descrito. m/z (M + H)⁺ 641,1.

Etapa 12: Se disolvió 3-[4-{2-[2-(2-azidoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]propanoato de metilo (Etapa 12, 1 eq.) en THF (0,1 M) y se trató con trifenilfosfina (1,1 eq.). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 2 días antes de añadir agua, a continuación se agitó durante la noche. Se separó el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en columna con MeOH al 4 %:CH₂Cl₂ como eluyente dando el producto descrito con un rendimiento del 71 %. m/z (M+H)⁺ 615,2.

Etapa 13: Se disolvió 3-[4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]propanoato de metilo (Etapa 12, 1 eq.) y cloruro de (3,4-diclorobencil)sulfonilo (1,1) en CH₂Cl₂ (0,1 M) a temperatura ambiente, a continuación, se añadió una disolución acuosa de Na₂CO₃ con agitación. Se continuó con la agitación durante 2 horas. A continuación, se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en columna con CH₂Cl₂ hasta MeOH al 2 %:CH₂Cl₂ como eluyente dando un rendimiento del 85 % del producto descrito como un sólido blanco. m/z (MH) 834,9.

Etapa 14: Se disolvió 3-[4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]propanoato de metilo (Etapa 13, 1,0 eq.) en THF:MeOH (1:1) (0,1 M), a continuación se añadió NaOH 1N. La mezcla se mantuvo en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se separó el disolvente y el residuo se disolvió en agua formando una disolución básica, que se neutralizó con una disolución de HCl diluida para precipitar el producto. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, se lavó con hexano, a continuación se secó dando el producto deseado con un rendimiento del 86 %. EMAR calculado para [C₄₁H₃₇Cl₃N₂O₆S₂ + H] 823,12314; hallado 823,12292.

Ejemplo 130: Ácido 3-(4-{2-[1-benzhidril-2-[2-[(bencilsulfonil)amino]etil]-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]propanoico

Etapa 1: El intermedio del Ejemplo 129, Etapa 12 se trató con cloruro de α-toluenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 129, Etapa 13 dando el compuesto deseado con un rendimiento del 94 %.

Etapa 2: El intermedio de la Etapa anterior se trató con NaOH según el procedimiento descrito en el Ejemplo 129, Etapa 14 dando el ácido deseado con un rendimiento del 92 %. EMAR calculado para [C₄₁H₃₉ClN₂O₆S₂ + H] 755,20109; hallado 755,20201.

Ejemplo 131: Ácido 3-{4-[(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,6-difluorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]propanoico

Etapa 1: El intermedio del Ejemplo 129, Etapa 12 se trató con cloruro de (2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 129, Etapa 13 dando el compuesto deseado con un rendimiento del 42 %.

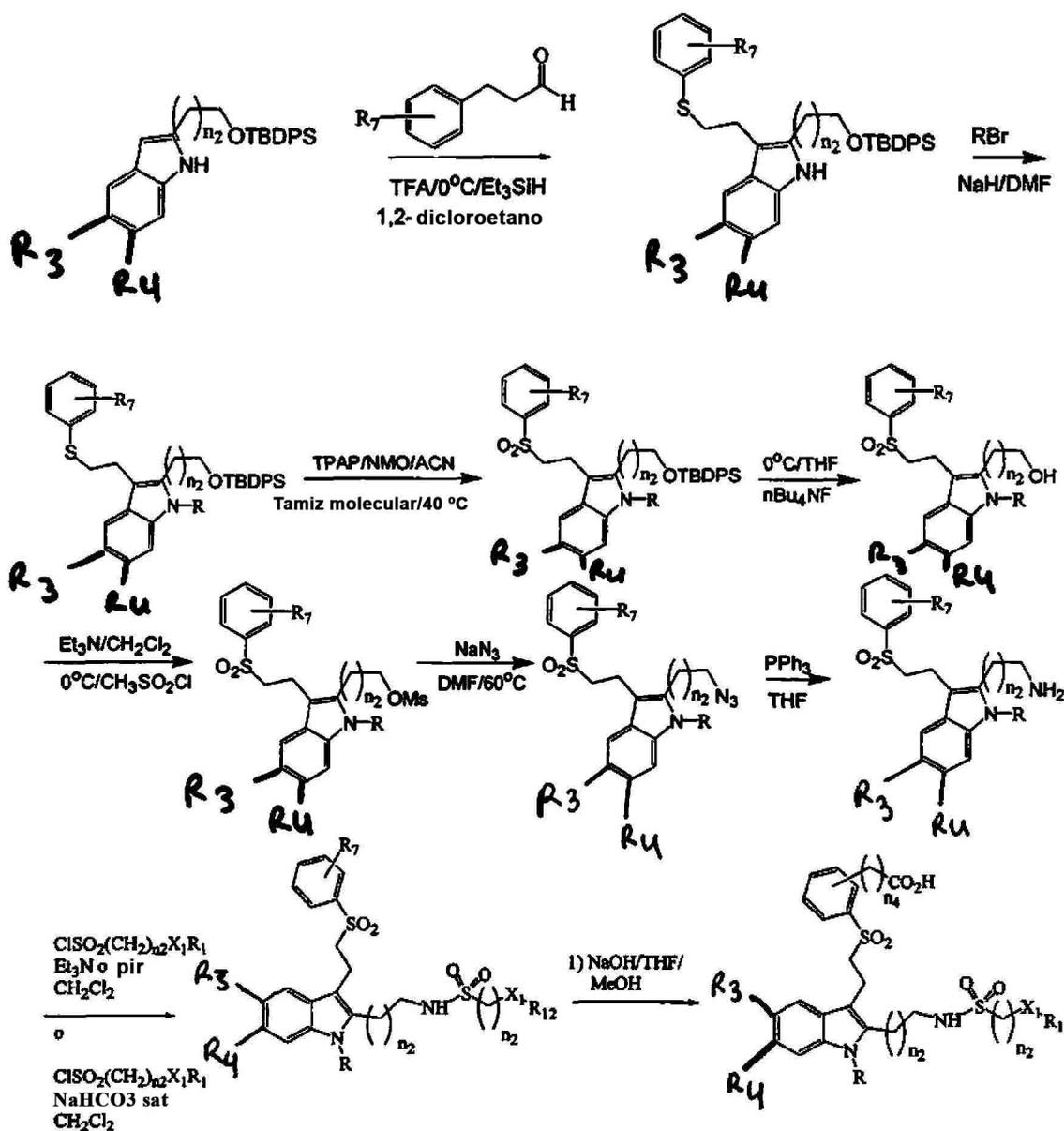
Etapa 2: El intermedio de la Etapa anterior se trató con NaOH según el procedimiento descrito en el Ejemplo 129, Etapa 14 dando el ácido deseado con un rendimiento del 83 %. EMAR calculado para [C₄₁H₃₇ClF₂N₂O₆S₂ + H] 791,18224; hallado 791,18257.

Ejemplo 132: Ácido 3-[4-[(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-fluorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]propanoico

Etapa 1: El intermedio del Ejemplo 129, Etapa 12 se trató con cloruro de (2-fluoro-fenil)-metanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 129, Etapa 13 dando el compuesto deseado con un rendimiento del 42 %.

Etapa 2: El intermedio de la Etapa anterior se trató con NaOH según el procedimiento descrito en el Ejemplo 129, Etapa 14 dando el ácido deseado con un rendimiento del 86 %. EMAR calculado para $[C_{41}H_{38}ClFN_2O_6S_2 + H]$ 773,19166; hallado 773,19213.

Procedimiento G



5

Un intermedio de F procedimiento puede alquilarse en la posición C3 con aldehídos o los acetales correspondientes en presencia de un ácido de Lewis o de Bronsted, tal como eterato de trifluoruro de boro o ácido trifluoroacético. El nitrógeno del indol puede alquilarse a continuación por tratamiento con una base fuerte tal como bis(trimetilsilil) amida de litio, $n-BuLi$, hidruro de sodio o hidruro de potasio en un disolvente tal como DMF, DMSO o THF seguido por la exposición al haluro adecuado. El tioéter resultante se puede oxidar por medio de una variedad de agentes oxidantes incluidos oxona y TPAP/NMO. La sulfona resultante se puede desproteger mediante la acción de una fuente de fluoruro tal como TBAF, CsF o HF. El alcohol resultante puede convertir en un haluro o mesilato, por ejemplo utilizando cloruro de metanosulfonilo y una base orgánica, que a continuación se puede desplazar por azida de sodio en DMF. La azida de alquilo resultante se puede reducir por la acción de trifenilfosfina y THF húmedo. La amina puede sulfonarse por la acción de un cloruro de sulfonilo ya sea bajo condiciones bifásicas de Shcott y Bauman, bicarbonato ac. y diclorometano, o en condiciones anhidras que consisten en diclorometano y una base orgánica tal como base de Hunigs. El intermedio resultante se hidrolizó utilizando una base, NaOH, KOH, LiOH y una mezcla de disolventes incluidos un disolvente alcohólico, agua y tetrahidrofurano. Los siguientes Ejemplos 133, 135-138 y 140-141 se sintetizaron utilizando el Procedimiento G.

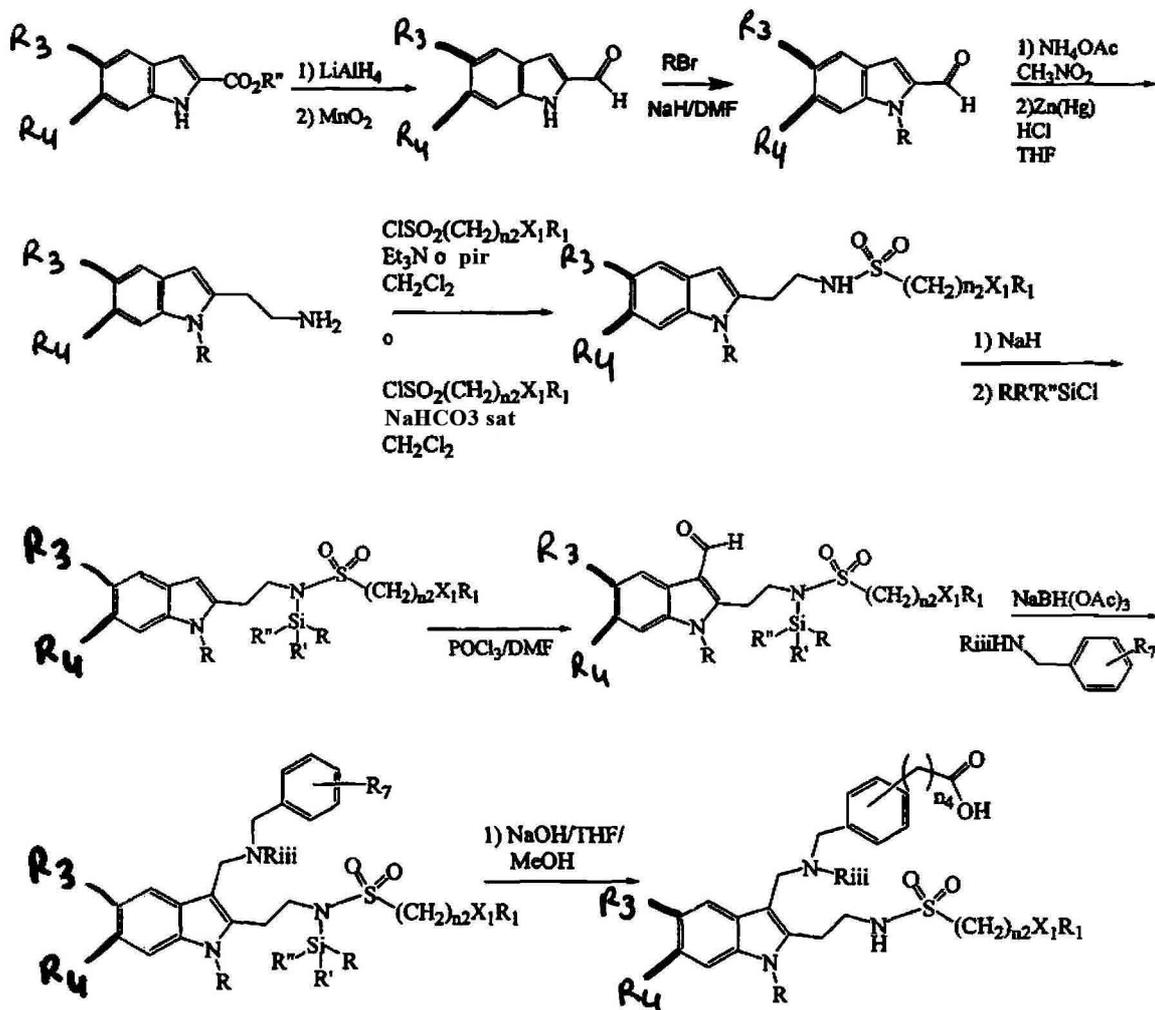
10

15

Ejemplo 133: Ácido 3-[4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-clorobencil)sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)etil)sulfonil]fenil]propanoico

- 5 Etapa 1: Se añadió 4-((2-oxoetil)sulfanil)propanoato de etilo (Ejemplo 129, Etapa 3, 4,2 eq.) a una disolución que contenía 2-((terc-butil(difenil)silil)oxi)etil-5-cloro-1H-indol (1 eq.), TFA (3 eq.) y 1,2-dicloroetano (0,1 M) a 0 °C bajo N₂. A continuación, se añadió Et₃SiH (12 eq.) y la reacción se dejó volver a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con NaHCO₃ (ac.), se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y EtOAc/hexano 1:5 como eluyente. Se obtuvo 4-((2-[2-(2-((terc-butil (difenil)silil)oxi)etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil)sulfanil)propanoato de etilo (aceite amarillo) con un rendimiento del 79 %.
- 10 Etapa 2: Se añadió 4-((2-[2-(2-((terc-butil(difenil)silil)oxi)etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil)sulfanil)propanoato de etilo (1 eq.) a una suspensión de NaH (1,1 eq.) en DMF (0,38 M) a 0 °C bajo N₂. Después de 30 minutos se añadió Ph₂CHBr y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, la reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.), se extrajo con una mezcla EtOAc/Et₂O, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y EtOAc/hexano 1:6. Se obtuvo 3-[4-((2-[1-benzhidril-2-(2-((terc-butil(difenil)silil)oxi)etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil)sulfanil)fenil]propanoato de etilo (goma amarilla) con un rendimiento del 42 %.
- 15 Etapa 3: Se añadió NMO (4 eq.) a una disolución/suspensión que contenía 3-[4-((2-[1-benzhidril-2-(2-((terc-butil(difenil)silil)oxi)etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil)sulfanil)propanoato de etilo (1 eq.), ACN (0,1 M) y tamices moleculares (1 g/mmol de propanoato) bajo N₂. Tras 10 minutos se añadió TPAP (0,05 eq.) y la mezcla se calentó a 40 °C. Después de 2 horas, se enfrió la reacción, se filtró y se recogió el filtrado. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y EtOAc/hexano 1:4. Se obtuvo 3-[4-((2-[1-benzhidril-2-(2-((terc-butil(difenil)silil)oxi)etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)fenil]propanoato de etilo (sólido blanco) con un rendimiento del 86 %.
- 20 Etapa 4: Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (1,2 eq.) a una disolución de 3-[4-((2-[1-benzhidril-2-(2-((terc-butil(difenil)silil)oxi)etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)fenil]propanoato de etilo (1 eq.) y THF (0,1 M) a 0 °C bajo N₂. La reacción se calentó a temperatura ambiente y después de 30 minutos se inactivó con NH₄Cl (ac.). Se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y EtOAc/CH₂Cl₂ 1:9. Se obtuvo 3-[4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi)etil]-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)fenil]propanoato de etilo (sólido blanco) con un rendimiento del 88 %.
- 25 Etapa 5: Se añadió CH₃SO₂Cl (2 eq.) y Et₃N (2,5 eq.) a una disolución de 3-[4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi)etil]-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)fenil]propanoato de etilo (1 eq.) en CH₂Cl₂ (0,02 M) a 0 °C bajo N₂. Después de 1 hora, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Tras otra hora más se añadió agua, se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó obteniéndose 3-[4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)fenil]propanoato de etilo (sólido blanco) con un rendimiento del 98 %.
- 30 Etapa 6: Se colocaron juntos 3-[4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)fenil]propanoato de etilo (1 eq.), azida de sodio (5 eq.) y DMF (0,05 M) bajo N₂ y se calentó a 60 °C. Después de 1 hora, se enfrió la reacción y se añadió agua. Se extrajo con una mezcla de EtOAc/Et₂O, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente obteniéndose 3-[4-((2-[2-(2-azido)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)fenil]propanoato de etilo (sólido marrón claro) con un rendimiento del 96 %.
- 35 Etapa 7: Se colocaron juntos 3-[4-((2-[2-(2-azido)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)fenil]propanoato de etilo (1 eq.), PPh₃ (soportada en polímero) (1,3 eq.), y THF (0,1 M) bajo N₂. Después de 3 días se añadió agua (propanoato 1 ml/1 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Se filtró y se recogió el filtrado. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y MeOH al 2% en CH₂Cl₂. Se obtuvo 3-[4-((2-[2-(2-amino)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)fenil]propanoato de etilo (sólido marrón claro) con un rendimiento del 65 %.
- 40 Etapa 8: Se añadió cloruro de (2-clorobencil)sulfonilo (2,2 eq.) a una mezcla de 3-[4-((2-[2-(2-amino)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)fenil]propanoato de etilo (1 eq.), CH₂Cl₂ (0,08 M), agua (CH₂Cl₂, 1ml/1ml), y Na₂CO₃ (2,5 eq.). Después de 2 horas más, se añadió (2-clorobencil)sulfonilo (1,1 eq.). Después de otras 1,5 horas, se recuperó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó con una placa preparatoria de gel de sílice y MeOH al 2% en CH₂Cl₂. Se obtuvo 3-[4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-clorobencil)sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)fenil]propanoato de etilo (goma de color amarillo claro) con un rendimiento del 75 %.
- 45 Etapa 9: Se agitaron juntos 3-[4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-clorobencil)sulfonil)amino)etil)-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)fenil]propanoato de etilo (1 eq.), THF (0,1 M), MeOH (THF, 1ml/1ml) y NaOH (1 N) (11 eq.) durante toda la noche. Se eliminaron los disolventes y el residuo resultante se retomó en agua. La disolución se acidificó con HCl 1N y se recogió el precipitado resultante mediante filtración. Se obtuvo el ácido 3-[4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-clorobencil)sulfonil)amino)etil)-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)fenil]propanoico (sólido marrón claro) con un rendimiento del 83 %. EMAR calculado para [C₃₉H₃₆ClN₃O₄S +H] 789,16211; hallado 789,16311.
- 50
- 55

Procedimiento H



El indol-2-carboxilato adecuadamente sustituido se puede reducir a través de un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio, dibal, etc., a continuación, el alcohol resultante se puede oxidar para dar el 2-formil indol utilizando MnO_2 , en condiciones de oxidación de Swern u otros oxidantes. El nitrógeno del indol se puede alquilar a continuación por tratamiento con una base fuerte tal como bis(trimetilsilil)amida de litio, *n*-BuLi, hidruro de sodio o hidruro de potasio en un disolvente tal como DMF, DMSO o THF seguido por la exposición al haluro adecuado. El aldehído se trató a continuación con nitrometano y una base tal como acetato de amonio para dar un intermedio de vinil nitro que se puede reducir por medio de una variedad de agentes tales como hidruro de litio y aluminio o amalgama de Zn(Hg) en HCl. La amina resultante se sulfonó utilizando un cloruro de sulfonilo o bien bajo condiciones bifásicas de Schott y Baumann o condiciones anhidras con una base orgánica. El tratamiento de la sulfonamida resultante con una base fuerte tal como bis(trimetilsilil)amida de sodio, *n*-BuLi, hidruro de sodio o hidruro de potasio en un disolvente tal como DMF, DMSO o THF seguido por la exposición a un cloruro de sililo tal como cloruro de *t*-butildimetil sililo generó la sulfonamida protegida. Este material se puede formular en C3 utilizando condiciones de Vilsmeier estándar o condiciones de POCl_3/DMF . El 3-formil indol formado de esta manera se aminó de manera reductora usando una amina adecuada, un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio y ácido tal como ácido acético glacial. El intermedio resultante se hidrolizó utilizando una base, NaOH, KOH, LiOH y una mezcla de disolventes incluidos un disolvente alcohólico, agua y tetrahydrofurano. El Ejemplo 134 se sintetizó usando el Procedimiento H.

20 **Ejemplo 134: Ácido 4-(((1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)metil]amino)metil)benzoico**

Etapa 1: Se disolvió etiléster del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (1 eq.) en THF (0,4 M), se lavó con una atmósfera de nitrógeno y a continuación se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió lentamente LAH (3 eq. de una disolución 1 M en THF). La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que el análisis TLC indicó que se había completado. Tras enfriar el matraz a 0 °C, se añadió lentamente NaOH (60 ml de disolución 3N) y se agitó la reacción hasta que se obtuvieron dos fases. Se separaron las fases, la fase acuosa se

extrajo 2X con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró dando el alcohol deseado, que se usó en bruto para la siguiente etapa.

5 Etapa 2: Se disolvió el producto anterior (1 eq.) en THF (0,5 M) y se trató con dióxido de manganeso (3 eq.), se agitó durante 1,5 horas hasta que el análisis TLC indicó que la reacción se había completado. La reacción se filtró a través de celite, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró dando el aldehído bruto deseado con un rendimiento del 82 %.

10 Etapa 3: Al indol anterior (1,0 eq.) en DMF (0,36 M) a 25 °C se le añadió NaH (1,2 eq, dispersión al 60 % en aceite), y la disolución marrón se agitó a una temperatura de 0 a -5 °C durante 1 hora, a continuación se añadió bromodifenilmetano (1,1 eq.), y posteriormente se agitó la mezcla de reacción durante la noche. A continuación se inactivó con agua, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna dando el producto deseado con un rendimiento del 60%.

15 Etapa 4: Al aldehído anterior (1,0 equivalente) en CH_3NO_2 (0,075 M) se le añadió acetato de amonio (9 equivalentes) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta un pequeño volumen y a continuación se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna hasta obtener la nitroolefina deseada (rendimiento del 51%).

20 Etapa 5: Se suspendió polvo de cinc (20 equivalentes) en disolución acuosa de HCl al 5 % (Zn 8 M/HCl al 5 %). A esta mezcla se le añadió HgCl_2 (0,28 equivalentes). La mezcla se agitó durante 10 minutos, se dejó decantar la fase acuosa y se substituyó por HCl al 5 % recién preparado, se agitó la mezcla nuevamente durante 5 minutos y se retiró la fase acuosa. La amalgama de cinc-mercurio generada de esta manera se añadió a continuación a una mezcla de nitroolefina (1,0 equivalente) y HCl concentrado (80 equivalentes) en THF (nitroolefina 0,04 M/THF). La mezcla se mantuvo a reflujo suave durante 1 hora. La formación de producto se siguió mediante análisis por TLC. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se separaron por filtración a través de celite. Se añadió NH_4OH concentrado a la fase de disolución y la mezcla se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y NH_4OH concentrado. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró dando la amina deseada bruta (100%), que se utilizó en la siguiente etapa sin otra purificación.

30 Etapa 7: A la forma de amina anterior (1,0 equivalente) y NaHCO_3 saturado (0,14 M) en CH_2Cl_2 (0,07 M) se le añadió cloruro de toluenosulfonilo (1,0 equivalente). Después de 1 hora, la mezcla se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna (elución del gradiente usando EtOAc al 10 %-hexanos → EtOAc al 20 %-hexanos) dando la sulfonamida deseada con un rendimiento del 40 %.

35 Etapa 8: La sulfonamida anterior se disolvió en DMF (0,5 M) bajo atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0 °C, se trató con hidruro de sodio (1,05 eq. de una dispersión al 60 % en aceite), se agitó durante 15 minutos para asegurar la generación de aniones, se trató con cloruro de t-butildimetilsililo (1,2 eq.) y a continuación se agitó durante dos horas a 0 °C, momento en el cual el análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La reacción se desarrolló mediante el reparto entre disolución semisaturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la extracción de las fases acuosas con acetato de etilo (2X), el lavado de las fases orgánicas combinadas con salmuera (1X), el secado sobre sulfato de magnesio y la concentración dieron un rendimiento bruto cuantitativo de la sulfonamida protegida deseada.

40 Etapa 9: Se añadió oxiclورو de fósforo (1,2 eq.) a DMF (aproximadamente 1 ml). Estos reactivos se agitaron durante 10 minutos y a continuación se añadió una disolución del indol (1 eq.) anterior en DMF (0,8 M). La mezcla de reacción resultante de color rojo se agitó durante 4 horas, se diluyó con agua y a continuación se ajustó el pH a 8 (el volumen total de la fase acuosa añadió aproximadamente un % del DMF inicialmente añadido) y a continuación la reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, finalmente se enfrió, se extrajo con diclorometano, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2X), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1X), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró dando el 75 % de un aldehído bruto que se usó sin otra purificación.

50 Etapa 10: Al aldehído anterior (1 eq.) en THF (1,2 M) se le añadió metiléster del ácido 4-aminometil-benzoico (1,2 eq.), triacetoxiborohidruro de sodio (1,5 eq.) y ácido acético (glacial, 1,5 eq). La reacción se agitó durante la noche y a continuación se desarrolló mediante la adición de bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2X), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1X), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó mediante cromatografía dando un rendimiento del 37 % del producto deseado.

55 Etapa 11: El éster resultante se hidrolizó por agitación con NaOH 1 N (5 equivalentes) en THF (0,07 M) y MeOH suficiente para producir una disolución transparente. La reacción se controló mediante TLC (MeOH al 10 %- CH_2Cl_2) para verificar la desaparición del material de partida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con H_2O y se acidificó hasta pH 5 utilizando HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró dando el producto deseado con un rendimiento del 83 %. EMAR calculado para $[\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} -\text{H}]$ 676,20423; hallado 676,20397.

Ejemplo 135: Ácido 4-[[2-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]sulfonil]benzoico

5 Etapa 1: Se añadió 2-(5-cloro-1H-indol-2-il)etanol (1 eq.) a una disolución (bajo N₂) que contenía terc-butildifenilclorosilano (1,2 eq.), imidazol (2,5 eq.) y DMF (1,8 m). La reacción se agitó durante la noche. Se inactivó con NaHCO₃ (ac.) y se extrajo con una mezcla de Et₂O/EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice y hexano/CH₂Cl₂ 1:4 como eluyente. Se obtuvo 2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil]-5-cloro-1H-indol (aceite amarillo) con un rendimiento del 98 %.

10 Etapa 2: Se añadió 4-[(2-oxoetil)sulfanil]benzoato de metilo (3,7 eq.) a una disolución que contenía 2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil]-5-cloro-1H-indol (1 eq.), TFA (3 eq.) y 1,2-dicloroetano (0,1 M) a 0 °C bajo N₂. A continuación se añadió Et₃SiH (12 eq.) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con NaHCO₃ (ac.) y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y EtOAc/hexano 1:5 como eluyente. Se obtuvo 4-[(2-[2-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfanil]benzoato de metilo (sólido amarillo) con un rendimiento del 79 %.

15 Etapa 3: Se añadió 4-[(2-[2-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfanil]benzoato de metilo (1 eq.) a una suspensión de NaH (1,1 eq.) en DMF (0,37 M) a 0 °C bajo N₂. Después de 30 minutos se añadió Ph₂CHBr (1,8 eq.) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se inactivó con NH₄Cl (acuoso) y se extrajo con una mezcla de EtOAc/Et₂O, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y EtOAc/hexano 1:5. Se obtuvo 3-[4-[(2-[1-benzhidril-2-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfanil]fenil]benzoato de metilo (goma amarilla) con un rendimiento del 65 %.

20 Etapa 4: Se añadió NMO (4 eq.) a una disolución/suspensión que contenía 3-[4-[(2-[1-benzhidril-2-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfanil]fenil]benzoato de metilo (1 eq.), ACN (0,1 M) y tamices moleculares (1 g/mmol de benzoato) bajo N₂. Después de 10 minutos, se añadió TPAP (0,12 eq.) y la mezcla se calentó hasta 40 °C. Después de 1,5 horas, la reacción se enfrió, se filtró y se recogió el filtrado. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y EtOAc/hexano 1:5. Se obtuvo 3-[4-[(2-[1-benzhidril-2-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (sólido blanco) con un rendimiento del 71 %.

25 Etapa 5: Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (1,2 eq.) a una disolución de 3-[4-[(2-[1-benzhidril-2-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (1 eq.) y THF (0,1 M) a 0 °C bajo N₂. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y después de 1 hora se inactivó con NH₄Cl (ac.). Se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y EtOAc/CH₂Cl₂ 1:9. Se obtuvo 3-[4-[(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (sólido blanco) con un rendimiento del 86%.

30 Etapa 6: Se añadió CH₃SO₂Cl (2 eq.) y Et₃N (2,5 eq.) a una disolución de 3-[4-[(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (1 eq.) en CH₂Cl₂ (0,02 M) a 0 °C bajo N₂. Después de 1 hora, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de otra hora más, se añadió agua y se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó obteniéndose 3-[4-[(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (sólido amarillo claro) con un rendimiento del 99 %.

35 Etapa 7: Se colocaron juntos 3-[4-[(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (1 eq.), azida de sodio (5 eq.) y DMF (0,05 M) en atmósfera de N₂ y se calentaron a 60 °C. Después de 1 hora, se enfrió la reacción y se le añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc/Et₂O, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente obteniéndose 3-[4-[(2-[2-(2-azidoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (sólido amarillo claro) con un rendimiento del 99 %.

40 Etapa 8: Se colocaron juntos 3-[4-[(2-[2-(2-azidoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (1 eq.), PPh₃ (2 eq.) y THF (0,1 M) bajo N₂ y se agitó durante la noche. Se añadió agua (1 ml/1 mmol de benzoato) y la reacción se agitó de nuevo durante la noche. La disolución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y EtOAc/hexano 3:1, seguido de MeOH al 5 % en CH₂Cl₂. Se obtuvo 3-[4-[(2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (sólido amarillo claro) con un rendimiento del 99 %.

45 Etapa 9: Se añadió cloruro de alfa-tolueno sulfonilo (2 eq.) a una mezcla de 3-[4-[(2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]benzoato de metilo (1 eq.), CH₂Cl₂ (0,08 M), agua (1 ml/1 ml CH₂Cl₂) y Na₂CO₃ (2,5 eq.). Después de 2 horas, se recuperó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó con placa preparatoria de gel de sílice y MeOH al 3 % en CH₂Cl₂. Se obtuvo de 4-[[2-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil)amino]etil]-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]sulfonil]benzoatemetilo de metilo (sólido blancuzco) con un rendimiento del 94 %.

Etapa 10: Se agitaron juntos 4-{{2-[(1-benzhidril-2-{{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}}-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzoato de metilo (1 eq.), THF (0,1 M), MeOH (1 ml/1 ml de THF) y NaOH (1 N) (11 eq.) durante toda la noche. Se eliminaron los disolventes y el residuo resultante se recogió en agua. La disolución se acidificó con HCl 1 N y el precipitado resultante se recogió por filtración. Se obtuvo 4-{{2-[(1-benzhidril-2-{{2-[(bencilsulfonil)amino]etil}}-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzoico (sólido blancuzco) con un rendimiento del 92 %. EMAR calculado para [C₃₉H₃₅ClN₂O₆S₂ -H] 725,15523; hallado 725,15437.

Ejemplo 136: Ácido 4-{{2-[(1-benzhidril-5-cloro-2-{{2-[(2-clorobencil)-sulfonil]amino]etil}}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzoico

Etapa 1: Se añadió cloruro de (2-clorobencil)sulfonilo (3,4 eq.) a una mezcla de 3-[4-{{2-[(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}fenil]benzoato de metilo (Ejemplo 135, Etapa 8, 1 eq.), CH₂Cl₂ (0,08 M), agua (1 ml/1 ml de CH₂Cl₂) y Na₂CO₃ (2,5 eq.). Después de 2 horas más, se añadió cloruro de (2-clorobencil)sulfonilo (3,4 eq.). Después de otras 1,5 horas, se recuperó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó con placa preparatoria de gel de sílice y MeOH al 3 % en CH₂Cl₂. Se obtuvo 3-[4-{{2-[(1-benzhidril-5-cloro-2-{{2-[(2-clorobencil)sulfonil]amino]etil}}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzoato de metilo (goma naranja) con un rendimiento del 40 %.

Etapa 2: Se agitaron juntos 3-[4-{{2-[(1-benzhidril-5-cloro-2-{{2-[(2-clorobencil)sulfonil]amino]etil}}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}fenil]benzoato de metilo (1 eq.), THF (0,1 M), MeOH (1 ml/1 ml de THF) y NaOH (1 N) (11 eq.) durante la noche. Se eliminaron los disolventes y el residuo resultante se recogió en agua. La disolución se acidificó con HCl 1N y el precipitado resultante se recogió por filtración. Se obtuvo ácido 4-{{2-[(1-benzhidril-5-cloro-2-{{2-[(2-clorobencil)sulfonil]amino]etil}}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzoico (sólido rojo naranja) con un rendimiento del 80 %. EMAR calculado para [C₃₉H₃₄Cl₂N₂O₆S₂ +H] 761,13081; hallado 761,13146.

Ejemplo 137: Ácido 4-{{2-[(1-benzhidril-5-cloro-2-{{2-[(2,6-difluorobencil)-sulfonil]amino]etil}}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzoico

Etapa 1: Se añadió cloruro de (2,6-difluorobencil)sulfonilo (3,4 eq.) a una mezcla de 3-[4-{{2-[(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}fenil]benzoato de metilo (Ejemplo 135, Etapa 8, 1 eq.), CH₂Cl₂ (0,08 M), agua (1 ml/1 ml de CH₂Cl₂) y Na₂CO₃ (2,5 eq.). Después de 2 horas, se recuperó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó con placa preparatoria de gel de sílice y MeOH al 3 % en CH₂Cl₂. Se obtuvo 4-{{2-[(1-benzhidril-5-cloro-2-{{2-[(2,6-difluorobencil)-sulfonil]amino]etil}}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzoato de metilo (sólido blancuzco) con un rendimiento del 87 %.

Etapa 2: Se agitaron juntos 4-{{2-[(1-benzhidril-5-cloro-2-{{2-[(2,6-difluorobencil)sulfonil]amino]etil}}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzoato de metilo (1 eq.), THF (0,1 M), MeOH (1 ml/1 ml de THF) y NaOH (1 N) (11 eq.) durante toda la noche. Se eliminaron los disolventes y el residuo resultante se recogió en agua. La disolución se acidificó con HCl 1N y se recogió el precipitado resultante por medio de filtración. Se obtuvo ácido 4-{{2-[(1-benzhidril-5-cloro-2-{{2-[(2,6-difluorobencil)sulfonil]amino]etil}}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzoico (sólido blanco amarillo) con un rendimiento del 96 %. EMAR calculado para [C₃₉H₃₃ClF₂N₂O₆S₂ -H] 761,13638; hallado 761,13565.

Ejemplo 138: Ácido 4-{{2-[(1-benzhidril-5-cloro-2-{{2-[(2-fluorobencil)-sulfonil]amino]etil}}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzoico

Etapa 1: Se añadió cloruro de (2-fluorobencil)sulfonilo (3,4 eq.) a una mezcla de 3-[4-{{2-[(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}fenil]benzoato de metilo (Ejemplo 135, Etapa 8, 1 eq.), CH₂Cl₂ (0,08 M), agua (1 ml/1 ml de CH₂Cl₂) y Na₂CO₃ (2,5 eq.). Después de 2 horas se recuperó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó con placa preparatoria de gel de sílice y MeOH al 3 % en CH₂Cl₂. Se obtuvo 4-{{2-[(1-benzhidril-5-cloro-2-{{2-[(2-fluorobencil)sulfonil]amino]etil}}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzoato de metilo (sólido blancuzco) con un rendimiento del 82 %.

Etapa 2: Se agitaron juntos 4-{{2-[(1-benzhidril-5-cloro-2-{{2-[(2-fluorobencil)sulfonil]amino]etil}}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzoato de metilo (1 eq.), THF (0,1 M), MeOH (1 ml/1 ml de THF) y NaOH (1 N) (11 eq.) durante la noche. Se eliminaron los disolventes y el residuo resultante se recogió en agua. La disolución se acidificó con HCl 1N y se recogió el precipitado resultante mediante filtración. Se obtuvo ácido 4-{{2-[(1-benzhidril-5-cloro-2-{{2-[(2-fluorobencil)sulfonil]amino]etil}}-1H-indol-3-il)etil]sulfonil}benzoico (sólido blancuzco) con un rendimiento del 99 %. EMAR calculado para [C₃₉H₃₄ClF₂N₂O₆S₂ -H] 743,1458; hallado 743,14511.

Ejemplo 139: Ácido 4-(2-[(1-benzhidril-6-cloro-2-[(2-pirrolidin-1-il-etanosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)-etoxi]-benzoico

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 87, Etapa 1 y pirrolidina según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 con un rendimiento del 92 % sin la purificación en columna.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 92 %. EMAR calculado para [C₃₈H₄₀ClN₃O₅S -H] 684,23044; hallado 684,23009.

Ejemplo 140: Ácido 4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il] etil)-sulfonil)benzoico

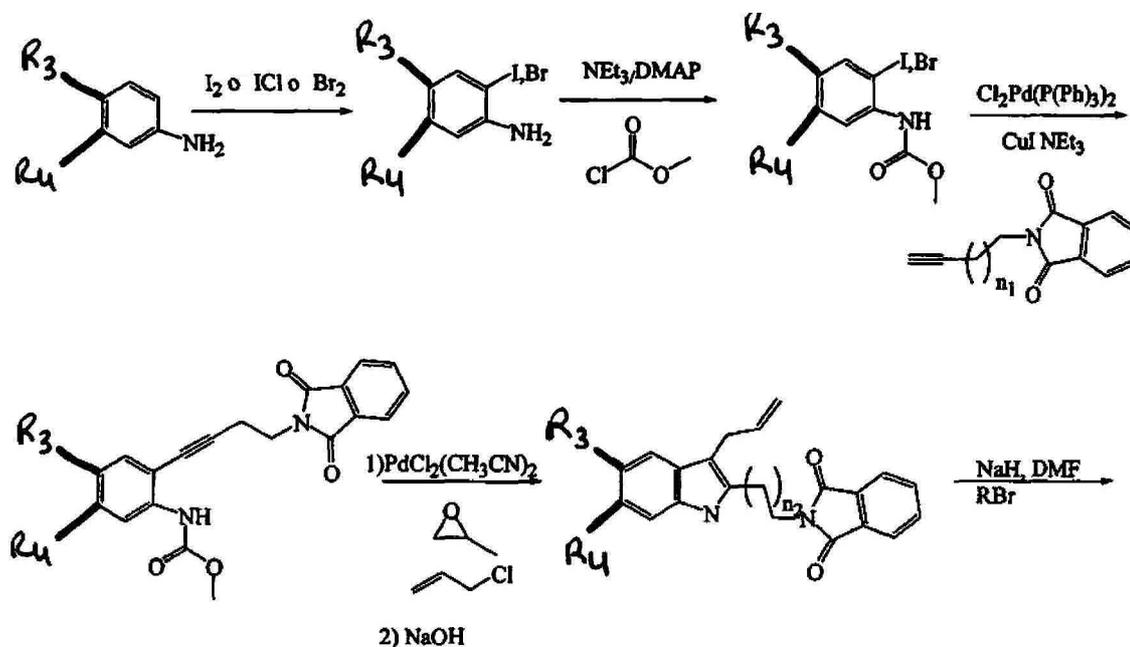
5 Etapa 1: Se añadió cloruro de (3,4-diclorobencil)sulfonilo (2,1 eq.) a una mezcla de 3-[4-((2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil)sulfonil]fenil)benzoato de metilo (Ejemplo 135, Etapa 8, 1 eq.), CH₂Cl₂ (0,08 M), agua (1 ml/1 ml de CH₂Cl₂) y Na₂CO₃ (2,5 eq.). Después de 1 hora se recuperó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó con placa preparatoria de gel de sílice y MeOH al 3 % en CH₂Cl₂. Se obtuvo 4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((3,4-difluorobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)benzoato de metilo (sólido blanco) con un rendimiento del 87 %.

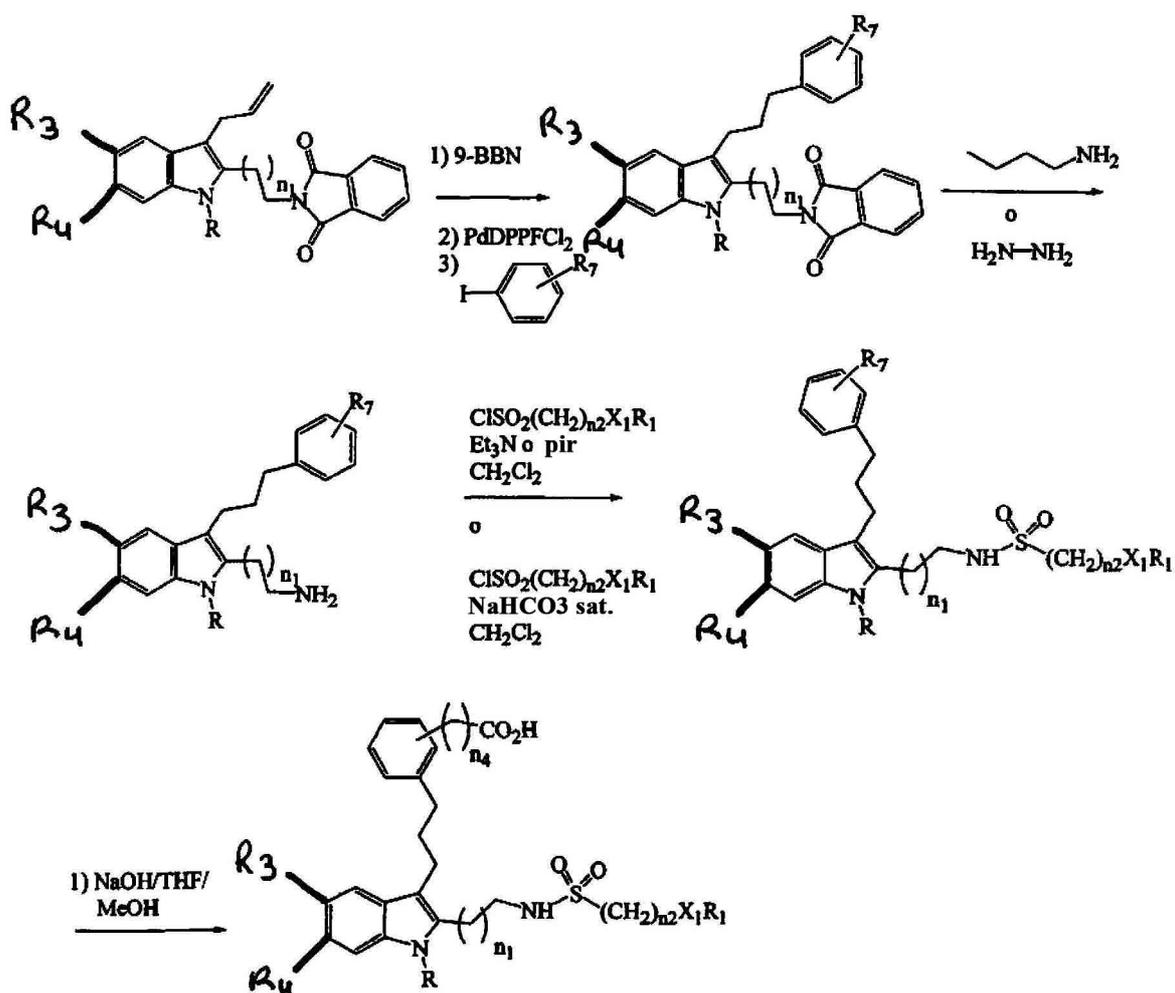
10 Etapa 2: Se agitaron juntos 4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((3,4-difluorobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)benzoato de metilo (1 eq.), THF (0,1 M), MeOH (1 ml/1 ml de THF) y NaOH (1 N) (11 eq.) durante toda la noche. Se eliminaron los disolventes y el residuo resultante se recogió en agua. La disolución se acidificó con HCl 1N y se recogió el precipitado resultante mediante filtración. Se obtuvo ácido 4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)benzoico (sólido blanco amarillo) con un rendimiento del 93 %. EMAR calculado para [C₃₈H₃₃Cl₃N₂O₆S₂-H] 793,07728; hallado 793,07629.

Ejemplo 141: Ácido 4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2,6-dimetilbencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etil)-sulfonil)benzoico

20 Etapa 1: Se añadió cloruro de (2,6-metilbencil)sulfonilo (3,0 eq, Ejemplo 52, Etapa 1) a una mezcla de 3-[4-((2-[2-(2-aminoetil)-7-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etil)sulfonil]fenil)benzoato de metilo (Ejemplo 135, Etapa 8, 1 eq.), CH₂Cl₂ (0,08 M), agua (1 ml/1 ml de CH₂Cl₂) y Na₂CO₃ (2,5 eq.). Después de 2 horas, se recuperó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó con placa preparatoria de gel de sílice y MeOH al 3 % en CH₂Cl₂. Se obtuvo 4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2,6-dimetilbencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etil)-sulfonil)benzoato de metilo (sólido marrón claro) con un rendimiento del 81 %.

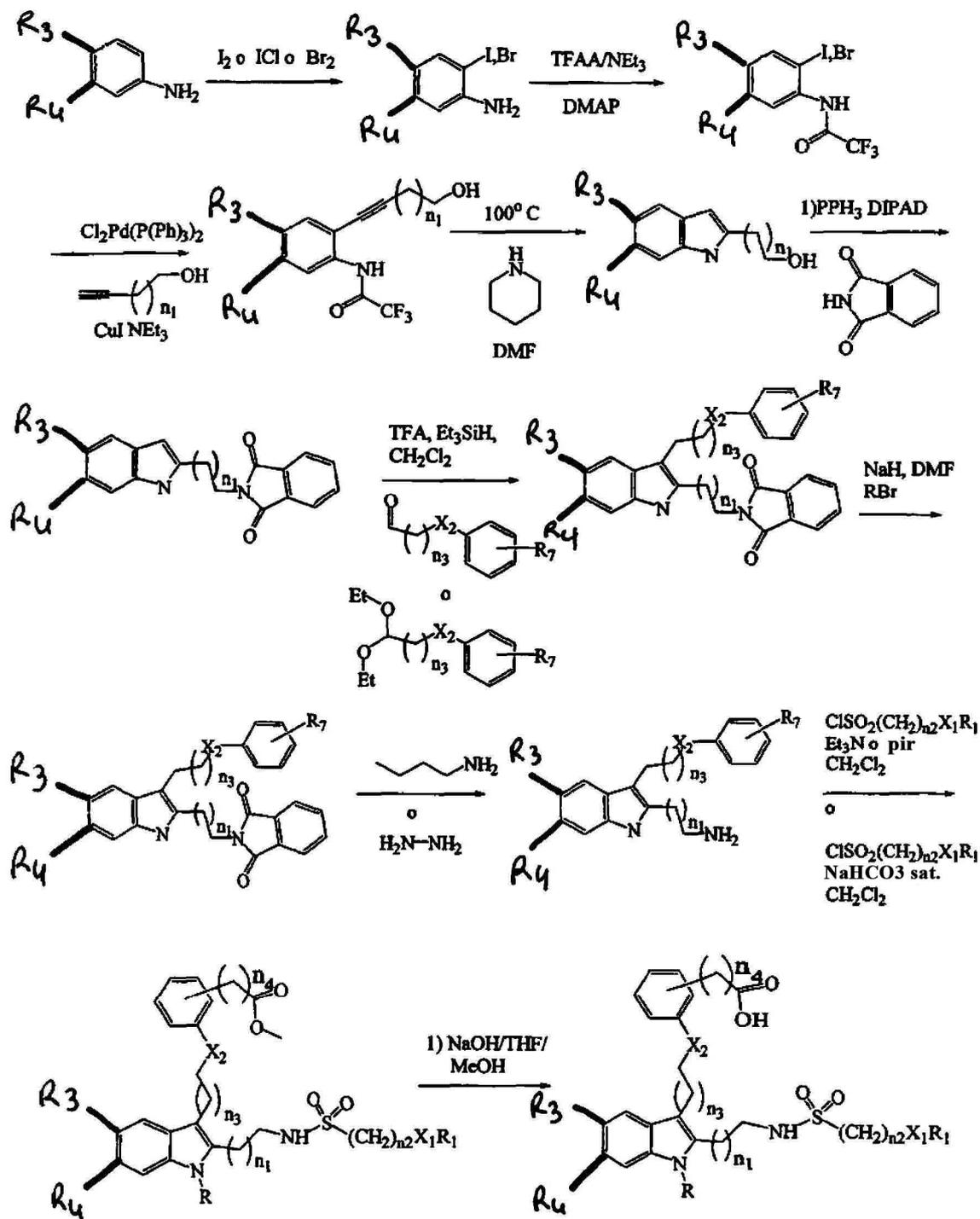
25 Etapa 2: Se agitaron juntos 4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2,6-dimetilbencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)benzoato de metilo (1 eq.), THF (0,1 M), MeOH (1 ml/1 ml de THF) y NaOH (1 N) (11 eq.) durante toda la noche. Se eliminaron los disolventes y el residuo resultante se recogió en agua. La disolución se acidificó con HCl 1N y el precipitado resultante se recogió por medio de filtración. Se obtuvo ácido 4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2,6-dimetilbencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etil)sulfonil)benzoico (sólido blanco) con un rendimiento del 99 %. EMAR calculado para [C₄₁H₃₉ClN₂O₆S₂ +H] 753,18653; hallado 753,18597.

Procedimiento J



El procedimiento J proporciona un esquema de reacción alternativo para un subconjunto de compuestos contenidos en el presente documento. Se halogena una anilina adecuadamente sustituida utilizando Cl , I_2 o Br_2 y a continuación se protege la amina como un carbamato, utilizando, por ejemplo trietilamina y un clorocarbonato. Este haluro de arilo se acopla a un alquino adecuadamente funcionalizado bajo la reacción con catálisis de Pd y cobre en presencia de una base tal como trietilamina. Este producto resultante se puede ciclar usando catálisis de Pd en presencia de cloruro de alilo y un oxirano sustituido. El nitrógeno del indol se puede alquilar a continuación por tratamiento con una base fuerte tal como bis(trimetilsilil)amida de litio, $n-BuLi$, hidruro de sodio o hidruro de potasio en un disolvente tal como DMF, DMSO o THF seguido por la exposición al haluro adecuado. El alil indol se puede tratar a continuación con 9-BBN y posteriormente con un catalizador de paladio seguido de un yoduro de arilo o vinilo para efectuar una reacción de acoplamiento de Suzuki. El intermedio resultante se puede desproteger usando una hidrazina o una alquilamina para obtener la amina primaria. Esta amina a continuación se puede tratar con el cloruro de sulfonilo requerido en condiciones bifásicas, bicarbonato de sodio acuoso/diclorometano o en disolvente orgánico con la adición de una base de amina orgánica impedida. La hidrólisis final se llevó a cabo bajo condiciones básicas con hidróxido de sodio en agua y metanol y THF a temperatura ambiente o a temperatura elevada. Como alternativa, se puede escindir mediante tratamiento con tiometóxido de sodio en un disolvente tal como THF o DMF a temperaturas elevadas (50 °C - 100 °C).

Procedimiento K

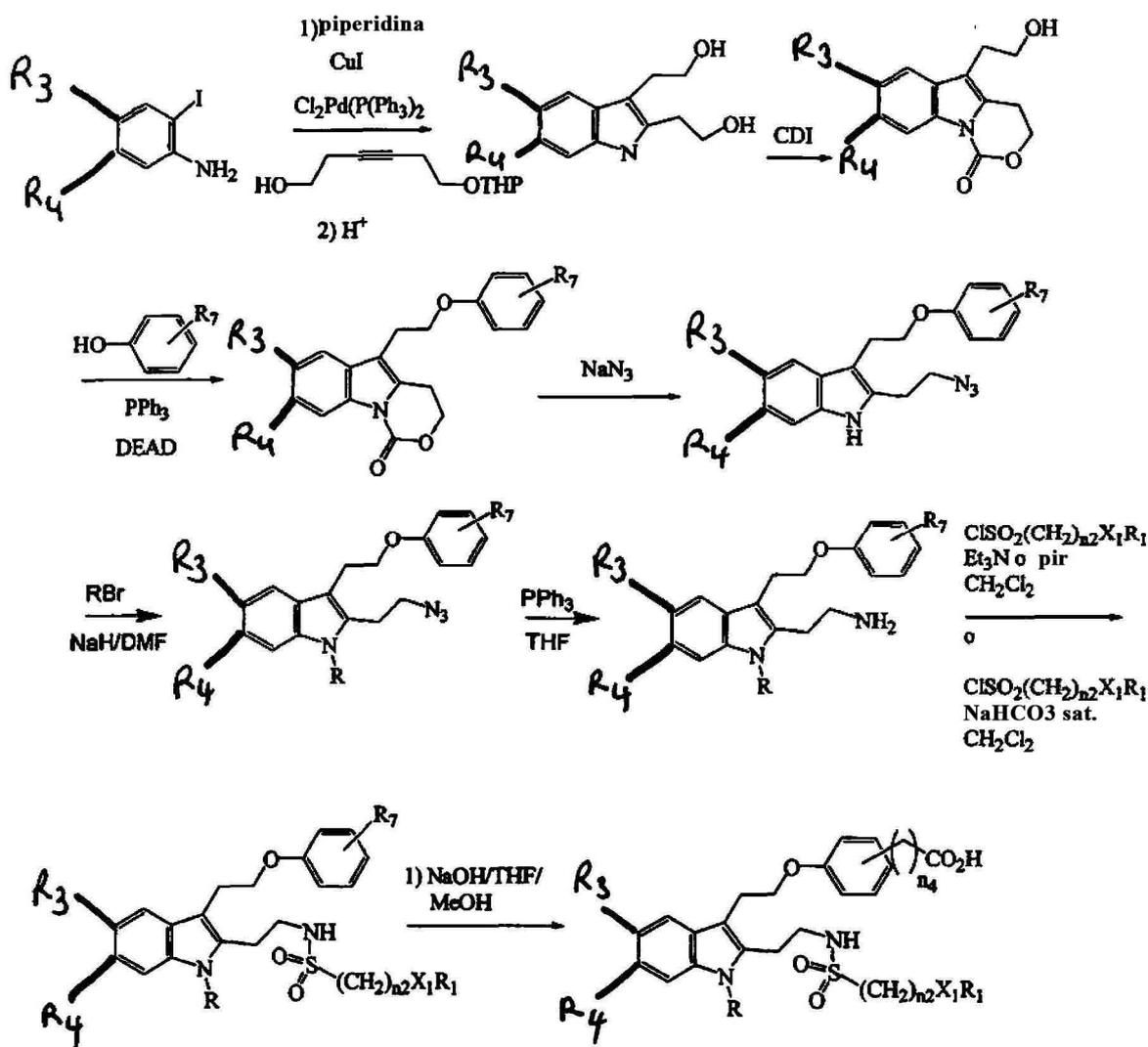


El procedimiento K proporciona un procedimiento alternativo para preparar los compuestos de la presente invención. Se halogena una anilina adecuadamente sustituida utilizando Cl , I_2 o Br_2 y a continuación se protege la amina como un carbamato o una amida, usando por ejemplo anhídrido trifluoroacético, trietilamina y dimetilamino piridina. Este intermedio se hace reaccionar a continuación con un alquino adecuadamente funcionalizado bajo catálisis de paladio y cobre en presencia de una base. El aril alquino resultante se cicla para obtener el indol por calentamiento con una amina tal como piperidina. Se utilizan las condiciones estándar de la reacción de Mitsunobu, una fosfina, un azodicarboxilato y ftalamida para generar la amina protegida. El indol se puede alquilar en la posición C3 (el carbono de la posición 3 del indol) con aldehídos o los acetales correspondientes en presencia de un ácido de Lewis o de Bronsted, tal como eterato de trifluoruro de boro o ácido trifluoroacético. El nitrógeno del indol se puede alquilar a continuación por tratamiento con una base fuerte tal como bis(trimetilsilil)amida de litio, $n-BuLi$, hidruro de sodio o

hidruro de potasio en un disolvente tal como DMF, DMSO o THF seguido de la exposición al haluro adecuado. El intermedio resultante se puede desproteger usando una hidrazina o una alquilamina para obtener la amina primaria. Esta amina se puede tratar a continuación con el cloruro de sulfonilo requerido en condiciones bifásicas, bicarbonato de sodio acuoso/diclorometano o en un disolvente orgánico con la adición de una base de amina orgánica impedida. La hidrólisis final se llevó a cabo bajo condiciones básicas con hidróxido de sodio en agua y metanol y THF a temperatura ambiente o a temperatura elevada. Como alternativa, se puede escindir mediante tratamiento con tiometóxido de sodio en un disolvente tal como THF o DMF a temperaturas elevadas (50 °C - 100 °C).

5

Procedimiento L



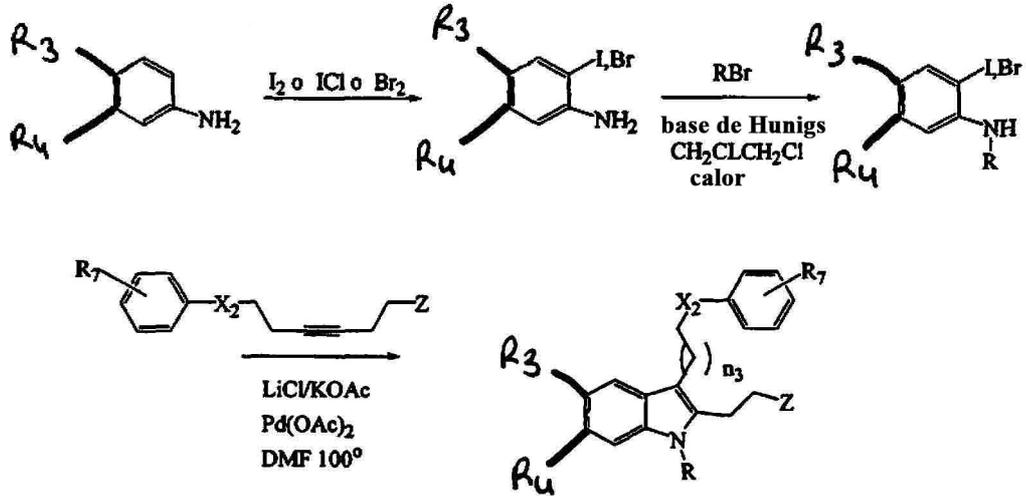
10 El procedimiento L proporciona otro procedimiento alternativo para preparar los compuestos de la presente invención. Se hace reaccionar una halo anilina adecuadamente sustituida, véase procedimientos J y K, y un alquino simétrico o un alquino monoprotectido, por ejemplo protección THP, en presencia de una base, catálisis de cobre y paladio, seguido por desprotección en condiciones ácidas, si se usa un sustrato monoprotectido se obtiene el indol diol simétrico. El diol se desimetrizó por tratamiento con carbonildiimidazol en un disolvente adecuado y, a

15 continuación el alcohol primario se sustituyó bajo condiciones estándar de Mitsunobu, se utilizó una fosfina, un azodicarboxilato y un alcohol para generar el éter deseado. El carbamato se puede someter a la reacción con azida de sodio para proporcionar la azida de alquilo. El nitrógeno del indol se puede alquilar a continuación por tratamiento con una base fuerte tal como bis(trimetilsilil)amida de litio, n-BuLi, hidruro de sodio o hidruro de potasio en un disolvente tal como DMF, DMSO o THF seguido de la exposición al haluro adecuado. El tratamiento con

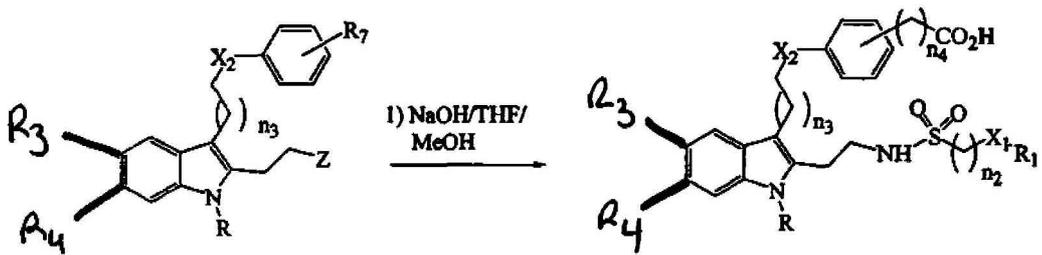
20 trifenilfosfina en THF húmedo dio la alquil amina deseada. Esta amina se puede tratar a continuación con el cloruro de sulfonilo requerido en condiciones bifásicas, bicarbonato de sodio acuoso/diclorometano o en un disolvente orgánico con la adición de una base de amina orgánica impedida. La hidrólisis final se llevó a cabo bajo condiciones básicas con hidróxido de sodio en agua y metanol y THF a temperatura ambiente o a temperatura elevada. Como

alternativa, se puede escindir mediante tratamiento con tiometóxido de sodio en un disolvente tal como THF o DMF a temperaturas elevadas (50 °C - 100 °C).

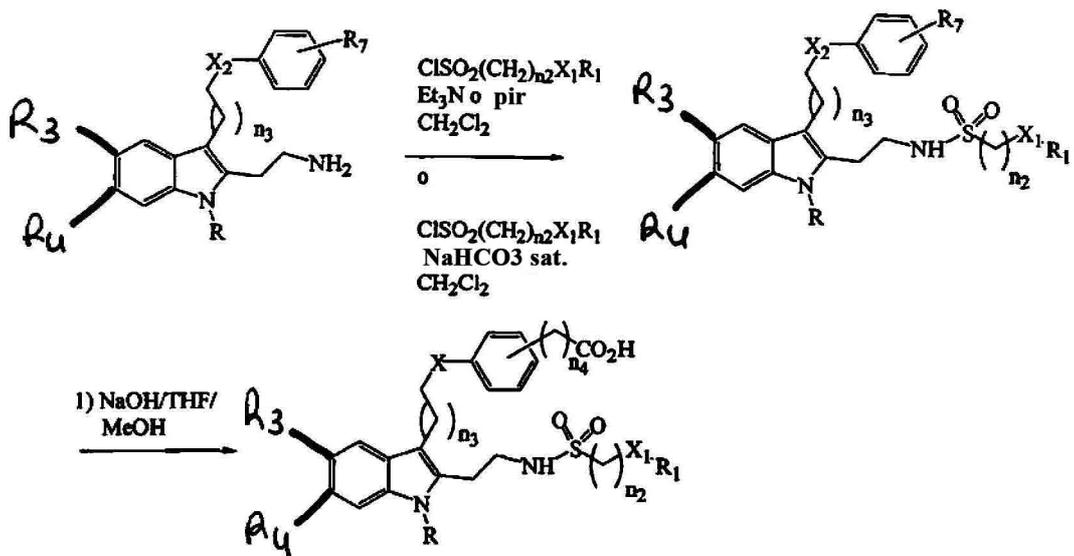
Procedimiento M



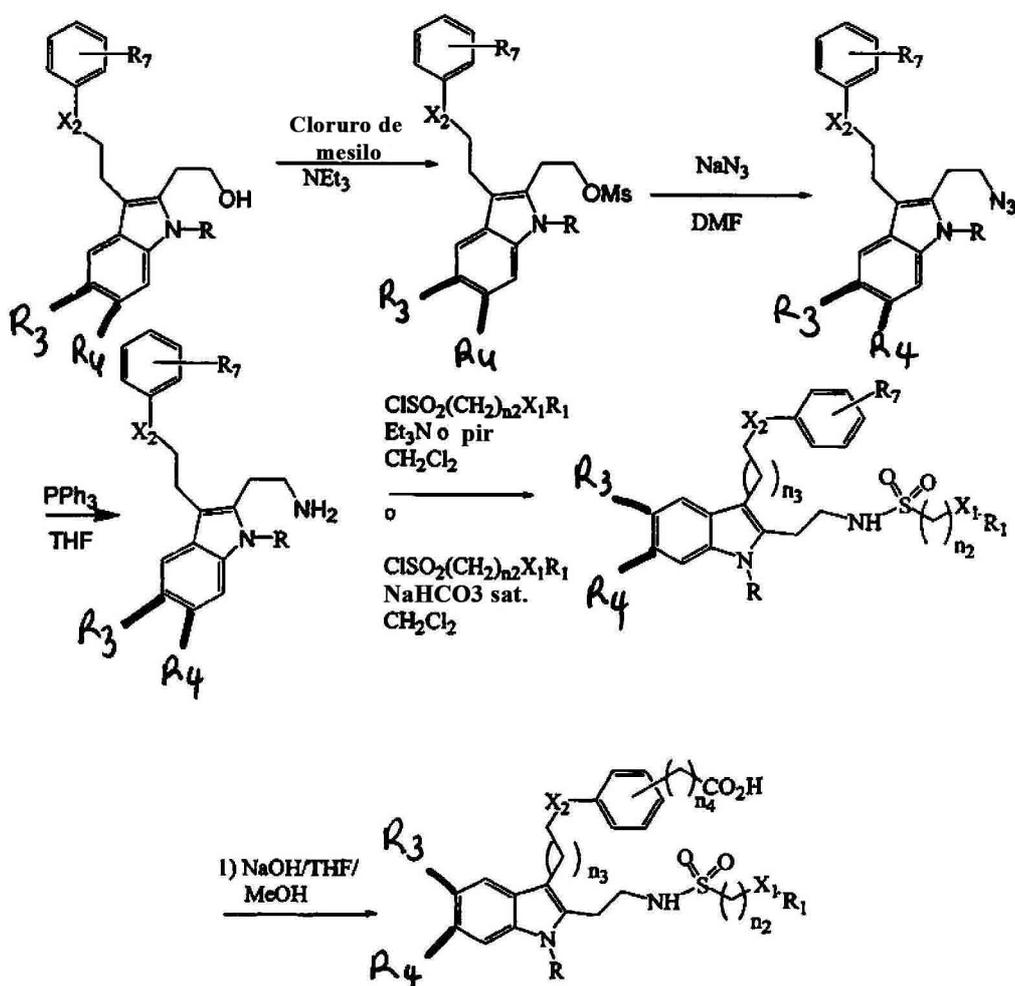
5 Cuando Z = NHSO₂X₁R₁



Cuando Z = NH₂



Quando Z = OH



El procedimiento M proporciona una estrategia adicional para proporcionar los compuestos de la presente invención. Se halogena anilina adecuadamente sustituida usando Cl, I₂, o Br₂, a continuación se puede alquilar la amina usando una base orgánica y un haluro. La alquil amina así formada se hace reaccionar a continuación en condiciones catalizadas con paladio en presencia de una fuente de cloruro, una base y con o sin una fosfina y el alquino requerido para producir el indol. Cuando Z en el alquino es NHSO₂(CH₂)_{n2}X₁R₁ la síntesis se termina por hidrólisis bajo condiciones básicas con hidróxido de sodio en agua y metanol y THF a temperatura ambiente o a temperatura elevada. Como alternativa, se puede escindir mediante tratamiento con tiometóxido de sodio en un disolvente tal como THF o DMF a temperaturas elevadas (50 °C - 100 °C).

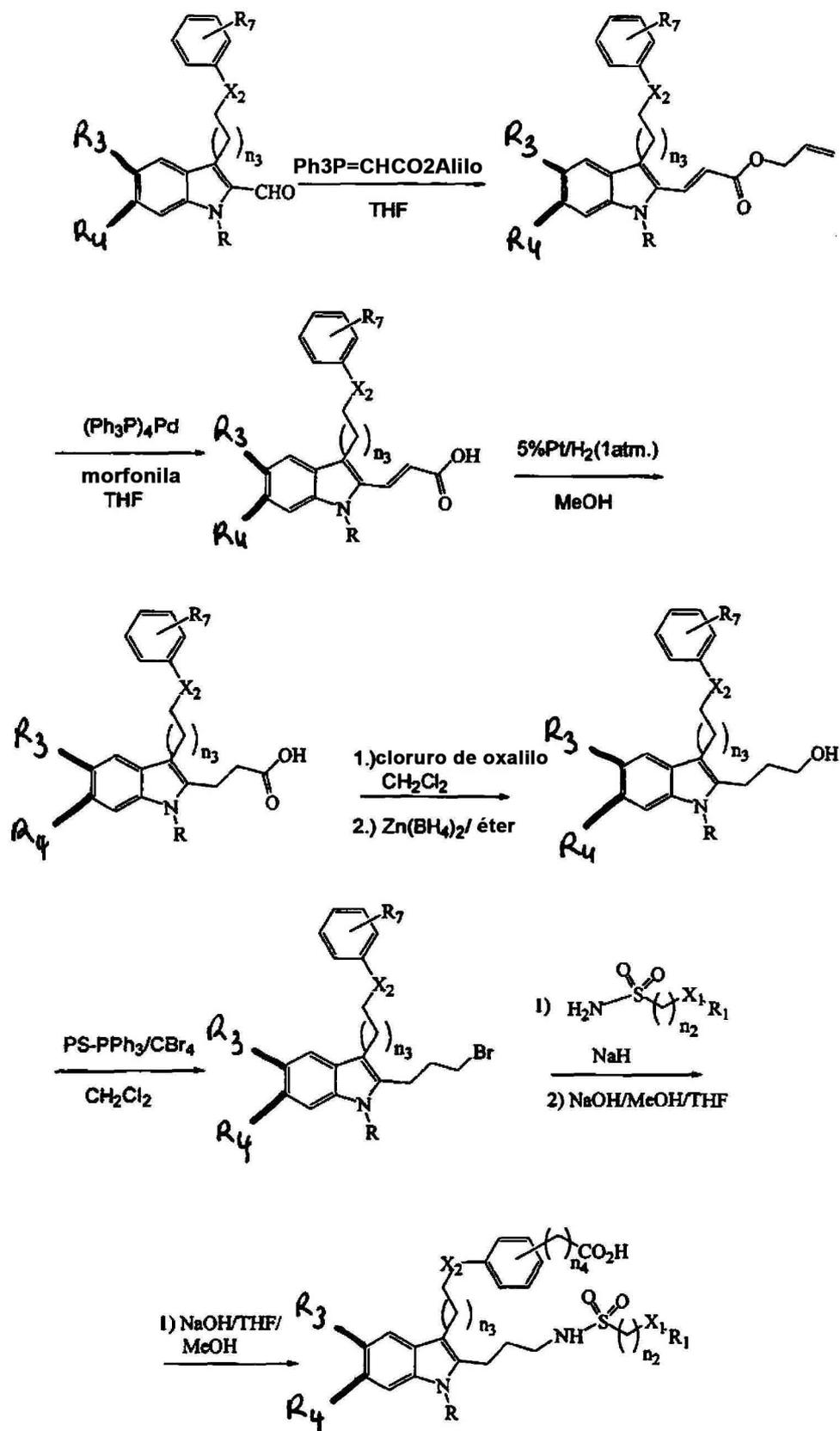
Quando Z = NH₂

El indol resultante se puede tratar a continuación con el cloruro de sulfonilo requerido en condiciones bifásicas, bicarbonato de sodio acuoso/diclorometano o en un disolvente orgánico con la adición de una base de amina orgánica impedida. La hidrólisis final se llevó a cabo bajo condiciones básicas con hidróxido de sodio en agua y metanol y THF a temperatura ambiente o a temperatura elevada. Como alternativa, se puede escindir mediante tratamiento con tiometóxido de sodio en un disolvente tal como THF o DMF a temperaturas elevadas (50 °C - 100 °C).

Quando Z = OH

El alcohol resultante se puede convertir en un haluro o mesilato, por ejemplo utilizando cloruro de metanosulfonilo y una base orgánica, que a continuación se puede desplazar por medio de azida de sodio en DMF. La azida de alquilo resultante se puede reducir por la acción de trifetilfosfina y THF húmedo. La amina se puede sulfonar por la acción de un cloruro de sulfonilo ya sea bajo condiciones bifásicas de Shcott y Bauman, bicarbonato ac. y diclorometano, o en condiciones anhidras que consisten en diclorometano y una base orgánica tal como base de Hunigs. El intermedio resultante se hidrolizó utilizando una base, NaOH, KOH, LiOH y una mezcla de disolventes incluidos un disolvente alcohólico, agua y tetrahidrofurano.

Procedimiento N



El procedimiento N proporciona una estrategia adicional para suministrar un subconjunto de los compuestos de la presente invención. El 2-formil indol funcionalizado en C3 (véase procedimiento A) se hizo reaccionar bajo condiciones de Wittig, u otras condiciones de organometálicos, para generar un éster de alquenoato. Este éster se puede convertir en el ácido por tratamiento con Pd, y el ácido insaturado resultante se redujo por medio de hidrogenación. El alquil ácido se activó por conversión en el cloruro de ácido, bajo la acción de cloruro de oxalilo, o en el fluoruro de ácido, a través de fluoruro cianúrico, y a continuación se trató con un agente reductor borohidruro adecuado generando el alcohol. El alcohol se convirtió en el bromuro utilizando trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono y a continuación se desplazó por el anión de la sulfonamida, generado por tratamiento de la sulfonamida primaria con una base fuerte, tal como NaH, n-BuLi, etc., para obtener la sulfonamida secundaria deseada. El intermedio de éster resultante se hidrolizó usando una base, NaOH, KOH, LiOH y una mezcla de disolventes incluidos un disolvente alcohólico, agua y tetrahidrofurano.

Ejemplo 142: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{3-[(bencilsulfonil)amino]propil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico

Etapas 1: Se disolvieron 5,0 g de metiléster del ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-formil-1H-indol-3-il)-etoxi]-benzoico, Etapa 4, Ejemplo 1, (0,0092 M, 1,0 eq.) y 5,0 g de acetato de alil(trifenilfosforanilideno) (0,0139 M, 1,5 eq.) en 250 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La disolución de color amarillo pálido se agitó durante una hora. La TLC indicó una nueva mancha en Fr de +0,5 en hexanos/acetato de etilo 1:1 y ausencia del indol de partida. La reacción se vertió en 500 ml de acetato de etilo y se lavó con agua (2 X 125 ml) y salmuera (2 X 125 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se evaporó hasta un aceite amarillo que se disolvió en 50 ml de hexanos/acetato de etilo 1:1 y se filtró a través de un tapón de gel de sílice para eliminar el material de base. Esto dejó 5,23 g de metiléster del ácido 4-[2-[2-(2-aliloxicarbonil-vinil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi]-benzoico como un aceite amarillo (con un rendimiento del 91 %).

Etapas 2: Se añadieron 6,12 g de metiléster del ácido 4-[2-[2-(2-aliloxicarbonil-vinil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi]-benzoico (0,098 M, 1 eq.) y 1,12 g de tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (0,001 M, 0,1 eq.) a 75 ml de THF. A la reacción se le añadieron gota a gota 8,60 ml de morfina (0,098 M, 1 eq.) durante 20 min. Después de completada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se vertió en 250 ml de acetato de etilo y la disolución orgánica se extrajo con NaOH 1N (2 X 75 ml). Las fases acuosas se combinaron y se acidificó con HCl 1 N, la disolución ácida se extrajo con acetato de etilo (3 X 75 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 X 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó dando metiléster del ácido 4-[2-[1-benzhidril-2-(2-carboxi-vinil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi]-benzoico como un aceite amarillo (5,40 g, con un rendimiento del 97 %).

Etapas 3: Se disolvieron 400 mg de metiléster del ácido 4-[2-[1-benzhidril-2-(2-carboxi-vinil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi]-benzoico (0,0007 M, 1 eq.) en 15 ml de metanol. A la disolución se le añadieron 80 mg de platino al 5 % sobre carbón activado como una suspensión en 5 ml de metanol. La suspensión de color negro se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno por medio de un balón y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El hidrógeno se evacuó y se añadieron otros 80 mg de platino al 5 % sobre carbón activado en 5 ml de metanol y la reacción se colocó nuevamente bajo una atmósfera de hidrógeno por medio de un balón y se agitó durante otras 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante RMN y en este punto se obtuvo la indicación de que la conversión se había completado. La reacción se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó dando metiléster del ácido 4-[2-[1-benzhidril-2-(2-carboxi-etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi]-benzoico como un sólido amarillo verdoso (320 mg, con un rendimiento del 79 %).

Etapas 4: Se disolvieron 100 mg de metiléster del ácido 4-[2-[1-benzhidril-2-(2-carboxi-etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi]-benzoico (0,0002 M, 1 eq.) en 1,0 ml de cloruro de metileno anhidro. A la disolución se le añadieron 33,5 mg de cloruro de oxalilo (0,0003 M, 1,5 eq.) y se agitó la reacción durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en 1,0 ml de éter etílico anhidro al que se le añadieron 0,027 ml de TMEDA. A esta disolución se le añadieron 0,35 ml de disolución de borohidruro de cinc en éter, preparado por el procedimiento de la bibliografía (Tet. Lett. Vol. 22, pág. 4723, 1981). La reacción se agitó durante 15 min. a temperatura ambiente y se inactivó con 1,0 ml de agua. La reacción se diluyó con 10 ml de éter etílico y se separó la fase acuosa, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta un aceite claro. El aceite se sometió a cromatografía con acetato de etilo/hexanos (1:9) dando como resultado el aislamiento de metiléster del ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(3-hidroxi-propil)-1H-indol-3-il]-etoxi]-benzoico como una espuma blanca (81 mg, con un rendimiento del 83 %).

Etapas 5: Se disolvieron 104,0 mg de metiléster del ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(3-hidroxi-propil)-1H-indol-3-il]-etoxi]-benzoico (0,0002 M, 1,0 eq.) en 2,0 ml de cloruro de metileno anhidro. A la disolución se le añadieron 116,0 mg de trifenilfosfina ligada a poliestireno (1,61 mmol/g, 0,0002 M, 1,0 eq.) seguidos por 125,0 mg de tetrabromuro de carbono (0,0004 M, 2 eq.). La suspensión se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, momento en el que se filtró la reacción y el filtrado se evaporó hasta un aceite naranja. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo/hexanos (2:98) dando 100 mg (86 %) de metiléster del ácido 4-[2-[1-benzhidril-2-(3-bromopropil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi]-benzoico del título como una espuma de color amarillo.

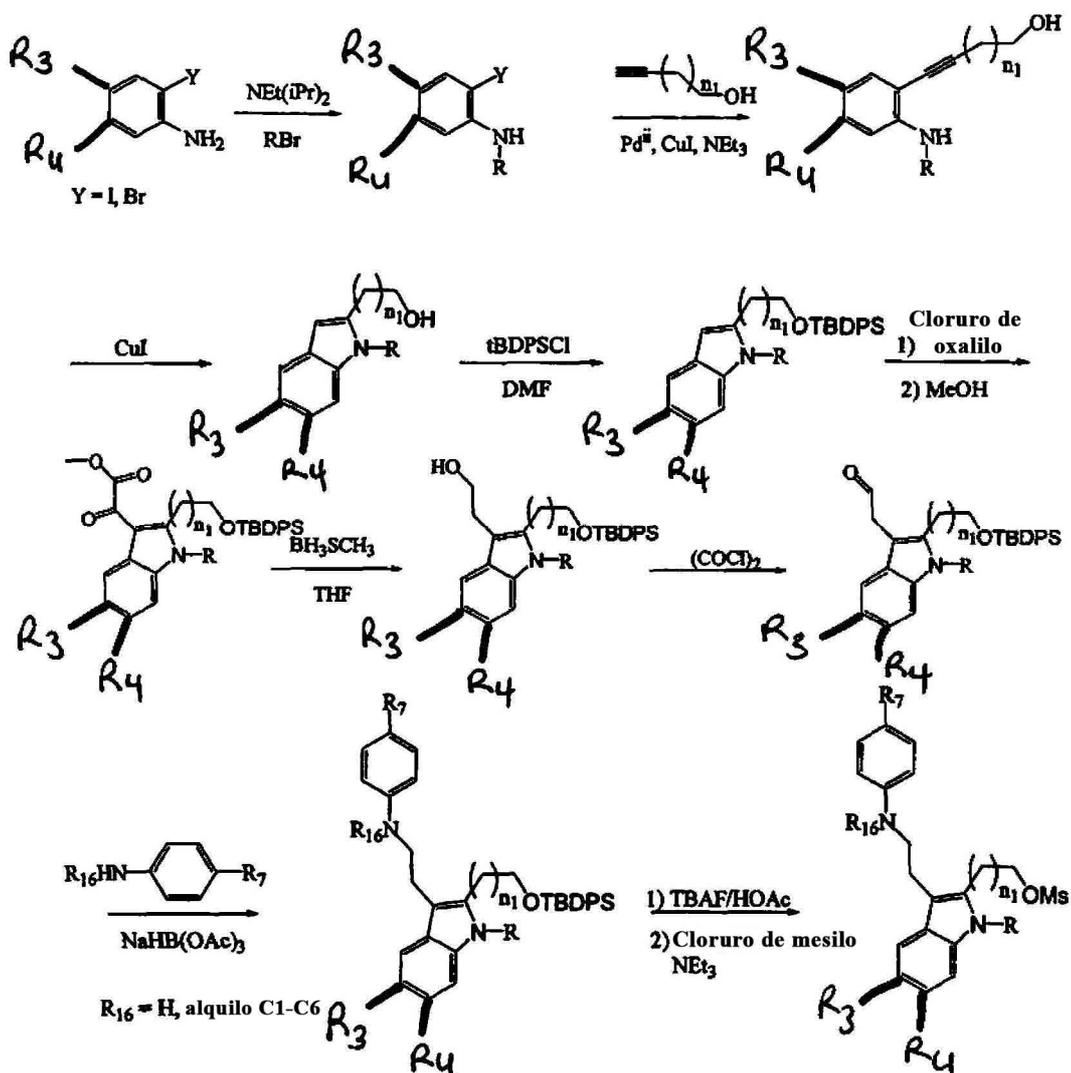
Etapas 6: Se disolvieron 33,3 mg de α -tolueno sulfonamida (0,0002 M, 1,2 eq.) en 0,5 ml de DMF, se añadió esta disolución a una suspensión de 8,0 mg de hidruro de sodio al 60 % (0,0002 M, 1,2 eq.) en 0,5 ml de DMF. La

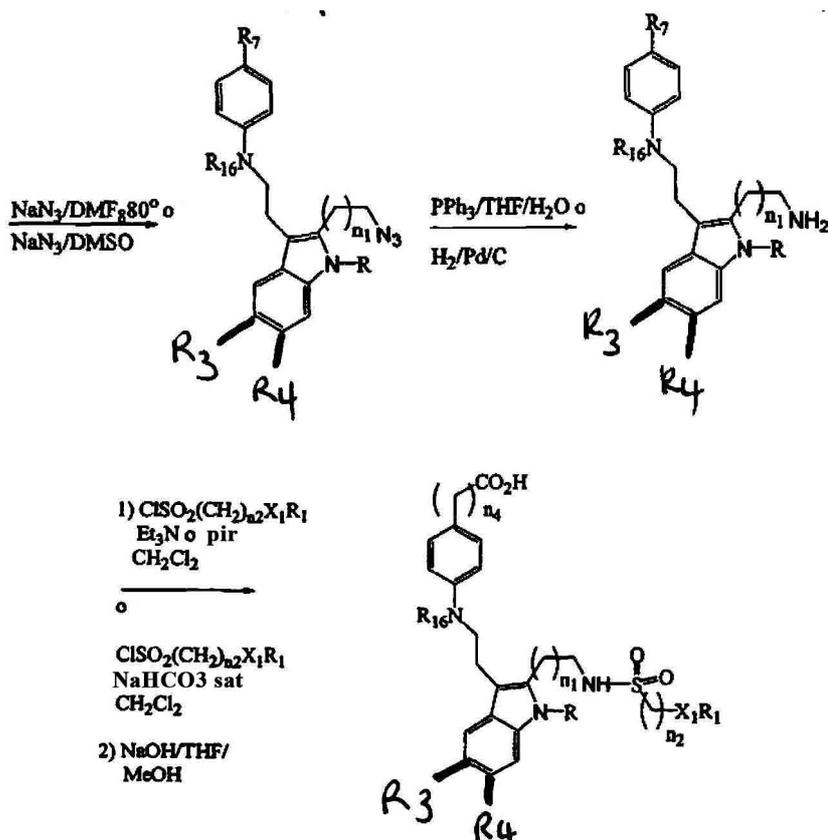
reacción se agitó durante 30 minutos, momento en el que se añadieron 100 mg de metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-(3-bromo-propil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico (0,0002 M, 1,0 eq.) en 0,5 ml de DMF y la disolución se agitó durante 1 hora más. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con 10 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (2X5 ml) y salmuera (2X5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos 5:95) dando 20 mg (17 %) de metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(3-fenilmetanosulfonilaminopropil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico como un aceite transparente.

5

Etapa 7: Se hidrolizaron 20,0 mg del indol del Ejemplo 6 (0,00002 M, 1 eq.) como en el Ejemplo 1, Etapa 8 dando el compuesto del título (13,0 mg, con un rendimiento del 88 %) m/z (M-1) 691.

10 **Procedimiento O**





La halo amina apropiadamente sustituida se hizo reaccionar con un haluro adecuado y una base de amina terciaria dando un sustrato N-alkilado para un acoplamiento de Shonigshiru (con un alquino en presencia de Pd^{II} y una base adecuada). Este arilalquino se ciclizó dando el indol bajo la acción de un haluro de cobre y calor. El alcohol libre se protegió con un grupo protector sililo por reacción con un cloruro de sililo en presencia de una base tal como imidazol. Este indol se aciló posteriormente en C3 por reacción con un cloruro de ácido adecuado y el compuesto resultante se redujo con agentes más reductores pero, de preferencia borano o un complejo de borano. El alcohol primario se oxidó a continuación a un aldehído por cualquier serie de agentes oxidantes, incluidos cloruro de oxalilo/DMSO (condiciones de Swern) o TPAP/NMO. Este aldehído se sometió a condiciones de aminación reductora, que incluyen un agente reductor borohidruro y, en algunos casos, un ácido prótico y una amina primaria o secundaria. El éter de sililo se desprotegió después con una fuente de fluoruro, incluidos CsF, TBAF, HF, etc. Este alcohol libre se convirtió en un grupo saliente, haluro de CBr_4 y una fosfina, o un éster de sulfonato con cloruro de metanosulfonilo y una amina terciaria. El alcohol activado se hizo reaccionar con azida de sodio en DMF o DMSO dando la azida deseada, que a su vez se redujo en condiciones de Staudinger, fosfina y THF/ H_2O , o a través de hidrogenación utilizando hidrógeno y un catalizador adecuado. La amina se puede sulfonar por la acción de un cloruro de sulfonilo ya sea bajo condiciones bifásicas de Shcott y Bauman, bicarbonato ac. y diclorometano, o en condiciones anhidras que consisten en diclorometano y una base orgánica tal como base de Hunigs. El intermedio resultante se hidrolizó utilizando una base, NaOH, KOH, LiOH y una mezcla de disolventes incluidos un disolvente alcohólico, agua y tetrahidrofurano.

Los siguientes Ejemplos 143-151 se sintetizaron utilizando el procedimiento N.

Ejemplo 143: Ácido 4-[[2-(1-benzhidril-2-[[2-[(bencilsulfonil)amino]etil]-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]amino]benzoico

Etapa 1: A una disolución de 4-cloro-2-yodoanilina (16,5 g, 65,1 mmol) en DMF (250 ml) a la que se le añadió CuI -bromodifenilmetano (21,5 g, 84,6 mmol) y Pr_2NEt (23 ml, 130 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 45°C durante la noche. Tras eliminar los volátiles bajo presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua (3X) y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La purificación en cromatografía en columna de SiO_2 (hexanos hasta EtOAc al 5%/hexanos) dio el benzhidril-(4-cloro-2-yodo-fenil)-amina deseado (26,1 g, rendimiento del 97 %) como un sólido amarillento.

Etapa 2: Se agitó una mezcla de benzhidril-(4-cloro-2-yodo-fenil)-amina (26,1 g, 62,2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,90 g, 2,67 mmol), CuI (1,2 g, 6,2 mmol), 3-butin-1-ol y Et_3N (120 ml) a 45°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se aclaró con EtOAc. El filtrado se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó con

agua (3X) y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El 4-[2-(benzhidril-amino)-5-cloro-fenil]-but-3-in-1-ol bruto (25,5 g) se utilizó en la siguiente etapa directamente sin otra purificación.

5 Etapa 3: Se calentó una disolución de 4-[2-(benzhidril-amino)-5-cloro-fenil]-but-3-in-1-ol bruto (25,5 g) y CuI (2,7 g, 14,1 mmol) en DMF (200 ml) a 125 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se aclaró con EtOAc. El filtrado se concentró, se disolvió nuevamente en EtOAc, se lavó con agua (3X) y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 30 %/hexanos) dio el 2-(1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-2-il)-etanol deseado como un sólido amarillo (14,5 g, 73 % en 2 etapas).

10 Etapa 4: A una disolución de 2-(1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-2-il)-etanol (15,3 g, 42,3 mmol) en CH₂Cl₂ (190 ml) a 0 °C se le añadió imidazol (3,72 g, 55,0 mmol) y TBDPSCI (13,2 ml, 50,8 mmol). Después de agitar a la misma temperatura durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se lavó con agua fría (3X) y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El éter de sililo bruto se utilizó en la siguiente etapa directamente sin otra purificación.

15 Etapa 5: A una disolución del éter de sililo bruto en Et₂O (200 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (4,84 ml, 55,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 4 horas antes de añadir Et₃N (35 ml) y MeOH (10 ml). La mezcla se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El cetoéster bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

20 Etapa 6: Al cetoéster en THF (300 ml) se le añadió gota a gota BH₃-Me₂S (10 M, 36 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C antes de añadir NaOH (30 %, 150 ml) y se continuó la agitación durante 30 min. Se eliminó el THF a presión reducida y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La purificación mediante cromatografía en columna (EtOAc al 15 a 20 %/hexanos) dio el producto deseado como un sólido blanco (15,9 g, 24,7 mmol, 58 % en 3 etapas).

25 Etapa 7: A una disolución de cloruro de oxalilo (0,372 ml, 4,27 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota DMSO (0,661 ml, 9,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos antes de introducir una disolución de 2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silanilo)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etanol (2,50 g, 3,88 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml). Después de otros 40 minutos de agitación, se añadió ¹Pr₂NEt (3,38 ml, 19,4 mmol) y la reacción se inactivó con agua fría (5 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El {1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenilsilanilo)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-acetaldehído bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

30 Etapa 8: A una disolución del aldehído bruto (3,88 mmol) en 1,2-dicloroetano (39 ml) a 0 °C se le añadió 4-aminobenzoato de metilo (645 mg, 4,27 mmol), ácido acético (1,33 ml) y NaBH(OAc)₃. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta durante una noche y se inactivó con NaHCO₃ frío. Un tratamiento de extracción proporcionó el metiléster del ácido deseado que se usó directamente en la siguiente etapa sin otra purificación.

35 Etapa 9: Al metiléster del ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silano)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}etilamino)benzoico (3,88 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C se le añadió una mezcla de HOAc:TBAF 1 M (en THF) (2,3 ml:5,8 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 18 horas. El tratamiento de extracción seguido de trituración con EtOAc al 5 %/hexanos dio el metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etilamino}-benzoico deseado con una ligera impureza como un sólido blancuzco (92 %, en 3 etapas).

40 Etapa 10: A una disolución de metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi)etil]-1H-indol-3-il}-etilamino}-benzoico (1,64 g, 3,04 mmol) en CH₂Cl₂ a 0 °C se le añadió Et₃N (0,636 ml, 4,56 mmol) y MsCl (0,282 ml, 3,64 mmol). Después de agitar a la misma temperatura durante 35 minutos, se inactivó la mezcla de reacción con agua fría. Un tratamiento de extracción reveló el mesilato bruto como un sólido blancuzco (1,70 g, 90 %).

45 Etapa 11: Se agitó una disolución del mesilato bruto (1,70 g, 2,75 mmol) y NaN₃ (89 mg, 13,8 mmol) en DMF (14 ml) a 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se sometió a un tratamiento acuoso seguido de cromatografía en columna de resolución rápida dando el metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etilamino}-benzoico deseado (813 mg, con un rendimiento del 52 %).

50 Etapa 12: Al metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etilamino}benzoico (400 mg, 0,709 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C se le añadió Ph₃P (223 mg, 0,851 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 11 horas y a 35 °C durante 4 horas antes de añadir agua (50 ul) y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se secó con MgSO₄ y se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida (EtOAc hasta MeOH al 20 %/EtOAc con Et₃N al 1 %) dando el metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etilamino}-benzoico deseado (201 mg, 53%) como un sólido.

Etapa 13: El intermedio de la etapa 8 se trató con cloruro de α-toluenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 generando el producto deseado con un rendimiento del 72 %.

55 Etapa 14: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, dando el ácido del título con un rendimiento del 87 %. EMAR calculado para [C₃₉H₃₈ClN₃O₄S +H] 678,21879, hallado 678,2178.

Ejemplo 144: Ácido 4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-cloro-6-metilfenil)sulfonyl)amino)etil]-1H-indol-3-il)etil)amino)benzoico

Etapa 1: El intermedio del Ejemplo 142, Etapa 12 se trató con cloruro de 2-cloro-6-metil-bencenosulfonyl según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 generando el producto deseado con un rendimiento del 85 %.

- 5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, dando el ácido del título con un rendimiento del 96 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{35}Cl_2N_3O_4S + H]$ 712,17981, hallado 712,17895.

Ejemplo 145: Ácido 4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-metoxifenil)sulfonyl)amino)etil]-1H-indol-3-il)etil)amino)benzoico

- 10 Etapa 1: El intermedio del Ejemplo 142, Etapa 12 se trató con cloruro de 2-metoxi-bencenosulfonyl según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 generando el producto deseado con un rendimiento del 85 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, dando el ácido del título con un rendimiento del 92 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{36}ClN_3O_5S + H]$ 694,2137, hallado 694,21311.

Ejemplo 146: Ácido 4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-clorofenil)sulfonyl)amino)etil]-1H-indol-3-il)etil)amino)benzoico

- 15 Etapa 1: El intermedio del Ejemplo 142, Etapa 12 se trató con cloruro de 2-cloro-bencenosulfonyl según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 generando el producto deseado con un rendimiento del 21 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, dando el ácido del título con un rendimiento del 94 %. EMAR calculado para $[C_{38}H_{33}Cl_2N_3O_4S + H]$ 698,16416, hallado 698,16365.

- 20 **Ejemplo 147: Ácido 4-[[2-(1-benzhidril-2-{2-((bencilsulfonyl)amino)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il)etil](metil)amino]benzoico**

Etapa 1: Se trató el {1-benzhidril-2-[2-(terc-butyl-difenil-silanilo)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-acetaldehído bruto de la Etapa 7 del Ejemplo 142 con metiléster del ácido 4-metilamino-benzoico según el procedimiento del Ejemplo 142, Etapa 8 dando el metiléster del ácido 4-[[2-(1-benzhidril-2-{2-(terc-butyl-difenil-silanilo)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il)-etil]-metil-amino]-benzoico deseado con un rendimiento del 73 %.

- 25 Etapa 2: El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 142, Etapa 9. El metiléster del ácido 4-[[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il)-etil]-metil-amino]-benzoico bruto se usó en la siguiente etapa directamente sin otra purificación.

Etapa 3-6: Se preparó metiléster del ácido 4-[[2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il)-etil]-metil-amino]-benzoico según el procedimiento descrito para el Ejemplo 142, Etapas 10-12 con un rendimiento del 61 % (3 etapas).

- 30 Etapa 7: Se agitó una disolución de metiléster del ácido 4-[[2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il)-etil]-metil-amino]-benzoico (410 mg, 0,709 mmol) y Pd al 10 % sobre C (155 mg) en MeOH:CH₂Cl₂ (= 7 ml:1 ml) bajo una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 2 horas y 15 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se aclaró con MeOH y CH₂Cl₂. La cromatografía en columna de resolución rápida (CH₂Cl₂ hasta MeOH al 8%/CH₂Cl₂) del residuo dio el metiléster del ácido 4-[[2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il)-etil]-metil-amino]-benzoico deseado con un rendimiento del 78 % (305 mg).

Etapa 8: El intermedio de la Etapa 7 se trató con cloruro de α-toluenosulfonyl según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 generando el producto deseado con un rendimiento del 83 %.

Etapa 9: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, dando el ácido del título con un rendimiento del 91 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{38}ClN_3O_4S + H]$ 692,23444, hallado 692,23374.

- 40 **Ejemplo 148: Ácido 4-[[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-((3,4-diclorobencil)sulfonyl)amino)etil]-1H-indol-3-il)etil]amino]benzoico**

Etapa 1: El intermedio del Ejemplo 146, Etapa 7 se trató con cloruro de 3,4-diclorofenilmetanosulfonyl según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 generando el producto deseado con un rendimiento del 87 %.

- 45 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, dando el ácido del título con un rendimiento del 68 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{36}Cl_3N_3O_4S + H]$ 760,15649, hallado 760,1573.

Ejemplo 149: Ácido 4-[[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-cloro-6-metilfenil)-sulfonyl)amino)etil]-1H-indol-3-il)etil](metil)amino]benzoico

Etapa 1: El intermedio del Ejemplo 146, Etapa 7 se trató con cloruro de 2-cloro-6-metil-bencenosulfonyl según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 generando el producto deseado con un rendimiento del 96 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, dando el ácido del título con un rendimiento del 88 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{37}Cl_2N_3O_4S + H]$ 726,19546, hallado 726,19461.

Ejemplo 150: Ácido 4-[[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-clorofenil)-sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etil](metil)amino]benzoico

5 Etapa 1: El intermedio del Ejemplo 146, Etapa 7 se trató con cloruro de 2-clorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 generando el producto deseado con un rendimiento del 96 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, dando el ácido del título con un rendimiento del 84 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{35}Cl_2N_3O_4S + H]$ 712,17981, hallado 712,17966.

10 **Ejemplo 151: Ácido 4-[[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-metoxifenil)-sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etil](metil)amino]benzoico**

Etapa 1: El intermedio del Ejemplo 146, Etapa 7 se trató con cloruro de 2-metoxi-bencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 87, Etapa 2 generando el producto deseado con un rendimiento del 95 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, dando el ácido del título con un rendimiento del 73 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{38}ClN_3O_5S + H]$ 708,22935, hallado 708,2286.

15 **Ejemplo 152: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,4-diclorofenil)sulfonil]-amino)etil]-1H-indol-3-il}propil}benzoico**

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 95 %.

20 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 77 %. EMAR calculado para $C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_4S$, 730,1227; hallado (IEV+), 731,1299.

Ejemplo 153: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-amino)etil]-1H-indol-3-il}propil}benzoico

25 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 93 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 71 %. EMAR calculado para $C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_4S$, 730,1227; hallado (IEV+), 731,13005.

30 **Ejemplo 154: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,4,6-triclorofenil)sulfonil]-amino)etil]-1H-indol-3-il}propil}benzoico**

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2,4,6-triclorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 76 %.

35 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 84 %. EMAR calculado para $C_{39}H_{32}Cl_4N_2O_4S$, 764,0837; hallado (IEV+), 765,08981.

Ejemplo 155: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-cianofenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}propil}benzoico

40 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-cianobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 87 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 y se purificó mediante HPLC preparativa dando el ácido del título con un rendimiento del 8 %. EMAR calculado para $C_{40}H_{34}ClN_3O_4S$, 687,1959; hallado (IEV+), 688,2019.

45 **Ejemplo 156: Ácido 4-{3-[2-[2-[(2-(aminometil)fenil)sulfonil]amino)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoico**

Etapa 1: Se disolvió 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-cianofenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}propil}benzoato de metilo (Ejemplo 154, Etapa 1, 0,43 g, 0,61 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (12 ml). Se añadió cloruro de cobalto (II) (0,16 g, 1,2 mmol) y $NaBH_4$ (0,23 g, 6,1 mmol). Después de 2 horas, se filtró la mezcla, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice (MeOH- CH_2Cl_2) dando el amino éster con un rendimiento del 13 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 59 %. EMAR calculado para $C_{39}H_{36}ClN_3O_5S$, 693,2064; hallado (IEV+), 694,21261.

Ejemplo 157: Ácido 4-[3-[1-benzhidril-2-(2-[(1,1'-bifenil-2-ilsulfonil)amino]etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]propil]benzoico

- 5 Etapa 1: Se disolvió 2-bromobifenilo (0,55 ml, 3,2 mmol) en THF (10 ml) y Et_2O (10 ml) y se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, mientras se añadía rápidamente gota a gota n-BuLi (1,3 ml de disolución 2,5 M en hexanos, 3,2 mmol). Después de 40 minutos, se añadió la mezcla mediante una cánula a una disolución de SO_2 (10 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en Et_2O (20 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche, se concentró y se trituró con Et_2O . El sólido blanco resultante se suspendió en hexano (40 ml) y se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió cloruro de sulfurilo (3,4 ml de solución 1,0 M en CH_2Cl_2 , 3,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, se concentró dando cloruro de 2-bifenilsulfonilo con un rendimiento del 67 %.

Etapa 2: Al compuesto de la Etapa 6 del Ejemplo 42, se le añadió cloruro de 2-bifenilsulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 83 %.

- 15 Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 98 %. EMAR calculado para $C_{45}H_{39}ClN_2O_4S$, 738,2319; hallado (IEV+), 739,23825.

Ejemplo 158: Ácido 4-[3-[1-benzhidril-2-(2-[(2-bromofenil)sulfonil]amino)etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]propil]benzoico

- 20 Etapa 1: Al 4-[3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-bromobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 76 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 95 %. EMAR calculado para $C_{39}H_{34}BrClN_2O_4S$, 740,1111, hallado (IEV+), 741,11696.

Ejemplo 159: Ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

- 25 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-[2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 83 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 80 %. EMAR calculado para $C_{38}H_{31}Cl_3N_2O_5S$, 732,1019; hallado (IEV+), 733,10824.

- 30 **Ejemplo 160: Ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico**

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-[2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 77 %.

- 35 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 82%. EMAR calculado para $C_{38}H_{31}Cl_3N_2O_5S$, 732,1019, hallado (IEV+), 733,10836.

Ejemplo 161: Ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,4,6-triclorofenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

- 40 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-[2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2,4,6-triclorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 90 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 87 %. EMAR calculado para $C_{38}H_{30}Cl_4N_2O_5S$, 766,0630, hallado (IEV+), 767,07063.

- 45 **Ejemplo 162: Ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-cianofenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico**

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-[2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-cianobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 82 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 y se purificó mediante HPLC preparativa dando el ácido del título con un rendimiento del 17 %. EMAR calculado para $C_{39}H_{32}ClN_3O_5S$, 689,1751; hallado (IEV+), 690,18082.

5 **Ejemplo 163: Ácido 4-(2-{2-[2-((2-(aminometil)fenil)sulfonylamino)etil]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

Etapa 1: Se disolvió el 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[2-(cianofenil)sulfonylamino]etil]-1H-indol-3-il]etoxi)benzoato de metilo (Ejemplo 161, Etapa 1, 0,31 g, 0,44 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (12 ml). Se añadió cloruro de cobalto (II) (0,11 g, 0,88 mmol) y $NaBH_4$ (0,17 g, 4,4 mmol). Después de 2 horas se filtró la mezcla, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice (MeOH- CH_2Cl_2) dando el amino éster con un rendimiento del 17 %.

10 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 39 %. EMAR calculado para $C_{39}H_{36}ClN_3O_5S$, 693,2064, hallado (IEV+), 694,21261.

Ejemplo 164: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-(2-[[1,1'-bifenil-2-ilsulfonylamino]etil]-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi)benzoico

15 Etapa 1: La sulfonamida se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-bifenilsulfonylo (Etapa 1 del Ejemplo 156) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 93 %.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 94 %. EMAR calculado para $C_{44}H_{37}ClN_2O_5S$, 740,2112; hallado (IEV+), 741,21709.

20 **Ejemplo 165: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-(2-[[2-(bromofenil)sulfonylamino]etil]-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-bromobencenosulfonylo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 90 %.

25 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 91 %. EMAR calculado para $C_{38}H_{32}BrClN_2O_5S$, 742,0904; hallado (IEV+), 743,09697.

Ejemplo 166: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonylamino]etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico

30 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonylo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 68 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 44 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{32}Cl_2F_2N_2O_4S + H]$ 733,15007, hallado 733,14978.

Ejemplo 167: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[2-(metoxi-4-metilfenil)sulfonylamino]etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico

35 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-metoxi-4-metilbencenosulfonylo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 86 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 39 %. EMAR calculado para $[C_{41}H_{39}ClN_2O_5S + H]$ 707,2341, hallado 707,23407.

40 **Ejemplo 168: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[4-cloro-2,5-difluorofenil)sulfonylamino]etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico**

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 4-cloro-2,5-difluorobencenosulfonylo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 79 %.

45 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 63 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{32}Cl_2F_2N_2O_4S + H]$ 733,15007, hallado 733,14882.

Ejemplo 169: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[5-clorofenil)sulfonylamino]etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 38 %.

5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 31 %. EMAR calculado para $[C_{38}H_{30}Cl_2F_2N_2O_5S + H]$ 735,12933, hallado 735,12824.

Ejemplo 170: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[(4-cloro-2,5-difluorofenil)sulfonil]amino}etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

10 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 4-cloro-2,5-difluorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 79 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 63 %. EMAR calculado para $[C_{38}H_{30}Cl_2F_2N_2O_5S + H]$ 735,12933, hallado 735,12913.

Ejemplo 171: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-metoxi-4-metilfenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

15 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-metoxi-2-metilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7.

Etapa 2: El intermedio de éster bruto se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando 407 mg del ácido del título con un rendimiento cuantitativo. EMAR calculado para $[C_{40}H_{37}ClN_2O_6S + H]$ 709,21337, hallado 709,21194.

20 **Ejemplo 172: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(7-cloro-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico**

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió 4-cloro-7-clorosulfonil-2,1,3-benzoxadiazol según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 43 %.

25 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 26 % después de la separación por HPLC. EMAR calculado para $[C_{39}H_{32}Cl_2N_4O_5S + H]$ 739,15433, hallado 739,1537.

Ejemplo 173: Ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(7-metoxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico

30 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió 4-cloro-7-clorosulfonil-2,1,3-benzoxadiazol según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 43 %.

35 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 36 % después de la separación por HPLC. EMAR calculado para $[C_{40}H_{35}ClN_4O_6S + H]$ 735,2046, hallado 735,2029.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 30 % después de la separación por HPLC. EMAR calculado para $[C_{36}H_{30}Cl_2N_4O_6S + H]$ 741,1343, hallado 741,1328.

40 **Ejemplo 175: Ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(7-metoxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y 4-cloro-7-clorosulfonil-2,1,3-benzoxadiazol según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 56 %.

45 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 36% después de la separación por HPLC. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}Cl_2N_4O_7S + H]$ 737,1838, hallado 737,1819.

Ejemplo 176: Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(5-2-metil-1,3-tiazol-4-il)tien-2-il]sulfonil]amino)etil}-1H-indol-3-il)propil}benzoico

Etapa 1: Se añadió 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-tiofeno-2-sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 90 %.

5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 % después de la separación por HPLC. EMAR calculado para $[C_{41}H_{36}ClN_3O_4S_3 + H]$ 766,1636, hallado 766,1629.

Ejemplo 177: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-((5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)tien-2-il)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico

10 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-tiofeno-2-sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 100 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 92 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{34}ClN_3O_5S_3 + H]$ 767,1269, hallado 766,1259.

Ejemplo 178: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-((tien-3-il-sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico

15 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 3-tiofenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 91 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 96 %. EMAR calculado para $[C_{36}H_{31}ClN_2O_5S_2 + H]$ 671,14357, hallado 671,1428.

20 **Ejemplo 179: Ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico**

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 6-morfolino-3-piridinasulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 91 %.

25 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 92 %. EMAR calculado para $[C_{41}H_{39}ClN_4O_6S + H]$ 751,23516, hallado 751,2345.

Ejemplo 180: Ácido 4-[3-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-((tien-3-il-sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)propil]benzoico

30 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 3-tiofenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 87 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 99%. EMAR calculado para $[C_{37}H_{33}ClN_2O_4S_2 + H]$ 669,16431, hallado 669,1629.

Ejemplo 181: Ácido 4-[3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil]benzoico

35 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 6-morfolino-3-piridinasulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 79 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido con un rendimiento del 89 %. EMAR calculado para $[C_{42}H_{41}ClN_4O_5S + H]$ 749,2559, hallado 749,255.

40 **Ejemplo 182: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilamino)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico**

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de benzofurano-4-sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 88 %.

45 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 94 %. EMAR calculado para $[C_{38}H_{31}ClN_4O_6S + H]$ 707,17256, hallado 707,1719.

Ejemplo 183: Ácido 4-(3-[1-benzhidril-2-[2-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilamino)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il]propil]benzoico

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de benzofuran-4-sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 69 %.

5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 93 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}ClN_4O_5S + H]$ 705,1933, hallado 705,1931.

Ejemplo 184: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(2-benciloxi-bencenosulfonilamino)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico

10 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-benciloxi-bencenosulfonil según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 87 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 95 %. EMAR calculado para $[C_{45}H_{39}ClN_2O_6S - H]$ 769,21446, hallado 769,2129.

Ejemplo 185: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-isopropoxi-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico

15 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-isopropoxibencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 88 %.

20 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 74 % después de la trituración con éter etílico. EMAR calculado para $[C_{41}H_{39}ClN_2O_6S + H]$ 723,22902, hallado 723,2284.

Ejemplo 186: Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-isopropoxi-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-propil)benzoico

25 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-isopropoxibencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 71 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 82 % después de la purificación por HPLC. EMAR calculado para $[C_{42}H_{41}ClN_2O_5S + H]$ 721,24975, hallado 721,2490.

30 **Ejemplo 187: Ácido 4-(3-{1-benzhidril-2-[2-(2-benciloxi-bencenosulfonilamino)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}propil)benzoico**

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-benciloxi-bencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 57 %.

35 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 97 % después de purificación por HPLC. EMAR calculado para $[C_{46}H_{41}ClN_2O_5S + H]$ 769,2505, hallado 769,2494.

Ejemplo 188: Ácido 4-(3-{1-benzhidril-2-[2-(2-hidroxi-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-propil)-benzoico

40 Etapa 1: Se eliminó el grupo bencilo de la Etapa 1 del Ejemplo 186 mediante hidrogenólisis. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con CH_2Cl_2 -EtOAc al 5 %/ CH_2Cl_2 para obtener una mezcla que se purificó además mediante HPLC obteniéndose metiléster del ácido 4-(3-{1-benzhidril-2-[2-(2-hidroxi-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-propil)benzoico (7 %) y metiléster del ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-hidroxi-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-propil)-benzoico (18 %)

45 Etapa 2: El intermedio de metiléster del ácido 4-(3-{1-benzhidril-2-[2-(2-hidroxi-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-propil)benzoico se hidrolizó según el Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 81 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{36}N_2O_5S + H]$ 645,2418, hallado 645,2423.

Ejemplo 189: Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-hidroxi-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}propil)benzoico

50 Etapa 1: Se hidrolizó metiléster del ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-hidroxi-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}propil)benzoico de la Etapa 1 del Ejemplo 187 según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 86 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{35}ClN_2O_5S + H]$ 679,2028, hallado 679,2038.

Ejemplo 190: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-cloro-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)-2-fluoro-benzoico

5 Etapa 1: A una disolución de Ph₃P (698 mg, 2,7 mmol, 2,0 equivalentes) en THF (10 ml) se le introdujo lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (0,55 ml, 2,7 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C bajo N₂. Se dejó en agitación durante 15 min. Se transfirió una disolución de 2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etanol (859 mg, 1,3 mmol, 1,0 equiv., Etapa 6 del Ejemplo 142) en THF (5 ml) a los reactivos de Mitsunobu, seguido de metiléster del ácido 2-fluoro-4-hidroxi-benzoico (340 mg, 2,0 mmol, 1,5 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche. Se eliminó el THF. Los residuos se repartieron entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄. El producto se purificó en columna de gel de sílice con EtOAc al 8 %/hexano. Se obtuvieron 0,95 g (90 %) del producto se como un sólido blanco.

10 Etapa 2: El metiléster del ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi)-2-fluoro-benzoico se desprotegió según el procedimiento del Ejemplo 142, Etapa 9 dando metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-fluoro-benzoico con un rendimiento del 89 %.

15 Etapa 3: Se activó el metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-fluoro-benzoico por conversión al mesilato siguiendo el procedimiento de la Etapa 10 del Ejemplo 142 y el producto resultante se usó bruto en la siguiente etapa.

Etapa 4: El mesilato anterior se desplazó con azida como se describió en la Etapa 11 del Ejemplo 142 generando metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-fluoro-benzoico con un rendimiento del 97 % (en dos etapas).

20 Etapa 5: Se redujo el metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-fluoro-benzoico bajo condiciones de Staudinger dando 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-fluoro-benzoato de metilo con un rendimiento del 93 %.

25 Etapa 6: Se hizo reaccionar el 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-fluoro-benzoato de metilo anterior y cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto deseado con un rendimiento del 73 %.

Etapa 7: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 96 %. EMAR calculado para [C₃₈H₃₁Cl₂FN₂O₅S + H] 717,13876, hallado 717,1365.

Ejemplo 191: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-cloro-6-metil-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)-2-fluoro-benzoico

30 Etapa 2: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-fluoro-benzoato de metilo (Etapa 5 del Ejemplo 189) y cloruro de 2-cloro-6-metil-bencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 66 %.

Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 95 %. EMAR calculado para [C₃₉H₃₃Cl₂FN₂O₅S + H] 731,15441, hallado 731,1532.

35 Ejemplo 192: N-(2-(1-benzhidril-5-cloro-3-[2-[4-(2H-tetraazol-5-il)fenoxi]etil]-1H-indol-2-il)etil)-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida

Etapa 1: El 2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etanol (Etapa 6 del Ejemplo 142) se acopló con 4-hidroxi-benzonitrilo según las condiciones descritas en el Ejemplo 189, Etapa 1 dando 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi)-benzonitrilo con un rendimiento del 85 %.

40 Etapa 2: El silil éter anterior se desprotegió siguiendo el Ejemplo 142, Etapa 9 dando 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzonitrilo con un rendimiento del 93 %.

Etapa 3: El alcohol anterior se activó por conversión al mesilato tal como se describió en el Etapa 10 del Ejemplo 142 dando el mesilato deseado, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

45 Etapa 4: El mesilato de la etapa anterior se trató bajo las condiciones descritas en la Etapa 11 del Ejemplo 142 generando 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzonitrilo con un rendimiento del 91 % (2 etapas).

Etapa 5: Se redujo el 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzonitrilo bajo condiciones de Staudinger como se detalló en el Etapa 12 del Ejemplo 142 dando 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi} benzonitrilo con un rendimiento del 92 %.

50 Etapa 6: Se hicieron reaccionar el 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi} benzonitrilo anterior y cloruro de (3,4-dicloro-fenil)-metanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 dando el producto deseado con un rendimiento del 92 %.

Etapa 7: Se calentó la mezcla de nitrilo (1,0 equiv.), azidotrimetilsilano (2,0 equiv.), óxido de dibutylestano (0,1 equiv.) y tolueno (3,3 ml/mmol) en un tubo sellado a 120 °C durante 20 horas. Se acidificó con HCl 1 N a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄. El tetrazol bruto se sometió a cromatografía con EtOAc al 50 %/hexanos - EtOAc al 80 %/hexanos más 0,5 % de ácido acético dando el producto del título con un rendimiento del 58 %. EMAR calculado para [C₃₉H₃₃Cl₃N₆O₃S + H] 771,14732, hallado 771,1475.

Ejemplo 193: N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-3-{2-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil]-1H-indol-2-il)-etil]-2-clorobenzenosulfonamida

Etapa 1: Se hicieron reaccionar 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1 H-indol-3-il]-etoxi}benzocarbonitrilo (Etapa 5 del Ejemplo 191) y cloruro de 2-cloro-benzenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 dando el producto deseado con un rendimiento del 77 %.

Etapa 2: El nitrilo anterior se convirtió al tetrazol según la Etapa 7 del Ejemplo 191 dando el producto del título con un rendimiento del 45 %. EMAR calculado para [C₃₈H₃₂Cl₂N₆O₃S + H] 723,17065, hallado 723,1711.

Ejemplo 194: N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-3-{2-[4-(2H-tetraazol-5-il)fenoxi]-etil]-1H-indol-2-il)-etil]butano-1-sulfonamida

Etapa 1: Se hicieron reaccionar el 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi} benzocarbonitrilo (Etapa 5, Ejemplo 191) y cloruro de 1-butanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 dando el producto con un rendimiento del 79 %.

Etapa 2: El nitrilo se convirtió al tetrazol según la Etapa 7 del Ejemplo 191 dando el producto del título con un rendimiento del 91 %. EMAR calculado para [C₃₆H₃₇ClN₆O₃S + H] 669,24092, hallado 669,2409.

Ejemplo 195: N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-3-{2-[4-(2H-tetraazol-5-il)-fenoxi]-etil]-1H-indol-2-il)-etil]-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida

Etapa 1: Se hicieron reaccionar el 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi} benzocarbonitrilo (Etapa 5 del Ejemplo 191) y cloruro de 2,2,2-trifluoro-etanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 dando el producto deseado con un rendimiento del 64 %.

Etapa 2: El nitrilo se convirtió al tetrazol según la Etapa 7 del Ejemplo 191 dando el producto del título con un rendimiento del 77 %. EMAR calculado para [C₃₄H₃₀ClF₃N₆O₃S + H] 695,18135, hallado 695,1807.

Ejemplo 196: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,4,6-trifluoro-benzenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)-benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2,4,6-trifluorobenzenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 92 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 92 %. EMAR calculado para [C₃₈H₃₀ClF₃N₂O₃S + H] 719,15889, hallado 719,15843.

Ejemplo 197: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(4-metoxi-2-nitro-benzenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)-benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 4-metoxi-2-nitrobenzenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 74 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 94 %. EMAR calculado para [C₃₉H₃₄ClN₃O₈S + H] 740,1828, hallado 740,1834.

Ejemplo 198: Ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3-trifluorometoxi-benzenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}etoxi)-benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 3-(trifluorometoxi)benzenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 86 %. EMAR calculado para [C₃₉H₃₂ClF₃N₂O₆S + H] 771,1514, hallado 771,1512.

Ejemplo 199: Ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,4,6-trifluoro-benzenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}propil)-benzoico

Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2,4,6-trifluorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 61%.

5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 97 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{32}ClF_3N_2O_4S + H]$ 717,17962; hallado 717,17913.

Ejemplo 200: ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(4-metoxi-2-nitro-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-propil)-benzoico

10 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 4-metoxi-2-nitrobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 81 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 95 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{36}ClN_3O_7S + H]$ 738,2035; hallado 738,2028.

Ejemplo 201: ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3-trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-propil)-benzoico

15 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 4-metoxi-2-nitrobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 83 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 91 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{34}ClF_3N_2O_5S + H]$ 747,19019; hallado 747,18996.

20 **Ejemplo 202: 4-(3-{1-Benzhidril-5-cloro-2-[2-({[4-(metilsulfonil)fenil] sulfonil)amino] etil]-1**

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 4-metilsulfonilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

25 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{37}ClN_2O_6S_2 + H]$ 741,18544; hallado 741,18421.

Ejemplo 203: ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil)amino]etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico

30 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 4-metilsulfonilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{.35}ClN_2O_7S_2 + H]$ 741,15014; hallado 741,14842.

Ejemplo 204: ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(metilsulfonil)fenil] sulfonil)amino]etil]-1H-indol-3-il}propil)benzoico

35 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{37}ClN_2O_6S_2 + H]$ 741,18544; hallado 741,18425.

40 **Ejemplo 205: ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(metilsulfonil)fenil] sulfonil)amino]etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico**

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-metilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61%.

45 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{.35}ClN_2O_7S_2 + H]$ 743,16470; hallado 743,16431.

Ejemplo 206: ácido 4-[3-(1-benzhidril-2-[2-((1,1'-bifenil-3-ilsulfonil)amino)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il)propil]benzoico

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 3-fenilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{45}H_{39}ClN_2O_4S + H]$ 739,23919; hallado 739,23896.

Ejemplo 207: ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-[2-[(1,1'-bifenil-3-ilsulfonil)amino]etil]-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

10 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 3-fenilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{44}H_{37}ClN_2O_5S + H]$ 741,21845; hallado 741,21879.

Ejemplo 208: ácido 4-(3-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-[(2-(trifluorometil)fenil]sulfonil)amino]etil]-1H-indol-3-il]propil)benzoico

15 Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-trifluorometilsulfonibencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{34}F_3ClN_2O_5S + H]$ 731,19527; hallado 731,19591.

20 **Ejemplo 209: ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-[(2-(trifluorometil)fenil]sulfonil)amino]etil]-1H-indol-3-il]etoxi)benzoico**

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-trifluorometilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

25 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{34}F_3ClN_2O_4S_2 + H]$ 733,17454; hallado 733,17439.

Ejemplo 210: ácido 4-[3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]sulfonil)amino]etil)-1H-indol-3-il]propil]benzoico

30 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 93 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 99 %. EMAR calculado para $[C_{43}H_{39}ClN_4O_4S + H]$ 743,24533; hallado 743,24506.

35 **Ejemplo 211: ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]sulfonil)amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico**

Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 88 %.

40 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{42}H_{37}ClN_4O_5S + H]$ 745,2246; hallado 745,22362.

Ejemplo 212: ácido 4-[3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il]sulfonil)amino]etil)-1H-indol-3-il]propil]benzoico

45 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 92 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 92 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{39}ClN_4O_4S + H]$ 695,24533; hallado 695,24453.

Ejemplo 213: ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il]sulfonil)amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 100 %.

5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 74 %. EMAR calculado para $[C_{38}H_{37}ClN_4O_5S + H]$ 697,2246; hallado 697,2241.

Ejemplo 214: ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}propil}benzoico

10 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 85 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido con un rendimiento del 96 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_4S-H]$ 729,1154; hallado 729,1135.

Ejemplo 215: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

15 Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1 H-indol-3-il]etoxi}benzoato (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 79 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 97 %. EMAR calculado para $[C_{38}H_{31}Cl_3N_2O_5S-H]$ 731,0947; hallado 731,0930.

20 **Ejemplo 216: ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}propil}benzoico**

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 4-fluorofenil-4-bencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

25 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{45}H_{38}ClF_3N_2O_4S + H]$ 757,22976; hallado 757,22874.

Ejemplo 217: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

30 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 4'-fluorofenil-4-bencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{44}H_{36}ClF_3N_2O_5S + H]$ 759,20903; hallado 759,20745.

35 **Ejemplo 218: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3-trifluorometilbenceno)-sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il} propil}benzoico**

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

40 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{37}ClF_3N_2O_4S + H]$ 731,19527; hallado 731,19582.

Ejemplo 219: ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3-(trifluorometil)fenil]sulfonil) amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

45 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{35}ClF_3N_2O_5S + H]$ 733,17454; hallado 733,17431.

Ejemplo 220: ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,4-diclorofenil)tio]metil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

Etapa 1: Al 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-clorometanosulfoniloamino-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoato de metilo, del Ejemplo 81, Etapa 1, se le añadió 3,4-diclorotiofenol según el procedimiento del Ejemplo 81, etapa 2. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con un rendimiento del 24 % de éster y 14 % de ácido.

5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 97 %. m/z (M-1) 779,01.

Ejemplo 221: ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-{2-(((3-cloro-4-fluorofenil)tio)metil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

10 Etapa 1: Al 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-clorometanosulfoniloamino-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoato de metilo, del Ejemplo 81, Etapa 1, se le añadió 3-cloro-4-fluorotiofenol según el procedimiento del Ejemplo 81, etapa 2. El producto se purificó por cromatografía de resolución rápida en columna con EtOAc al 30 %/hexanos con un rendimiento del 70 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido con un rendimiento del 89 %. m/z (M-1) 760,94.

15 **Ejemplo 222: ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((2-fluorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil]benzoico**

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

20 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{34}ClFN_2O_4S + H]$ 681,19846; hallado 681,19854.

Ejemplo 223: ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((2-fluorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

25 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{38}H_{33}ClFN_2O_5S + H]$ 683,17773; hallado 683,17694.

Ejemplo 224: ácido 4-{3-[5-cloro-2-(2-(((2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}etil)-1-(difenilmetil)-1H-indol-3-il]propil]benzoico

30 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}ClF_2N_2O_4S + H]$ 699,18904; hallado 699,18850.

35 **Ejemplo 225: ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((2,6-difluorofenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico**

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

40 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{38}H_{32}ClF_2N_2O_5S + H]$ 701,16831; hallado 701,16849.

Ejemplo 226: ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]propil]benzoico

45 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-cloro-6-metilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{36}Cl_2N_2O_4S + H]$ 711,18456; hallado 711,18404.

50 **Ejemplo 227: ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico**

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-cloro-6-metilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{34}Cl_2N_2O_5S + H]$ 713,16383; hallado 713,16269.

Ejemplo 228: ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({4-(trifluorometil)fenil}sulfonil)amino}etil]-1H-indol-3-il}propil)benzoico

10 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 4-trifluorometilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{37}ClF_3N_2O_4S + H]$ 731,19527; hallado 731,19580.

Ejemplo 229: ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({4-(trifluorometil)fenil}sulfonil)amino}etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico

15 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 4-trifluorometilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{35}ClF_3N_2O_5S + H]$ 733,17454; hallado 733,17432.

20 **Ejemplo 230: ácido 4-(3-{5-cloro-1-(difenilmetil)-2-[2-({2-(trifluorometoxi)fenil}sulfonil)amino}etil]-1H-indol-3-il}propil)benzoico**

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-trifluorometoxibenzonoesulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

25 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{37}ClF_3N_2O_5S + H]$ 747,19019; hallado 747,18848.

Ejemplo 231: ácido 4-(2-{5-cloro-1-(difenilmetil)-2-[2-({2-(trifluorometoxi)fenil}sulfonil)amino}etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico

30 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2 trifluorometoxibencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{35}ClF_3N_2O_6S + H]$ 749,16945; hallado 749,16813.

35 **Ejemplo 232: ácido 4-(3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({2-metilfenil}sulfonil)amino}etil)-1H-indol-3-il]propil)benzoico**

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-metilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

40 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{37}ClN_2O_4S + H]$ 677,22354; hallado 677,22244.

Ejemplo 233: ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({2-metilfenil}sulfonil)amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi)benzoico

45 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-metilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{35}ClN_2O_5S + H]$ 679,20280; hallado 679,20197.

Ejemplo 234: ácido 4-(3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({2-metoxifenil}sulfonil)amino}etil)-1H-indol-3-il]propil)benzoico

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{37}ClN_2O_5S + H]$ 693,2185; hallado 693,21852.

Ejemplo 235: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-metoxifenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

10 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{35}ClN_2O_6S + H]$ 695,19722; hallado 695,19701.

Ejemplo 236: ácido 4-{3-[1-benzhidril-2-(2-[(2-terc-butilfenil)sulfonil]amino)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoico

15 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-terc-butilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{43}H_{43}ClN_2O_4S + H]$ 719,27049; hallado 719,27057.

20 **Ejemplo 237: ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-(2-[(2-terc-butilfenil)sulfonil]amino)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-terc-butilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

25 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{42}H_{41}ClN_2O_6S + H]$ 721,24975; hallado 721,24907.

Ejemplo 238: ácido 4-(3-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-[(2-(metiltio)fenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico

30 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-metiltiobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{37}ClN_2O_4S_2 + H]$ 709,19561; hallado 709,19504.

35 **Ejemplo 239: ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-[(2-(metiltio)fenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2 metiltiobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

40 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{35}ClN_2O_5S_2 + H]$ 711,17487; hallado 711,17518.

Ejemplo 240: ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico

45 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{38}Cl_2N_2O_4S + H]$ 711,18456; hallado 711,18465.

Ejemplo 241: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3-cloro-2 metilfenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-[2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{34}Cl_2N_2O_5S + H]$ 713,16383; hallado 713,16296.

Ejemplo 242: ácido 4-[2-(2-[2-(4-acetil)-piperazin-1-il]-etanosulfonilamino]-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi]-benzoico

10 Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 100, Etapa 1 y 1-acetilpiperazina según el procedimiento del Ejemplo 100, Etapa 2, excepto que se calentó a 60 °C durante 19 horas con un rendimiento del 91 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 19 %. m/z (M-1) 741,2.

Ejemplo 243: ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi]-benzoico

15 Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 100, Etapa 1 y cis-2,6-dimetilpiperazina según el procedimiento del Ejemplo 100, Etapa 2, excepto que se calentó a 60 °C durante 19 horas con un rendimiento del 97 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 39 %. m/z (M-1) 727,2

20 **Ejemplo 244: ácido 4-[2-(2-[2-(4-acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi]-benzoico**

25 Etapa 1: A una disolución de éster metílico del ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi]-benzoico (Etapa 1, Ejemplo anterior) (31 mg, 0,042 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a 0 °C, se le añadió Et_3N (0,10 ml) y Ac_2O (60 μ L) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 horas. El tratamiento acuoso seguido mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 3,5 %/MeOH) dio el intermedio de éster deseado (17 mg, rendimiento del 52 %).

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 96 %. m/z (M-1) 771,2.

30 **Ejemplo 245: ácido 4-(2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-([2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]sulfonil)amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi)benzoico**

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 100, Etapa 1 y 1-acetilpiperazina 4-metilpiperidina según el procedimiento del Ejemplo 100, Etapa 2. El producto se purificó por cromatografía de resolución rápida en columna con EtOAc al 50-60 %/hexano con un rendimiento del 87 %.

35 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 91 %. m/z (M-1) 712,3.

Ejemplo 246: ácido 4-(2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-([2-(3-metilpiperidin-1-il)etil]sulfonil)amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi)benzoico

40 Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 100, Etapa 1 y 3-metilpiperidina según el procedimiento del Ejemplo 100, Etapa 2. El producto se purificó por cromatografía de resolución rápida en columna con EtOAc al 50-60 %/hexano en 94 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 87 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{44}ClN_3O_5S + H]$ 714,2763; hallado 714,2765.

45 **Ejemplo 247: ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-[2-(2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi]-benzoico**

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 100, Etapa 1 y L-prolinamida según el procedimiento del Ejemplo 100, Etapa 2. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna con EtOAc con un rendimiento del 86 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 43 % después de la purificación mediante HPLC preparativa. EMAR calculado para $[C_{39}H_{41}ClN_4O_6S + H]$ 729,2508; hallado 729,251.

5 **Ejemplo 248: ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[[2-(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etil]sulfonil)amino]etil]-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico**

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 100, Etapa 1 y (S)-(+)-2-(metoximetil)pirrolidina según el procedimiento del Ejemplo 100, Etapa 2. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna con EtOAc al 80 %/hexano con un rendimiento del 87 %.

10 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 87 %. EMAR calculado para $[C_{40}H_{44}ClN_3O_6S + H]$ 730,2712; hallado 730,2709.

Ejemplo 249: ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(2-etilpiperidin-1-il)etil]sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

15 Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 100, Etapa 1 y 2-etilpiperidina según el procedimiento del Ejemplo 100, Etapa 2. El producto se purificó por cromatografía de resolución rápida en columna con EtOAc al 50-60% /hexano con un rendimiento del 73 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 38 % después de la purificación mediante HPLC preparativa. EMAR calculado para $[C_{41}H_{48}ClN_3O_5S + H]$ 728,292; hallado 728,2925.

20 **Ejemplo 250: ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etil]sulfonil)amino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico**

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 100, Etapa 1 y cis-2,6-dimetilmorfolina según el procedimiento del Ejemplo 100, Etapa 2. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna con EtOAc al 50 %/hexano con un rendimiento del 79 %.

25 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 94 %. m/z (M-1) 729,4

Ejemplo 251: ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]etil]sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

30 Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 100, Etapa 1 y clorhidrato de (1S, 4S)-(+)-2-aza-5-oxabicyclo [2.2.1]-heptano según el procedimiento en Ejemplo 100, Etapa 2. El producto se purificó en el CombiFlash con al MeOH 1-7 %/CH₂Cl₂ con un rendimiento del 85 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{40}ClN_3O_6S + H]$ 714,2399; hallado 714,2397.

35 **Ejemplo 252: ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(2-isopropilpirrolidin-1-il)etil]sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico**

Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 100, Etapa 1 y clorhidrato de 2-(metiletil)pirrolidina según el procedimiento del Ejemplo 100, Etapa 2. El producto se purificó en el CombiFlash con MeOH al 1-5 %/CH₂Cl₂ con un rendimiento del 61 %.

40 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido con un rendimiento del 97 %. EMAR calculado para $[C_{41}H_{46}ClN_3O_5S + H]$ 728,292; hallado 728,293.

Ejemplo 253: ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(2-metil-3-oxopiperazin-1-il)etil]sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

45 Etapa 1: El compuesto se preparó a partir del intermedio del Ejemplo 100, etapa 1 y 3-metil-2-piperazinona según el procedimiento del Ejemplo 100, Etapa 2. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna con MeOH al 5 %/CH₂Cl₂ con un rendimiento del 80 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1, excepto que se ajustó el pH hasta 4-5, dando el ácido del título con un rendimiento del 29 % después de la purificación mediante HPLC preparativa. EMAR calculado para $[C_{39}H_{41}ClN_4O_6S + H]$ 729,2508; hallado 729,2501.

Ejemplo 254: ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-clorofenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico

5 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de 2-clorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 66 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,94 (m, 2 H), 2,74 (m, 6 H), 2,97 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,94 (t, J = 6,32 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,03 (m, 4 H), 7,26 (m, 9 H), 7,39 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 3,54 Hz, 2 H), 7,90 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,34 Hz, 2H).

10 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando, tras la cromatografía de resolución rápida, el ácido del título con un rendimiento del 84 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,96 (m, 2 H), 2,76 (m, 6 H), 2,98 (m, 2 H), 5,00 (t, J = 6,32 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 7,04 (m, 4 H), 7,28 (m, 10 H), 7,40 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 3,79 Hz, 2 H), 7,90 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 8,34 Hz, 2 H). EMAR calculado para C₃₉H₃₄Cl₂N₂O₄S Na, 719,1514, hallado (IEV-), 695,15363.

Ejemplo 255: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-clorofenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

15 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo y cloruro de 2-clorobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 86 %. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,93 (m, 2 H), 3,02 (m, 2 H), 3,11 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,19 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 6,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 7,04 (dd, J = 6,95, 2,40 Hz, 4 H), 7,34 (m, 5 H), 7,40 (m, 1 H), 7,60 (m, 3 H), 7,80 (dd, J = 7,83, 1,52 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 8,11 (t, J = 5,81 Hz, 1 H).

20 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1. El material bruto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida dando el ácido del título con un rendimiento del 74 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,89 (m, 2 H), 3,18 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 4,20 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 5,09 (t, J = 6,32 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,82 (m, 3 H), 6,90 (s, 1H), 7,05 (m, 4 H), 7,26 (m, 7 H), 7,45 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 8,00 (d, J = 8,84 Hz, 2 H). EMAR calculado para C₃₈H₃₂Cl₂N₂O₅S, 698,1409, hallado (IEV+), 699,14786. Anal. calculado para C₃₈H₃₂Cl₂N₂O₅S: C, 65,23; H, 4,61, N, 4,00. Hallado: C, 65,02; H, 4,44, N, 3,94.

Ejemplo 266: ácido 4-{(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-clorofenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etil)sulfonil}benzoico

30 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etanosulfonil}-benzoico y cloruro de 2-clorosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 48%. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,88 (q, J = 7,07 Hz, 2 H), 3,03 (t, J = 7,33 Hz, 2 H), 3,20 (m, 2 H), 3,43 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 5,18 (t, J = 6,44 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 8,97, 2,15 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 7,04 (dd, J = 6,69, 2,40 Hz, 4 H), 7,21 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,31 (m, 7 H), 7,48 (d, J = 3,79 Hz, 2 H), 7,91 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 8,24 (m, 2 H).

35 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 97 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,88 (q, J = 6,91 Hz, 2 H), 3,04 (t, J = 7,20 Hz, 2 H), 3,22 (m, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 5,25 (t, J = 6,44 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 7,04 (dd, J = 6,57, 2,53 Hz, 4 H), 7,22 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,31 (m, 7 H), 7,48 (d, J = 3,79 Hz, 2 H), 7,92 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 8,28 (d, J = 8,34 Hz, 2 H).

Ejemplo 257: ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico

45 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo se le añadió cloruro de 1,2-dimetilimidazol-4-sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 80 %. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,86 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,71 (m, 4 H), 2,94 (m, 4 H), 3,49 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 6,42 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 7,06 (m, 4 H), 7,36 (m, 8 H), 7,44 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 8,08 Hz, 2 H).

50 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 61 %. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,87 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,70 (t, J = 7,58 Hz, 4 H), 2,95 (m, 4 H), 3,49 (s, 3 H), 6,42 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 7,06 (m, 5 H), 7,35 (m, 8 H), 7,44 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,59 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,34 Hz, 2 H). EMAR: calculado para C₃₈H₃₇ClN₄O₄S, 680,2224; hallado (IEV+), 681,22879.

Ejemplo 258: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo y cloruro de 1,2-dimetilimidazol-4-sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 84 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,25 (s, 3 H), 3,07 (m, 2 H), 3,13 (m, 2 H), 3,18 (t, J = 6,82 Hz, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,17 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 5,30 (m, J = 2,78 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 7,08 (m, 5 H), 7,29 (m, 6 H), 7,51 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,84 Hz, 2 H).

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 55 %. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,17 (s, 3 H), 3,02 (m, J = 9,10 Hz, 4 H), 3,14 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 4,21 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 6,47 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,07 (m, 5 H), 7,36 (m, 6 H), 7,49 (s, 1 H), 7,63 (m, 2 H), 7,84 (d, J = 8,84 Hz, 2 H). EMAR: calculado. para $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$, 682,2017, hallado (IEV+), 683,20812.

Ejemplo 259: ácido 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-clorofenil)sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il]etil)sulfonil]fenil]propanoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de metiléster del ácido 3-(4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etanosulfonil]-fenil)-propiónico y cloruro de 2-clorosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 78 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,25 (m, 3 H), 2,66 (t, J = 7,58 Hz, 2 H), 2,88 (q, J = 6,48 Hz, 2 H), 3,07 (m, 6 H), 3,34 (m, 2 H), 4,12 (q, J = 7,07 Hz, 2 H), 5,31 (t, J = 6,32 Hz, 1 H), 6,45 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 7,04 (m, 4 H), 7,16 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,30 (m, 7 H), 7,46 (m, 4 H), 7,91 (m, 3 H).

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando, tras la cromatografía de resolución rápida, el ácido del título con un rendimiento del 41 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,74 (s, 4 H), 2,86 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 3,08 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 6,43 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,78 (m, 2 H), 7,00 (m, 4 H), 7,25 (m, 7 H), 7,36 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,45 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,80 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,34 Hz, 2 H). EMAR: calculado. para $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (M-H) 773,1319; hallado 773,13107.

Ejemplo 260: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((3-cloro-4-metilfenil)sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo y cloruro de 3-cloro-4-metilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 100 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,38 (s, 3 H), 2,92 (q, J = 6,99 Hz, 2 H), 3,09 (t, J = 7,58 Hz, 2 H), 3,18 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,21 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 4,42 (t, J = 6,44 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 7,04 (m, 4 H), 7,20 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,29 (m, 6 H), 7,40 (dd, J = 7,96, 1,89 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,93 (m, 2 H).

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida dando el ácido del título con un rendimiento del 69 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,38 (s, 3 H), 2,93 (m, 2 H), 3,10 (t, J = 7,45 Hz, 2 H), 3,19 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 4,23 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 4,52 (s, 1 H), 6,54 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,83 (m, 3 H), 6,89 (s, 1 H), 7,04 (m, 4 H), 7,20 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,29 (m, 6 H), 7,40 (dd, J = 8,08, 1,77 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 8,84 Hz, 2 H). EMAR: calculado. para $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 712,1565, hallado (IEV+), 713,16268. Anal. calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 65,64; H, 4,80, N, 3,93. Hallado: C, 65,62; H, 4,52, N, 3,73.

Ejemplo 261: ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((3-cloro-4-metilfenil)sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo se le añadió cloruro de 3-cloro-4-metilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 98 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,95 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,72 (q, J = 8,25 Hz, 4 H), 2,82 (q, J = 6,74 Hz, 2 H), 2,96 (t, J = 7,33 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,27 (t, J = 6,44 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,97, 2,15 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 7,02 (m, 4 H), 7,26 (m, 9 H), 7,38 (dd, J = 7,96, 1,89 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,34 Hz, 2 H).

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando, tras la cromatografía de resolución rápida, el ácido del título con un rendimiento del 40 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,96 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,73 (m, 4 H), 2,83 (m, 2 H), 2,98 (t, J = 7,33 Hz, 2 H), 4,33 (t, J = 6,32 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,02 (m, 4 H), 7,21 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,29 (m, 8 H), 7,39 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,08 Hz, 2 H). EMAR: calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 710,1773; hallado (IEV+), 711,18411. Anal. calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 67,51; H, 5,10, N, 3,94. Hallado: C, 67,67; H, 5,27, N, 3,81.

Ejemplo 262: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((3-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo y cloruro de 3-cloro-5-fluoro-2-metilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 100 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,99 (m, 2 H), 3,10 (m, 2 H), 3,18 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,21 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 4,71 (t, J = 6,32 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,81 (m, 3 H), 6,88 (s, 1 H), 7,04 (m, 4 H), 7,14 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,29 (m, 6 H), 7,52 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,94 (m, 2 H).

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 69 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,99 (m, 2 H), 3,11 (m, 2 H), 3,19 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 4,23 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 4,79 (t, J = 6,32 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,83 (m, 3 H), 6,88 (s, 1 H), 7,04 (m, 4 H), 7,15 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,29 (m, 6 H), 7,52 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 8,84 Hz, 2 H). EMAR: calculado para C₃₉H₃₃Cl₂FN₂O₅S, 730,1471; hallado (IEV+), 731,1532.

Ejemplo 263: ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}propil}benzoico

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo se le añadió cloruro de 3-cloro-5-fluoro-2-metilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 75 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,95 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,72 (q, J = 7,58 Hz, 4 H), 2,89 (t, J = 6,82 Hz, 2 H), 2,97 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,59 (t, J = 6,19 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,97, 2,15 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 7,03 (dd, J = 6,82, 2,53 Hz, 4 H), 7,13 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,29 (m, 6 H), 7,40 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,34 Hz, 2 H).

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 96 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,96 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,74 (m, 4 H), 2,89 (m, 2 H), 2,99 (m, 2 H), 4,65 (q, J = 6,32 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,97, 2,15 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 7,03 (m, 4 H), 7,14 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,30 (m, 8 H), 7,40 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) EMAR: calculado para C₄₀H₃₅Cl₂FN₂O₄S, 728,1679, hallado (IEV+), 729,17441. Anal. calculado para C₄₀H₃₅Cl₂FN₂O₄S: C, 65,84; H, 4,83, N, 3,84. Hallado: C, 65,49; H, 5,02, N, 3,72.

Ejemplo 264: ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-nitrofenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}propil}benzoico

Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 74 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,97 (m, 2 H), 2,73 (q, J = 8,08 Hz, 4 H), 2,91 (m, 2 H), 3,04 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 5,33 (t, J = 6,06 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 7,06 (dd, J = 6,57, 2,53 Hz, 4 H), 7,24 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,29 (m, 6 H), 7,39 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,50 (td, J = 7,71, 1,26 Hz, 1 H), 7,65 (td, J = 7,77, 1,39 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 7,96, 1,14 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,08 Hz, 2 H).

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,98 (m, 2 H), 2,75 (m, 4 H), 2,92 (m, 2 H), 3,06 (m, 2 H), 5,35 (t, J = 6,06 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 7,07 (dd, J = 6,82, 2,53 Hz, 4 H), 7,29 (m, 8 H), 7,40 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 7,76 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 7,96, 1,14 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) EMAR: calculado para C₃₈H₃₄ClN₃O₆S, 707,18568, hallado (IEV+), 708,19296.

Ejemplo 265: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-nitrofenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo y cloruro de 2-nitrosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 63 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,99 (m, 2 H), 3,19 (m, 4 H), 3,88 (s, 3 H), 4,21 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 5,40 (t, J = 6,19 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,82 (m, 3 H), 6,96 (s, 1 H), 7,08 (m, 4 H), 7,29 (m, 6 H), 7,49 (td, J = 7,71, 1,26 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,65 (td, J = 7,71, 1,26 Hz, 1 H), 7,80 (m, 2 H), 7,93 (d, 2 H).

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 2,99 (m, 2 H), 3,20 (m, 4 H), 4,23 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 5,40 (t, J = 6,19 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,84 (m, 3 H), 6,95 (s, 1 H), 7,08 (m, J = 5,68, 3,66 Hz, 4 H), 7,29 (m, 6 H), 7,50 (m, 2 H), 7,65 (td, J = 7,77, 1,39 Hz, 1 H), 7,80 (m, 2 H), 7,98 (d, 2 H). EMAR: calculado para C₃₈H₃₂ClN₃O₇S, 709,16495, hallado (IEV+), 710,17059.

Ejemplo 266: ácido 4-{2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-[(mesitilsulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo y cloruro de 2-mesitilenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del

89 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,24 (s, 3 H), 2,48 (s, 6 H), 2,90 (m, 2 H), 3,05 (m, 2 H), 3,16 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,17 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 4,48 (t, J = 6,44 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,84 Hz, 1 H).

5 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido con un rendimiento del 68%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,24 (s, 3 H), 2,48 (s, 6 H), 2,90 (q, J = 6,99 Hz, 2 H), 3,06 (m, 2 H), 3,17 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 4,19 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 4,59 (s, 1 H), 6,52 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,82 (m, 6 H), 7,02 (m, 4 H), 7,29 (m, 6 H), 7,52 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 8,84 Hz, 2 H). EMAR: calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$, 706,22682, hallado (IEV+), 707,23370.

Ejemplo 267: ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,4,6-trimetil-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}propil)benzoico

10 Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) se le añadió cloruro de 2-mesitilenbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 83 %. RMN de ^1H (400 MHz, CHLOROFCDCl_3) δ ppm 1,93 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,47 (s, 6 H), 2,70 (m, 4 H), 2,82 (m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,36 (t, J = 6,44 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 6,75 (s, 1 H), 6,79 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H), 6,88 (s, 2 H), 7,00 (m, 4 H), 7,22 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,28 (m, 6 H), 7,39 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,34 Hz, 2 H).

15 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 84 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,94 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,47 (s, 6 H), 2,71 (m, 4 H), 2,83 (m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 4,45 (t, J = 5,81 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,79 (dd, J = 8,97, 2,15 Hz, 1H), 6,88 (s, 2 H), 7,00 (m, 4 H), 7,27 (m, 8 H), 7,40 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,34 Hz, 2 H). EMAR: calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$, 704,24756; hallado (IEV+), 705,25452.

Ejemplo 268: ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)sulfonil) amino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzoico

25 Etapa 1: Se retomó 2-bromo-1-fluoro-3-trifluorometilbenceno (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,5 M) y éter dietílico (0,5 M) y se enfrió a -78°C . Se añadió n-butilitio (2,5 M, 1,0 eq.) gota a gota y se agitó la reacción durante 40 minutos. Se condensó un volumen de dióxido de azufre igual al volumen de THF y se diluyó con dos volúmenes de éter. La sal de litio del benceno se introdujo por medio de una cánula en el dióxido de azufre y la reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y se lavó la sal resultante con éter y después se retomó en hexanos (1,0 M) y se enfrió en un baño de hielos. Se añadió cloruro de sulfurilo (1,06 eq.) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se eliminó el disolvente dando cloruro de 2-fluoro-6-trifluorometilbencenosulfonilo como un sólido aceitoso blanco, con un rendimiento del 65 %. El producto se usó en bruto. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 7,46 (m, 1 H), 7,52 (m, 2 H).

30 Etapa 2: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo se le añadió cloruro de 2-fluoro-6-trifluorometilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 62 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) ppm 1,94 (m, 2 H), 2,73 (m, 4 H), 2,91 (m, 2 H), 2,99 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,87 (t, J = 5,81 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J = 8,97, 2,15 Hz, 2 H), 7,03 (m, 4 H), 7,24 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,30 (m, 7 H), 7,41 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,62 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 8,34 Hz, 2 H).

40 Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 56 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,96 (m, 2 H), 2,75 (m, 4 H), 2,92 (m, 2 H), 3,00 (m, 2 H), 4,93 (t, J = 5,94 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 6,82 (m, 2 H), 7,03 (m, 4 H), 7,28 (m, 8 H), 7,32 (d, J = 10,61 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,63 (m, 2 H), 8,01 (d, J = 8,08 Hz, 2 H). EMAR calculado para $[\text{C}_{40}\text{H}_{33}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}]$ 749,18585, hallado 749,18578.

Ejemplo 269: ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)sulfonil) amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico

45 Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo se le añadió cloruro de 2-fluoro-6-trifluorometilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7, proporcionando el producto con un rendimiento del 89 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,00 (m, 2 H), 3,12 (m, 2 H), 3,20 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,20 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 4,99 (t, J = 6,06 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 6,84 (dd, J = 8,97, 2,15 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 7,04 (dd, J = 6,82, 2,53 Hz, 4 H), 7,28 (m, 6 H), 7,33 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,93 (d, J = 9,10 Hz, 2 H).

50 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 36 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,01 (m, 2 H), 3,13 (m, 2 H), 3,21 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 4,22 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 5,07 (t, J = 6,06 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,83 (m, 3 H), 6,88 (s, 1 H), 7,04 (m, 4 H), 7,28 (m, 6 H), 7,32 (m, 1H), 7,55 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,84 Hz, 2H). EMAR calculado para $[\text{C}_{39}\text{H}_{31}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}]$ 751,16511; hallado 751,16431.

55 **Ejemplo 270: ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((2,6-dimetilfenil)sulfonil)amino)etil)-1H-indol-3-il}propil)benzoico**

Etapa 1: Se preparó cloruro de 2,6-dimetilbencenosulfonilo a partir de 2-bromo-1,3-dimetilbenceno según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2. La reacción dio el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 84%. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D6) Δ ppm 2,54 (s, 6H), 6,94 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 7,02 (m, 1H).

5 Etapa 2: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo se le añadió cloruro de 2,6-dimetilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 66 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,93 (m, 2 H), 2,50 (s, 6 H), 2,70 (m, 4 H), 2,82 (m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,40 (t, J = 6,32 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,97, 2,15 Hz, 1 H), 7,00 (m, 4 H), 7,07 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 7,27 (m, 7 H), 7,40 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,08 Hz, 2 H).

10 Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 96 %. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D6) Δ ppm 1,81 (m, 2 H), 2,50 (s, 6 H), 2,65 (m, 4 H), 2,81 (m, 2 H), 2,87 (m, 2 H), 6,45 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,02 (m, 4 H), 7,17 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,33 (m, 6 H), 7,43 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,70 (t, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,08 Hz, 2 H). EMAR calculado para $[\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}]$ 691,23919; hallado 691,23872.

15 **Ejemplo 271: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,6-dimetilfenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

20 Etapa 1: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo se le añadió cloruro de 2,6-dimetilbencenosulfonilo (Ejemplo 266, Etapa 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7, proporcionando el producto con un rendimiento del 88 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) Δ ppm 2,51 (s, 6 H), 2,90 (m, 2 H), 3,06 (m, 2 H), 3,16 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,17 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 4,50 (t, J = 6,19 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 9,10 Hz, 2 H), 6,83 (m, 2 H), 7,02 (m, 4 H), 7,06 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 7,28 (m, 6 H), 7,53 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,84 Hz, 2 H).

25 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 79 %. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D7) δ ppm 2,48 (s, 6 H), 2,85 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 3,08 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 4,15 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 6,48 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J = 8,84, 1,77 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 6,95 (s, 1 H), 7,01 (m, 4 H), 7,14 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,29 (m, 6 H), 7,63 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,73 (t, J = 5,94 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,84 Hz, 2 H). EMAR calculado para $[\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}]$ 693,21845; hallado 693,21791.

30 **Ejemplo 272: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,6-dimetilfenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico**

Etapa 1: Se preparó cloruro de 2,6-dietilbencenosulfonilo a partir de 2-bromo-1,3-dietilbenceno según el procedimiento del Ejemplo 18, Etapa 1-2. La reacción dio el producto como un sólido oleoso amarillo pálido, con un rendimiento del 36 %. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,13 (t, J = 7,33 Hz, 6 H), 3,08 (q, J = 7,33 Hz, 4 H), 6,96 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,10 (m, 1 H).

35 Etapa 2: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo se le añadió cloruro de 2,6-dietilbencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7, dando el producto con un rendimiento del 72 %. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,10 (t, J = 7,33 Hz, 6 H), 2,91 (m, 6 H), 2,99 (m, 2 H), 3,11 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,18 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 6,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,02 (m, 4 H), 7,17 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,32 (m, 5 H), 7,38 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,74 (t, J = 5,94 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,84 Hz, 2 H).

40 Etapa 3: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 88 %. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,10 (t, J = 7,33 Hz, 6 H), 2,91 (m, 6 H), 2,98 (d, J = 7,83 Hz, 2 H), 3,10 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 4,17 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 6,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,02 (m, 4 H), 7,17 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,32 (m, 5 H), 7,38 (t, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,74 (t, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,84 Hz, 2 H). EMAR calculado para $[\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}]$ 721,24975; hallado 721,24876.

Ejemplo 273: ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,6-dimetilfenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

50 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo se le añadió cloruro de 2,6-dietilbencenosulfonilo (Ejemplo 268, Etapa 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 71 %. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D6) Δ ppm 1,11 (t, J = 7,33 Hz, 6 H), 1,81 (m, 2 H), 2,65 (m, 4 H), 2,84 (m, 2 H), 2,90 (m, 6 H), 3,84 (s, 3 H), 6,44 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,02 (m, 4 H), 7,19 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,33 (m, 7 H), 7,40 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,70 (t, J = 5,68 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,34 Hz, 2 H).

55 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 85 %. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D6) Δ ppm 1,11 (t, J = 7,33 Hz, 6 H), 1,81 (m, 2 H), 2,65 (m, 4

H), 2,84 (m, 2 H), 2,91 (m, 6 H), 6,45 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,02 (m, 4 H), 7,19 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,33 (m, 5 H), 7,40 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,70 (t, J = 5,68 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,34 Hz, 2 H). EMAR calculado para $[C_{43}H_{43}ClN_2O_4S + H]$ 719,27049; hallado 719,27028.

5 Ejemplo 274: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,6-dimetoxifenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

Etapa 1: Se retomó 1,3-dimetoxibenceno (1,0 eq.) en éter dietílico (0,2 M) y se añadió gota a gota n-butilitio (1,0 eq.). La reacción se calentó a reflujo durante tres horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se colocó en un baño de hielo seco y acetona y se enfrió a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió bromuro (0,98 eq.) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con tiosulfato de sodio saturado y se extrajo la fase acuosa con éter. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró dando un sólido marrón. El sólido se recristalizó a partir de hexanos dando el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 27 %. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,83 (s, 6 H), 6,73 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,30 (t, J = 8,34 Hz, 1 H).

15 Etapa 2: Se preparó cloruro de 2,6-dimetoxibencenosulfonilo a partir de 2-bromo-1,3-dimetoxibenceno según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 1. La reacción dio una mezcla de cloruro de sulfonilo y otro producto como un sólido blanco.

Etapa 3: Al 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo se le añadió cloruro de 2,6-dimetoxibencenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 dando el producto con un rendimiento del 72 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,08 (m, 2 H), 3,14 (m, 2 H), 3,20 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 3,64 (s, 6 H), 3,88 (s, 3 H), 4,18 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 5,41 (t, J = 5,68 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,79 (m, 3 H), 6,91 (s, 1 H), 7,02 (m, 4 H), 7,25 (m, 6 H), 7,36 (t, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,84 Hz, 2 H). m/z (M-) 737.

Etapa 4: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,08 (m, 2 H), 3,15 (m, 2 H), 3,21 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 3,64 (s, 6 H), 4,20 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 5,44 (m, 1 H), 6,42 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,79 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,02 (m, 4 H), 7,25 (m, 6 H), 7,36 (t, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 8,84 Hz, 2 H). EMAR calculado para $[C_{40}H_{37}ClN_2O_7S + H]$ 725,20729; hallado 719,27028.

30 Ejemplo 275: ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2,6-dimetoxifenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico

Etapa 1: Al 4-{2-[3-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo se le añadió cloruro de 2,6-dimetoxibencenosulfonilo (Ejemplo 270, Etapa 1) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 80 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,94 (m, 2 H), 2,72 (m, 4 H), 3,01 (m, 4 H), 3,59 (s, 6 H), 3,91 (s, 3 H), 5,37 (m, 1 H), 6,37 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,76 (dd, J = 8,97, 2,15 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,98 (m, 4 H), 7,21 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,26 (m, 6 H), 7,38 (m, 2 H), 7,94 (d, J = 8,34 Hz, 2 H). m/z (M+) 737.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 91 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,95 (m, 2 H), 2,74 (m, 4 H), 3,02 (m, 4 H), 3,60 (s, 6 H), 5,41 (s, 1 H), 6,37 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,76 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,99 (m, 4 H), 7,25 (m, 8 H), 7,37 (t, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 8,34 Hz, 2 H). EMAR calculado para $[C_{41}H_{39}ClN_2O_6S + H]$ 723,22902; hallado 723,22893.

Ejemplo 276: ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilsulfonil]amino)etil]-5-nitro-1H-indol-3-il] etoxi]benzoico

Etapa 1: Se retomó 4-nitroanilina (1,0 eq.) en agua (0,8 M) y HCl concentrado (10,8 M). Se añadió monocloruro de yodo (1 eq.) a una disolución 4 a 1 de agua y HCl concentrado (1,3 M) y se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió la disolución de HCl a la disolución de anilina y se dejó reposar la reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se filtró dando el producto yodado como un sólido amarillo con un rendimiento del 97,3 %. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6,75 (d, J = 9,07 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 9,07, 2,47 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 2,47 Hz, 1 H). EM m/z 263 (M-H).

Etapa 2: Se retomó 2-yodo-4-nitroanilina (1 eq.) y bromuro de benzhidrilo (1,3 eq.) en dicloroetano (0,8 M). Se añadió diisopropiletilamina (1,1 eq.) y la reacción se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó con HCl 1 N, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación usando cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo al 10 % en hexanos) dio el producto alquilado con un rendimiento del 81 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,56 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 5,67 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 6,36 (d, J = 9,10 Hz, 1 H), 7,32 (m, 6 H), 7,38 (m, 4 H), 7,99 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1H) 8,61 (d, J = 2,53 Hz, 1H).

5 Etapa 3: Se añadió benzhidril-(4-nitro-2-yodo-fenil)-amina (1 eq.), metiléster del ácido 4-(6-hidroxi-hex-3-iniloxi)-benzoico (1,5 eq.), LiCl (1 eq.), KOAc (5 eq.) y acetato de paladio (II) (0,04 eq.) a un matraz de base redonda que contenía 10 ml de DMF, que se había desgasado con argón. La reacción se calentó a 100 °C durante 7,5 horas. A continuación se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando un sólido marrón. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida dio dos productos, metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-nitro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico y el metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-nitro-3-(2-hidroxietil)-1H-indol-2-il]-etoxi}-benzoico deseado con un rendimiento global de 71 %. Los productos no podían separarse mediante cromatografía de resolución rápida y ambos pasaron a la etapa siguiente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,66 (t, J = 5,56 Hz, 1 H), 1,80 (t, J = 5,18 Hz, 1 H), 3,14 (m, 4 H), 3,35 (m, 4 H), 3,81 (m, 2 H), 3,87 (m, J = 1,52 Hz, 6 H), 3,97 (q, J = 6,32 Hz, 2 H), 4,10 (t, J = 6,82 Hz, 2 H), 4,31 (t, J = 6,19 Hz, 2 H), 6,58 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 9,10 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,10 (m, 9 H), 7,20 (s, 1 H), 7,32 (m, 12 H), 7,75 (m, 2 H), 7,90 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,95 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 8,52 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,59 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).

15 Etapa 4: Se retomaron los regioisómeros (1,0 eq.) de la etapa anterior en THF. Se añadió trietilamina (1,2 eq.) y cloruro de metanosulfonilo (1,2 eq.). La reacción se agitó hasta consumir el material de partida, controlando con TLC. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La reacción dio una mezcla no separable de isómeros con un rendimiento del 100 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,81 (s, 3 H), 2,90 (s, 3 H), 3,35 (m, 8 H), 3,87 (m, J = 1,52 Hz, 6 H), 4,07 (t, J = 6,19 Hz, 2 H), 4,14 (t, J = 7,20 Hz, 2 H), 4,30 (t, J = 6,06 Hz, 2 H), 4,49 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 6,62 (d, J = 6,57 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 6,57 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 6,88 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 7,10 (dd, J = 7,71, 4,67 Hz, 8 H), 7,23 (s, 1 H), 7,34 (m, 12 H), 7,79 (m, 2 H), 7,91 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,96 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 8,49 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,62 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).

25 Etapa 5: Se retomó la mezcla anterior de mesilatos brutos (1 eq.) y azida de sodio (2,2 eq.) en DMSO (0,05 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta consumir el material de partida, controlando con TLC. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando las azidas deseadas con un rendimiento cuantitativo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,12 (m, 4 H), 3,33 (m, 6 H), 3,64 (t, J = 6,82 Hz, 2 H), 3,88 (m, J = 1,52 Hz, 6 H), 4,05 (t, J = 6,32 Hz, 2 H), 4,29 (t, J = 6,19 Hz, 2 H), 6,65 (m, 4 H), 6,87 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 7,10 (m, 8 H), 7,21 (s, 1 H), 7,34 (m, 12 H), 7,78 (m, 2 H), 7,91 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,96 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 8,49 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).

30 Etapa 6: Se retomó la mezcla de las azidas no separables (1,0 eq.) de la Etapa 5 y trifenilfosfina (1,1 eq.) en THF y se agitó a temperatura ambiente hasta consumir el material de partida, dando un producto con un Fr más alto mediante TLC. Se añadió 1 ml de agua a la reacción y se continuó agitando a temperatura ambiente hasta que la TLC mostró la desaparición del intermedio con Fr más alto. El THF se eliminó en vacío y el sólido resultante se retomó en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida dio un rendimiento global del 43 % de los productos reducidos. Los regioisómeros se separaron utilizando cromatografía de resolución rápida (gradiente de elución de metanol al 0,25 % en diclorometano hasta metanol al 10 % en diclorometano.) Los regioisómeros se identificaron mediante RMN y el compuesto deseado, metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-nitro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico, se utilizó en la siguiente etapa. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,30 (m, 6 H), 3,88 (s, 3 H), 4,27 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 6,56 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 9,10 Hz, 2 H), 7,10 (dd, J = 6,44, 2,65 Hz, 4 H), 7,32 (m, 7 H), 7,72 (dd, J = 9,09, 2,27 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 8,60 (d, J = 2,27 Hz, 1 H). EM m/z 550 (M+).

45 Etapa 7: Al metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-nitro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico se le añadió cloruro de α-toluenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 61 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,89 (m, 2 H), 3,09 (m, 2 H), 3,25 (t, J = 6,06 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,09 (s, 2 H), 4,15 (m, 1 H), 4,25 (t, J = 6,06 Hz, 2 H), 6,61 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,07 (m, 4 H), 7,20 (m, J = 8,08, 1,52 Hz, 2 H), 7,32 (m, 9 H), 7,77 (dd, J = 9,10, 2,27 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,10 Hz, 2 H), 8,59 (d, J = 2,27 Hz, 1 H). EM m/z 703 (M-H).

50 Etapa 8: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 75 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,90 (m, 2 H), 3,10 (m, 2 H), 3,26 (t, J = 6,06 Hz, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 4,26 (t, J = 6,06 Hz, 2 H), 4,37 (t, J = 6,19 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,07 (m, 4 H), 7,20 (m, 2 H), 7,32 (m, 9 H), 7,76 (dd, J = 9,10, 2,27 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 8,58 (d, J = 2,27 Hz, 1 H). EMAR: calculado para C₃₉H₃₅N₃O₇S, 689,2196; hallado (IEV+) 690,22581.

Ejemplo 277: ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-[(2-(2-cloro-1-metiletil)fenil]sulfonil)amino]etil]-1H-indol-3-il}propil)benzoico

55 Etapa 1: Al metil 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 2-(2-cloro-1-metiletil)benzenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 65 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. EMAR calculado para [C₄₂H₄₀Cl₂N₂O₄S + H] 739,21586; hallado 739,21611.

Ejemplo 278: ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-((2-(2-cloro-1-metiletil)fenil)sulfonil)amino]etil}-1H-indol-3-il)etoxi)benzoico

5 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2-(2-cloro-1-metiletil)benzenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 61 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido con un rendimiento del 90%. m/z (M-1) = 739,3

Ejemplo 279: ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2,6-dimetilbencil)sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi)benzoico

10 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 2,6-dimetilbencilsulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 45 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido con un rendimiento del 88 %. m/z (M-1) = 738,2

Ejemplo 280: ácido 4-[3-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-((ciclopropilsulfonil)amino)-etil]-1H-indol-3-il)propil]benzoico

Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de ciclopropanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 83 %.

20 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 80 %. EMAR calculado para C₃₆H₃₅ClN₂O₄S, 626,2006; hallado (IEV+), 627,20734.

Ejemplo 281: ácido 4-[3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-feniletil)sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il]propil]benzoico

25 Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de feniletanosulfonilo (preparado según un procedimiento en J. Org. Chem. 1984, 49, 5124-5131) según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 77 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 82 %. EMAR calculado para C₄₁H₃₉ClN₂O₄S, 690,2313; hallado (IEV+), 691,2383.

Ejemplo 282: ácido 4-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-feniletil)sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi)benzoico

30 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo y cloruro de 2-feniletanosulfonilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de □-feniletanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 81 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 85 %. EMAR calculado para C₄₀H₃₇ClN₂O₅S, 692,2115; hallado (IEV+), 693,2185.

Ejemplo 283: ácido 3-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-fenilmetilsulfonamido)etil]-1H-indol-3-il)etoxi)benzoico

Etapa 1: Se trató el 2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silanilo)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etanol bruto, procedente de la Etapa 6 del Ejemplo 142, con metiléster del ácido 3-hidroxi-benzoico según el procedimiento del Ejemplo 142, Etapa 8 dando el metiléster del ácido 3-(2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silanilo)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etoxi)benzoico deseado con un rendimiento del 85 %.

40 Etapa 2: El compuesto desprotegido se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 142, Etapa 9. El metiléster del ácido 3-(2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi)-benzoico bruto se usó en la siguiente etapa directamente sin otra purificación.

Etapa 3-5: Se preparó metiléster del ácido 3-(2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi)-benzoico según el procedimiento descrito para el Ejemplo 146, Etapas 3-7 con un rendimiento del 57 % (3 etapas).

45 Etapa 6: Al metiléster del ácido 3-(2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi)-benzoico se le añadió cloruro de l-toluenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 73 %.

Etapa 7: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 88 %. EMAR calculado para [C₃₉H₃₅ClN₂O₅S + H] 679,2028, hallado 679,2029.

Ejemplo 284: ácido 3-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((3,4-diclorofenil)metilsulfonamido)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

5 Etapa 1: Al metiléster del ácido 3-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico (Etapa 5 del Ejemplo 279) se le añadió cloruro de 3,4-diclorofenilmetanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 84 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 91 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S + H]$ 747,12486; hallado 747,12423.

Ejemplo 285: ácido 2-(2-(1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(fenilmetilsulfonilamido)etil)-1H-indol-3-il)-etoxi)benzoico

10 Etapa 1: Se trató el 2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silanilo)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etanol bruto, procedente de la Etapa 6 del Ejemplo 142, con metiléster del ácido 2-hidroxi-benzoico según el procedimiento del Ejemplo 142, Etapa 8 dando el metiléster del ácido 2-{2-[1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silanilo)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}benzoico deseado con un rendimiento del 60 %.

15 Etapa 2: El compuesto desprotegido se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 142, Etapa 9. El metiléster del ácido 2-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico se usó en la siguiente etapa directamente sin otra purificación.

Etapa 3-5: Se preparó el metiléster del ácido 2-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico según el procedimiento descrito para el Ejemplo 146, Etapas 3-7 con un rendimiento del 60 % (3 etapas).

20 Etapa 6: Al metiléster del ácido 2-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico se le añadió cloruro de l-toluenosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 90 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{35}ClN_2O_5S + H]$ 679,2028; hallado 679,20358.

Ejemplo 286: ácido 2-(2-(1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((3,4-diclorofenil)metilsulfonamido)etil)-1H-indol-3-il)-etoxi)benzoico

25 Etapa 1: Al metiléster del ácido 2-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoico (Etapa 5 del Ejemplo 281) se le añadió cloruro de 3,4-diclorofenilmetanosulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 84 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 89 %. EMAR calculado para $[C_{39}H_{33}Cl_3N_2O_5S + H]$ 747,12486; hallado 747,12457.

Ejemplo 287: Ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2,4-diclorofenil)sulfanil)metil] sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

35 Etapa 1: Al 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-clorometanosulfonilamino-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoato de metilo, del Ejemplo 81, Etapa 1, se le añadió 2,4-diclorotiofenol según el procedimiento del Ejemplo 81, Etapa 2. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con un rendimiento del 50 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. m/z (M-1) 776,92.

Ejemplo 288: ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2,4-diclorofenil)tio)metil]sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

40 Etapa 1: Al 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-clorometanosulfoniloamino-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-benzoato de metilo, del Ejemplo 81, Etapa 1, se le añadió 2,4-difluorotiofenol según el procedimiento del Ejemplo 81, Etapa 2. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con un rendimiento del 27 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 100 %. m/z (M-1) 744,97.

Ejemplo 289: ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((3,4-diclorofenil)sulfinil)metil]sulfonil) amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico

45 Etapa 1: Se oxidó el 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((3,4-diclorofenil)tio)metil]sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi]benzoato de metilo (Etapa 1 del Ejemplo 219) en THF con mCPBA (1,1 equiv.). El producto bruto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna con EtOAc al 30 %/hexano con un rendimiento del 42 %.

50 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 93 %. m/z (M-1) 795,14.

Ejemplo 290: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-hidroxifenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

5 Etapa 1: Se realizó la hidrogenación del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[2-(2-metil-penta-2,4-dieniloxi)-bencenosulfonilamino]etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico (0,55 g, 0,70 mmol), (Etapa 1 del Ejemplo 183) con Pd al 10 %/C (55 mg) en MeOH (30 ml) y EtOH (20 ml). La mezcla resultante se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía con EtOAc al 35-40 %/hexano dando el producto deseado (0,50 g, con un rendimiento del 95 %).

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 90 %. EMAR: calculado para $C_{38}H_{33}ClN_2O_8S$, 680,1748; hallado (IEV+), 681,18118.

10 Ejemplo 291: N-[2-[1-benzhidril-5-cloro-3-(2-[4-[(Z)-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden)metil]fenoxi)-etil]-1H-indol-2-il]etil]-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida

Etapa 1: Se acopló el 2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etanol (Etapa 6 del Ejemplo 142) con 4-hidroxi-benzaldehído según las condiciones descritas en el Ejemplo 189, Etapa 1, con un rendimiento del 70 %.

15 Etapa 2: El sililéter anterior se desprotegió según el Ejemplo 142, Etapa 9 dando 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}benzaldehído con un rendimiento del 90 %.

Etapa 3: El alcohol anterior se activó por conversión al mesilato tal como se describe en el Etapa 10 del Ejemplo 142 dando el mesilato deseado, que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

20 Etapa 4: El mesilato anterior se trató bajo las condiciones descritas en la Etapa 11 del Ejemplo 142 generando 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}benzaldehído con un rendimiento del 98 % (2 etapas).

25 Etapa 5: Se sometió la mezcla de 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}benzaldehído (1,29 g, 2,41 mmol, 1,0 equiv.), 2,4-tiazolidindiona (0,41 g, 3,13 mmol, 1,3 equiv.) y piperidina (0,12 ml, 1,21 mmol, 0,5 equiv.) en EtOH (125 ml) a reflujo durante noche. Se eliminó el EtOH bajo vacío. El residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con agua, a continuación con salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró, el residuo se sometió a cromatografía con EtOAc al 30-35 %/hexano obteniéndose 5-(4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona (1,33 g, con un rendimiento del 87 %).

Etapa 6: A una disolución del producto de la etapa 5 en THF (80 ml) se le añadió Ph_3P en pequeñas porciones. La mezcla se agitó durante 1 día. Se añadieron 3 ml de agua y se agitó durante 2 días más. Se filtró el sólido producido, que se identificó mediante CL/EM como imina de trifenilfosfina de la azida anterior (60 %).

30 Etapa 7: Se agitó la imina (250 mg, 0,29 mmol, 1,0 equivalente) de la Etapa 6, cloruro de (3,4-diclorofenil)metilsulfonilo en CH_2Cl_2 (10 ml) y $NaHCO_3$ saturado (5 ml) durante la noche según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 7 %. m/z (M-1) 830,45.

Ejemplo 292: N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-3-(2-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-fenoxi]-etil)-1H-indol-2-il]-etil]-2-metil-bencenosulfonamida

35 Etapa 1: Se agitó la mezcla de imina de trifenilfosfina (300 mg, 0,35 mmol, 1,0 equivalente) de la Etapa 6 del Ejemplo 287 y cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo en CH_2Cl_2 (15 ml) y $NaHCO_3$ saturado (5 ml) durante la noche, según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 3 %. EMAR calculado para $[C_{42}H_{38}ClN_3O_5S - H]$ 760,1723; hallado 760,1728.

40 Ejemplo 293: ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico

Etapa 1: Al 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 42) se le añadió cloruro de 1-metil-1H-imidazol-2-sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 generando el producto con un rendimiento del 70 %.

45 Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 92 %. EMAR calculado para $[C_{37}H_{35}ClN_4O_4S + H]$ 667,2141, hallado 667,2137.

Ejemplo 294: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico

50 Etapa 1: Este compuesto se preparó a partir de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoato de metilo (Etapa 6 del Ejemplo 1) y cloruro de 1-metil-1H-imidazol-2-sulfonilo según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 7 con un rendimiento del 76 %.

Etapa 2: El intermedio de éster se hidrolizó según la Etapa 8 del Ejemplo 1 dando el ácido del título con un rendimiento del 87 %. EMAR calculado para $[C_{36}H_{33}ClN_4O_5S + H]$ 669,1933; hallado 669,1933.

Ejemplo 295: ácido 4-{3-[1-benzhidril-2-(2-[(2-clorofenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico

5 Etapa 1: Se agitó una mezcla de metil-4-yodobenzoato (5,3 g, 20,2 mmol), alcohol alílico (1,78 g, 30,3 mmol), $NaHCO_3$ (4,24 g, 50,5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,14 g, 0,60 mmol), $(n-Bu)_4NBr$ (6,55 g, 20,2 mmol) y tamices moleculares 4-A (4,1 g) en DMF anhidro (69 ml) a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. La cromatografía de resolución rápida (gel de sílice, EtOAc del 10 al 20 % - hexanos) dio 2,11 g (85 % sobre la base del material de partida recuperado) del metiléster del ácido 4-(3-Oxo-propil)-benzoico deseado, como un aceite transparente.

10 Etapa 2: A una disolución de 2-metil-1H-indol (0,86 g, 5,2 mmol) y metiléster del ácido 4-(3-oxopropil)-benzoico (1,0 g, 5,2 mmol) en cloruro de metileno (50 ml), se le añadió TFA (1,78 g, 15,6 mmol), seguido de trietilsilano (1,81 g, 15,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se inactivó con disolución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), se lavó la fase orgánica con disolución saturada de $NaHCO_3$, agua, salmuera, y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida en columna con EtOAc al 10-20 %/hexanos dando el metiléster del ácido 4-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propil]-benzoico deseado, con un rendimiento del 88 % (1,67 g).

15 Etapa 3: A una disolución del producto de la Etapa 2 (1,66 g, 4,86 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 0,24 g, 5,83 mmol) bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido de la adición gota a gota de bromuro de benzhidrilo (1,8 g, 7,29 mmol) en DMF (5 ml). Esta mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua (500 ml), se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida dando un jarabe marrón, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 10 %/hexanos como eluyente aislando el ácido 4-[3-(1-benzhidril-2-metil-1H-indol-3-il)-propil]-benzoico como un sólido blanco, con un rendimiento del 76 % (1,47 g).

20 Etapa 4: El producto anterior (1,46 g, 2,87 mmol) se disolvió en CCl_4 (14,5 ml), seguido de la adición de NBS (1,02 g, 5,73 mmol) y peróxido de benzoilo (2 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora (hasta la desaparición de todo el material de partida). Esta mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con CCl_4 . El filtrado se evaporó dando un residuo marrón, que se disolvió en acetona (40 ml) y agua (4 ml), a continuación se añadió Ag_2CO_3 (1,75 g, 3,16 mmol) a esta disolución y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través celite, se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se añadió agua al residuo. Se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó dando un jarabe, que se purificó mediante EtOAc al 10 %/hexanos aislando el metiléster del ácido 4-[3-(1-benzhidril-2-formil-1H-indol-3-il)-propil]-benzoico (1,13 g) con un rendimiento del 85 %. Como alternativa se puede verter el dibromuro de la reacción con NBS en DMSO (concentración del 10 al 20% en peso) y agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una vez que la reacción se consideró completa, se vertió en agua y el precipitado resultante se aisló por filtración, la torta se lavó con agua y se secó dando un rendimiento esencialmente cuantitativo.

25 Etapa 5: A una disolución del indol anterior (0,52 g, 1 mmol) en CH_3NO_2 (6,2 ml) se le añadió NH_4OAc (0,077 g, 1 mmol), la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se añadió a continuación NH_4OAc (0,077 g, 1 mmol), el calentamiento a reflujo se continuó durante 1 hora más, se añadió de nuevo NH_4OAc (0,077 g, 1 mmol) y el calentamiento se continuó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se añadió EtOAc (50 ml), seguido de la adición de 100 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó dando una espuma amarilla, que se sometió a purificación mediante cromatografía utilizando EtOAc al 10 %/hexanos como eluyente dando metiléster del ácido 4-{3-[1-benzhidril-2-(2-nitro-vinil)-1H-indol-3-il]-propil}-benzoico como una espuma amarilla, con un rendimiento del 75 % (0,38 g).

30 Etapa 6: Se generó Zn(Hg) mediante la adición de $HgCl_2$ (3,4 g, 7,2 mmol) a una mezcla de polvo de Zn (34,68 g, 530,35 mmol) y HCl al 5 % (38 ml) en un vaso de precipitados de 100 ml, esta mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. La fase acuosa se dejó decantar y se añadieron 38 ml de HCl al 5 % nuevamente y la mezcla se agitó durante 10 min. La fase acuosa se dejó decantar. Este sólido se añadió al compuesto de vinil nitro 6 (15 g, 26,57 mmol) en THF (660 ml) y HCl concentrado (64,5 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se sometió a reflujo durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Se añadió disolución acuosa de NH_4OH (200 ml) al filtrado, se agitó durante 15 minutos y se eliminó el THF bajo presión reducida. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró dando una espuma marrón, que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo la columna al principio con $CHCl_3$ para eliminar impurezas no polares, y a continuación con MeOH al 2 %/ $CHCl_3$ aislando el metiléster del ácido 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-1H-indol-3-il]-propil}-benzoico deseado, con un rendimiento del 40 % (6,1 g)

Etapa 7: A la amina (1,0 equiv.) y NaHCO₃ saturado (0,14 M) en CH₂Cl₂ (0,07 M) se le añadió cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo (1,0 equivalente). Después de 1 hora, la mezcla se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna dando un rendimiento del 92 % del metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-2-[2-(2-cloro-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il]-propil}-benzoico deseado.

Etapa 8: El éster resultante se hidrolizó por agitación con NaOH 1 N (5 equivalentes) en THF (0,07 M) y MeOH suficiente para producir una disolución transparente. La reacción se controló por TLC (MeOH al 10 %-CH₂Cl₂) para verificar la desaparición del material de partida. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró, se diluyó con H₂O y se acidificó a pH 2-4 utilizando HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró dando el compuesto del título con un rendimiento del 56 %. m/z (M-1) 663,2

Ejemplo 296: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzoico

Etapa 1: Se añadió cloruro de [(3,4-diclorofenil)metil]sulfonilo (0,07 g, 0,24 mmol) a una mezcla de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-fluoro-benzoato de etilo (Etapa 6 del Ejemplo 190, 0,17 g, 0,2 mmol) y K₂CO₃ (0,055 g, 0,4 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y agua (0,7 ml) con agitación. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml), se lavó el extracto con NaOH 0,5 N y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La disolución de CH₂Cl₂ se filtró a través de gel de sílice y se evaporó el filtrado. El residuo resultante se trituró con una mezcla de éter y hexanos dando 0,15 g de 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)-etil]-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzoato de etilo como un sólido blanco; pf 83-85 °C; EMAR: calculado para C₄₁H₃₈Cl₃FN₂O₅S, 792,1395; hallado (IEV+), 793,14729.

Etapa 2: Se agitaron juntos 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)-etil]-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzoato de etilo (0,11 g, 0,14 mmol), THF (0,5 ml), MeOH (0,5 ml) y NaOH 1 N (0,5 ml) durante la noche. Se eliminaron los disolventes y el residuo resultante se retomó en agua. La disolución se acidificó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo resultante se trituró con una mezcla de éter y hexanos dando 0,10 g de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzoico como un sólido blanco, pf. 117-119 °C; EMAR: calculado para C₃₈H₃₂Cl₃FN₂O₅S, 764,1082; hallado (IEV+), 787,09794.

Ejemplo 297: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-clorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzoico

Etapa 1: Se añadió cloruro de [(2-clorofenil)metil]sulfonilo (0,14 g, 0,6 mmol) a una mezcla de 4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-fluoro-benzoato de etilo (Etapa 6 del Ejemplo 190, 0,12 g, 0,2 mmol) y K₂CO₃ (0,11 g, 0,8 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y agua (1 ml) con agitación. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml), el extracto se lavó con NaOH 0,5 N y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La disolución de CH₂Cl₂ se filtró a través de gel de sílice y se evaporó el filtrado. El residuo resultante se trituró con una mezcla de éter y hexanos dando 0,07 g de 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-clorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzoato de etilo como un sólido blanco.

Etapa 2: Se agitaron juntos 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-clorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzoato de etilo (0,06 g, 0,1 mmol), THF (0,5 ml), MeOH (0,5 ml) y NaOH 1 N (0,5 ml) durante la noche. Se eliminaron los disolventes y se retomó en agua el residuo resultante. La disolución se acidificó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo resultante se trituró con una mezcla de éter y hexanos dando 0,06 g de ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-clorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzoico como un sólido blanco, pf. 132-135 °C. EM (IEV) m/z 729,74 ((M-H)-); EMAR: calculado para C₃₉H₃₃Cl₂FN₂O₅S, 730,1471, hallado (IEV+), 731,15514.

Ejemplo 298: ácido 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]sulfonil}fenil)-2,2-dimetilpropanoico

Etapa 1: Se añadió cloruro de [(3,4-clorofenil)metil]sulfonilo (0,06 g, 0,2 mmol) con agitación a una mezcla de 3-[4-{2-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etanosulfonil}-fenil]-2,2-dimetil-propionato de etilo (0,09 g, 0,14 mmol) y K₂CO₃ (0,04 g, 0,28 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y agua (0,7 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml) y el extracto se lavó con NaOH 0,5 N y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La disolución de CH₂Cl₂ se filtró a través de gel de sílice y se evaporó el filtrado. El residuo resultante se trituró con una mezcla de éter y hexanos dando 0,04 g de 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]-etil}sulfonil}fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo como un sólido blanco.

Etapa 2: Se agitaron juntos 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]-etil}sulfonil}fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (0,04 g, 0,05 mmol), THF (0,5 ml), MeOH (0,5 ml) y NaOH 1N (0,5 ml) durante la noche. Se eliminaron los disolventes y el residuo resultante se retomó en agua. La disolución se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo resultante se trituró con una mezcla de éter y hexanos dando 0,04 g de ácido 3-[4-({2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-

[[[(3,4-diclorobencil)-sulfonil]amino]etil]-1H-indol-3-il]etil]sulfonil]fenil]-2,2-dimetilpropanoico etilo como un sólido blanco; pf. 207-208 °C. EM (IEV) m/z 849,1 (MH); EMAR: calculado para C₄₃H₄₁Cl₃N₂O₆S₂, 850,1472; hallado (IEV+), 851,1545.

Ejemplo 299: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino]etil]-1H-indol-3-il]etoxi]-2-metoxibenzoico

Etapa 1: Se disolvió metiléster del ácido 2,4-dihidroxi-benzoico (11,76g, 70 mmol) en Et₂O (175 ml). A continuación se añadió Et₃N (10,78 ml, 77 mmol), Ac₂O (7,28 ml, 77 mmol) y DMAP (cantidad catalítica). La disolución de reacción se agitó a continuación durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, se concentró la disolución de reacción por evaporación rotativa y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y diclorometano como eluyente. Se obtuvieron 3,44 g del metiléster del ácido 4-acetoxi-2-hidroxi-benzoico con un rendimiento del 23 %.

Etapa 2: Se añadió MeOH (0,3 ml, 7,4 mmol) al producto de la etapa 1 (0,962 g, 4,6 mmol), Ph₃P (1,79 g, 6,8 mmol), y diclorometano (10 ml). A continuación se añadió DEAD (1,32 ml, 8,4 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se concentró la disolución de reacción por evaporación rotativa y el residuo resultante se purificó con placas preparativas de gel de sílice y EtOAc/ hexano 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 1,10 g del metiléster del ácido 4-acetoxi-2-metoxi-benzoico con un rendimiento cuantitativo.

Etapa 3: Se añadió NaOH 0,1 N (10 ml, 1 mmol) a una disolución del producto de la etapa 2 (1,10 g, 4,9 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml). La reacción se agitó durante tres días a temperatura ambiente. Se concentró la disolución de reacción por evaporación rotativa y el residuo resultante se disolvió en agua. La disolución se neutralizó con HCl 1 N y se formó un precipitado. Se recogió precipitado y se lavó con agua y hexano. Se obtuvieron 0,29 g de metil éster del ácido 4-hidroxi-2-metoxi-benzoico con un rendimiento del 33 %.

Etapa 4: Se añadió 2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silanilo)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il]-etanol (Etapa 6 del Ejemplo 142, 0,503 g, 0,78 mmol) a una mezcla de metil éster del ácido hidroxi-2-metoxi-benzoico (0,29 g, 1,6 mmol), Ph₃P (0,312 g, 1,2 mmol) y diclorometano (10 ml). A continuación se añadió DEAD (0,2 ml, 1,3 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción por evaporación rotativa y el residuo resultante se purificó con placas preparativas de gel de sílice y diclorometano como eluyente. Se obtuvieron 0,25 g del metiléster del ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silanilo)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi)-2-metoxi-benzoico con un rendimiento del 40 %.

Etapa 5: Se añadió TBAF (1M en THF) (0,37 ml, 0,37 mmol) a una disolución de metiléster del ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butildifenil-silanilo)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi)-2-metoxi-benzoico (0,25 g, 0,31 mmol) en THF (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la disolución de reacción por evaporación rotativa y el residuo resultante se purificó con placas preparativas de gel de sílice y EtOAc/diclorometano 1:9 como eluyente. Se obtuvieron 0,11 g de metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-metoxi-benzoico (sólido blanco) con un rendimiento del 62 %.

Etapa 6: Se añadió MeSO₂Cl (0,03 ml, 0,39 mmol) y Et₃N (0,07 ml, 0,48 mmol) a una disolución del alcohol de la etapa 5 (0,11 g, 0,19 mmol) en diclorometano (8 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante una hora y después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó una hora más. Se concentró la disolución de reacción por evaporación rotativa. Se obtuvieron 0,123 g de metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-metanosulfonilo)etil]-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-metoxi-benzoico con un rendimiento cuantitativo.

Etapa 7: Se disolvió el mesilato anterior (0,123 g, 0,19 mmol) en DMF (5 ml). Se añadió NaN₃ (0,065 g, 1,0 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante tres horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. Se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró por evaporación rotativa. Se secó además bajo un intenso vacío. Se obtuvieron 0,110 g de metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-metoxi-benzoico con un rendimiento del 97 %.

Etapa 8: Se añadió Ph₃P (soportada en polímero, Ph₃P 3 mmol/gramo) (0,110 g, 0,33 mmol) a una disolución de la azida de la etapa 7 (0,110 g, 0,18 mmol) en THF (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación se añadió agua (0,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la disolución de reacción y el filtrado se concentró por evaporación rotativa. El residuo resultante se purificó con placas preparativas de gel de sílice y MeOH al 2 % en diclorometano como eluyente. Se obtuvieron 0,012 g de metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-metoxi-benzoico con un rendimiento del 12 %.

Etapa 9: Se añadió una disolución acuosa, saturada de Na₂CO₃ (2 ml) a una disolución de la amina de la etapa 8 (0,012 g, 0,021 mmol) y cloruro de [(3,4-diclorofenil)metil]sulfonilo (0,010 g, 0,039 mmol) en diclorometano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se separó la disolución de reacción y la fase orgánica se recogió y se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La disolución orgánica se filtró y se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo resultante se purificó con placas preparativas de gel sílice y MeOH al 2 %

en diclorometano como eluyente. Se obtuvieron 0,016 g de la sulfonamida deseada (sólido blanco) con un rendimiento del 96 %. m/z (M + 1) 793.

5 Etapa 10: Se añadió NaOH 1 N (1 ml) a una disolución del éster de la etapa 9 (0,016 g, 0,020 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco días. Se eliminó el THF y el MeOH por evaporación rotativa. Se extrajo con diclorometano, se separó y se recogió la fase acuosa. La fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N y se recogió el precipitado resultante. Se obtuvieron 0,013 g del ácido del título (sólido amarillo) con un rendimiento del 84 %. m/z (M-1) 777.

Ejemplo 300: ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,4-diclorobencil)sulfonyl]amino)etil]-1H-indol-3-il]etoxi}-2-isopropoxibenzoico

10 Etapa 1: Se añadió isopropanol (0,63 ml, 8,2 mmol) a una mezcla de metiléster del ácido 4-acetoxi-2-metoxibenzoico (Etapa 1, Ejemplo 299, 1,18 g, 5,6 mmol), Ph₃P (1,84 g, 7,0 mmol) y diclorometano (15 ml). A continuación se añadió DEAD (1,12 ml, 7,1 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La disolución de reacción se concentró por evaporación rotativa y el residuo resultante se purificó con placas preparativas de gel de sílice y EtOAc/hexano 1:5 como eluyente. Se obtuvieron 1,11 g de metiléster del ácido 4-acetoxi-2-isopropoxibenzoico con un rendimiento del 79 %.

15 Etapa 2: Se añadió NaOH 0,1 N (10 ml, 1 mmol) a una disolución de metiléster del ácido 4-acetoxi-2-isopropoxibenzoico (0,910 g, 3,6 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml). La reacción se agitó durante tres días a temperatura ambiente. La disolución de reacción se concentró por evaporación rotativa y el residuo resultante se disolvió en agua. La disolución se neutralizó con HCl 1N y se formó un precipitado. Se recogió el precipitado y se lavó con agua y hexano. Se obtuvieron 0,870 g de metiléster del ácido 4-hidroxi-2-isopropoxibenzoico con un rendimiento cuantitativo.

25 Etapa 3: Se añadió 2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silanilo)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etanol (Etapa 6 del Ejemplo 142, 0,500 g, 0,78 mmol) a una mezcla de metiléster del ácido 4-hidroxi-2-isopropoxibenzoico (0,328 g, 1,6 mmol), Ph₃P (0,312 g, 1,2 mmol) y diclorometano (10 ml). A continuación se añadió DEAD (0,2 ml, 1,3 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se concentró por evaporación rotativa y el residuo resultante se purificó con placas preparativas de gel de sílice y diclorometano como eluyente. Se obtuvieron 0,20 g de metiléster del ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-(terc-butil-difenil-silanilo)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}-etoxi)-2-isopropoxibenzoico con un rendimiento del 31 %.

30 Etapa 4: Se añadió TBAF (1 M en THF) (0,29 ml, 0,29 mmol) a una disolución del silil éter de la etapa 3 (0,20 g, 0,24 mmol) en THF (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la disolución de reacción por evaporación rotativa y el residuo resultante se purificó con placas preparativas de gel de sílice y EtOAc/diclorometano 1:9 como eluyente. Se obtuvieron 0,10 g de metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-isopropoxibenzoico (sólido marrón) con un rendimiento del 70 %.

35 Etapa 5: Se añadió cloruro de metano sulfonilo (0,03 ml, 0,39 mmol) y Et₃N (0,06 ml, 0,43 mmol) a una disolución del alcohol de la Etapa 4 (0,10 g, 0,17 mmoles) en diclorometano (8 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante una hora y después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó una hora más. Se concentró la disolución de reacción por evaporación rotativa. Se obtuvieron 0,115 g de metiléster del ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-metanesulfonilo)etil]-1H-indol-3-il}-etoxi}-2-isopropoxibenzoico con un rendimiento cuantitativo.

40 Etapa 6: Se disolvió el mesilato de la etapa 5 (0,115 g, 0,17 mmoles) en DMF (5 ml). Se añadió NaN₃ (0,065 g, 1,0 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante tres horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. Se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró por evaporación rotativa. Se secó además bajo un intenso vacío. Se obtuvieron 0,100 g de metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-azido-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-isopropoxibenzoico con un rendimiento del 94 %.

45 Etapa 7: Se añadió Ph₃P (soportada en polímero: Ph₃P 3 mmol/gramo) (0,110 g, 0,33 mmol) a una disolución de la azida de la etapa 6 (0,100 g, 0,16 mmol) en THF (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación se añadió agua (0,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la disolución de reacción y el filtrado se concentró por evaporación rotativa. El residuo resultante se purificó con placas preparativas de gel de sílice y MeOH al 2 % en diclorometano como eluyente. Se obtuvieron 0,020 g de metiléster del ácido 4-{2-[2-(2-amino-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]-etoxi}-2-isopropoxibenzoico con un rendimiento del 21 %.

50 Etapa 8: Se añadió una disolución acuosa, saturada de Na₂CO₃ (2 ml) a una disolución de la amina de la etapa 7 (0,020 g, 0,034 mmol) y cloruro de [(3,4-diclorofenil)metil]sulfonilo (0,015 g, 0,058 mmol) en diclorometano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se separó la disolución de reacción y la fase orgánica se recogió y se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La disolución orgánica se filtró y se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo resultante se purificó con placas preparativas de gel sílice y MeOH al 2 % en diclorometano como eluyente. Se obtuvieron 0,022 g de la sulfonamida deseada (sólido blanco) con un rendimiento del 79 %. m/z (M + 1) 821.

5 Etapa 9: Se añadió NaOH 1 N (1 ml) a una disolución del éster de la etapa 8 (0,022 g, 0,027 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco días. Se eliminó el THF y el MeOH por evaporación rotativa. Se extrajo con diclorometano, se separó y se recogió la fase acuosa. La fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N y se recogió el precipitado resultante. Se obtuvieron 0,021 g del ácido del título (sólido amarillo) con un rendimiento del 96 %. m/z (M-1) 805.

Ensayo de actividad

Ensayo de cumarina

10 Se utilizó 7-hidroxicumarinil 6-heptenoato como sustrato monomérico para cPLA2 como se informó anteriormente (Huang, Z. y col., 1994, Nalytical Biochemistry 222, 110-115). Los inhibidores se mezclaron con 200 µl de tampón de ensayo (Heped 80 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM) que contenía 7-hidroxicumarinil 6-heptenoato 60 µM. La reacción se inició mediante la adición de cPLA2 4 µg en 50 µl de tampón de ensayo. La hidrólisis del éster de 7-hidroxicumarinil 6-heptenoato se monitorizó en un fluorómetro mediante la excitación a 360 nm y monitorización de la emisión a 460 nm. La actividad enzimática es proporcional al aumento de la emisión a 460 nm por minuto. En presencia de un inhibidor de cPLA2, la tasa de incremento es menor.

15

ES 2 401 454 T3

Ejemplo N°	Cumarina CI ₅₀ (uM)
Ejemplo 1	0,42
Ejemplo 2	2
Ejemplo 3	2,5
Ejemplo 4	56
Ejemplo 5	3
Ejemplo 6	2,0
Ejemplo 7	0,55
Ejemplo 8	2
Ejemplo 9	0,7
Ejemplo 10	0,57
Ejemplo 11	0,45
Ejemplo 12	150
Ejemplo 13	0,64
Ejemplo 14	0,8
Ejemplo 15	0,63
Ejemplo 16	0,98
Ejemplo 17	0,2
Ejemplo 18	0,4
Ejemplo 19	0,31
Ejemplo 20	1,1
Ejemplo 21	1,1
Ejemplo 22	1,8
Ejemplo 23	1,5
Ejemplo 24	0,34
Ejemplo 25	3,4
Ejemplo 26	1,1

Ejemplo 27	0,8
Ejemplo 28	0,95
Ejemplo 29	0,19
Ejemplo 30	0,15
Ejemplo 31	0,15
Ejemplo 32	0,085
Ejemplo 33	2,9
Ejemplo 35	0,33
Ejemplo 36	0,5
Ejemplo 37	0,37
Ejemplo 38	0,5
Ejemplo 39	0,32
Ejemplo 40	0,73
Ejemplo 41	0,2
Ejemplo 42	0,18
Ejemplo 43	0,2
Ejemplo 44	0,25
Ejemplo 45	4,7
Ejemplo 46	4,8
Ejemplo 47	0,58
Ejemplo 48	2,35
Ejemplo 49	1,1
Ejemplo 50	0,69
Ejemplo 51	2,2
Ejemplo 52	0,13
Ejemplo 53	0,37
Ejemplo 54	0,31

ES 2 401 454 T3

5	Ejemplo 55	0,26
	Ejemplo 56	0,13
	Ejemplo 57	0,28
	Ejemplo 58	0,36
	Ejemplo 59	0,29
	Ejemplo 60	0,15
10	Ejemplo 61	0,34
	Ejemplo 62	0,38
	Ejemplo 63	0,30
	Ejemplo 64	0,12
15	Ejemplo 65	0,13
	Ejemplo 66	0,15
	Ejemplo 67	0,14
	Ejemplo 68	0,16
20	Ejemplo 69	0,15
	Ejemplo 70	0,18
	Ejemplo 71	0,45
	Ejemplo 72	0,28
25	Ejemplo 73	0,30
	Ejemplo 74	0,28
	Ejemplo 75	0,4
	Ejemplo 76	0,4
30	Ejemplo 77	0,48
	Ejemplo 78	0,34
	Ejemplo 79	0,15
	Ejemplo 80	3,7
35	Ejemplo 81	0,47
	Ejemplo 82	0,5

Ejemplo 83	0,45
Ejemplo 84	0,5
Ejemplo 85	0,4
Ejemplo 86	0,6
Ejemplo 87	1,2
Ejemplo 88	<7,4
Ejemplo 89	0,38
Ejemplo 90	0,65
Ejemplo 91	0,5
Ejemplo 92	1,0
Ejemplo 93	0,56
Ejemplo 94	0,8
Ejemplo 95	0,85
Ejemplo 96	0,95
Ejemplo 97	0,95
Ejemplo 98	1,1
Ejemplo 99	1,0
Ejemplo 100	0,12
Ejemplo 101	0,1
Ejemplo 102	0,19
Ejemplo 103	1,1
Ejemplo 104	1,1
Ejemplo 105	0,65
Ejemplo 106	0,22
Ejemplo 107	0,33
Ejemplo 108	0,15
Ejemplo 109	0,4
Ejemplo 110	0,5

ES 2 401 454 T3

5	Ejemplo 111	1,0
	Ejemplo 112	1,2
	Ejemplo 113	1,3
	Ejemplo 114	1,1
	Ejemplo 115	0,9
	Ejemplo 116	1,2
	Ejemplo 117	1,6
10	Ejemplo 118	0,4
	Ejemplo 119	0,4
	Ejemplo 120	0,4
	Ejemplo 121	0,46
15	Ejemplo 122	2,5
	Ejemplo 123	1,5
	Ejemplo 124	0,8
	Ejemplo 125	1,4
	Ejemplo 126	0,2
20	Ejemplo 127	0,2
	Ejemplo 128	0,32
	Ejemplo 129	0,13
	Ejemplo 130	0,17
25	Ejemplo 131	0,2
	Ejemplo 132	0,2
	Ejemplo 133	0,09
	Ejemplo 134	>1
30	Ejemplo 135	0,2
	Ejemplo 136	0,18
	Ejemplo 137	NP
	Ejemplo 138	0,2
	Ejemplo 139	1,7
35	Ejemplo 140	0,2

Ejemplo 141	0,17
Ejemplo 142	NP
Ejemplo 143	NP
Ejemplo 144	NP
Ejemplo 145	NP
Ejemplo 146	NP
Ejemplo 147	NP
Ejemplo 148	NP
Ejemplo 149	NP
Ejemplo 150	NP
Ejemplo 151	NP
Ejemplo 152	0,32
Ejemplo 153	0,16
Ejemplo 154	0,35
Ejemplo 155	0,45
Ejemplo 156	0,16
Ejemplo 157	0,2
Ejemplo 158	0,2
Ejemplo 159	0,65
Ejemplo 160	0,19
Ejemplo 161	0,32
Ejemplo 162	1,0
Ejemplo 163	0,3
Ejemplo 164	0,2
Ejemplo 165	0,53
Ejemplo 166	0,4
Ejemplo 167	0,19
Ejemplo 168	0,27
Ejemplo 169	0,46
Ejemplo 170	0,95
Ejemplo 171	0,36
Ejemplo 172	0,35

ES 2 401 454 T3

	Ejemplo 173	0,4
	Ejemplo 174	1,1
	Ejemplo 175	0,37
5	Ejemplo 176	0,4
	Ejemplo 177	0,9
	Ejemplo 178	0,65
	Ejemplo 179	0,9
10	Ejemplo 180	0,23
	Ejemplo 181	0,32
	Ejemplo 182	0,6
	Ejemplo 183	0,17
	Ejemplo 184	0,35
15	Ejemplo 185	0,17
	Ejemplo 186	0,1
	Ejemplo 187	0,2
	Ejemplo 188	NP
	Ejemplo 189	NP
20	Ejemplo 190	0,53
	Ejemplo 191	0,2
	Ejemplo 192	<3,7
	Ejemplo 193	1,8
25	Ejemplo 194	1
	Ejemplo 195	1
	Ejemplo 196	0,56
	Ejemplo 197	0,4
	Ejemplo 198	0,7
30	Ejemplo 199	0,45
	Ejemplo 200	0,35
	Ejemplo 201	0,35
	Ejemplo 202	0,3
	Ejemplo 203	0,69
35	Ejemplo 204	0,2

	Ejemplo 205	0,37
	Ejemplo 206	0,5
	Ejemplo 207	1,4
	Ejemplo 208	0,24
	Ejemplo 209	0,35
	Ejemplo 210	0,15
	Ejemplo 211	0,4
	Ejemplo 212	0,18
	Ejemplo 213	0,45
	Ejemplo 214	NP
	Ejemplo 215	NP
	Ejemplo 216	NP
	Ejemplo 217	2,6
	Ejemplo 218	0,14
	Ejemplo 219	0,4
	Ejemplo 220	0,4
	Ejemplo 221	0,5
	Ejemplo 222	0,19
	Ejemplo 223	0,6
	Ejemplo 224	0,25
	Ejemplo 225	0,4
	Ejemplo 226	0,14
	Ejemplo 227	0,16
	Ejemplo 228	0,4
	Ejemplo 229	0,5
	Ejemplo 230	0,15
	Ejemplo 231	0,25
	Ejemplo 232	0,13
	Ejemplo 233	0,34
	Ejemplo 234	0,23
	Ejemplo 235	0,18
	Ejemplo 236	0,085

ES 2 401 454 T3

	Ejemplo 237	0,2
	Ejemplo 238	0,25
	Ejemplo 239	0,48
	Ejemplo 240	0,32
5	Ejemplo 241	0,54
	Ejemplo 242	1,3
	Ejemplo 243	0,75
	Ejemplo 244	1,3
10	Ejemplo 245	0,9
	Ejemplo 246	1,2
	Ejemplo 247	1,2
	Ejemplo 248	1,2
15	Ejemplo 249	0,67
	Ejemplo 250	2,1
	Ejemplo 251	1,5
	Ejemplo 252	0,73
	Ejemplo 253	0,75
20	Ejemplo 254	0,26
	Ejemplo 255	0,5
	Ejemplo 256	0,6
	Ejemplo 257	0,5
25	Ejemplo 258	0,8
	Ejemplo 259	0,2
	Ejemplo 260	0,37
	Ejemplo 261	0,25
	Ejemplo 262	0,53
30	Ejemplo 263	0,32
	Ejemplo 264	0,4
	Ejemplo 265	0,37
	Ejemplo 266	0,16
35	Ejemplo 267	0,074
	Ejemplo 268	0,09

	Ejemplo 269	0,15
	Ejemplo 270	0,14
	Ejemplo 271	0,15
	Ejemplo 272	0,1
	Ejemplo 273	0,11
	Ejemplo 274	NP
	Ejemplo 275	0,24
	Ejemplo 276	0,32
	Ejemplo 277	0,6
	Ejemplo 278	1,9
	Ejemplo 279	0,16
	Ejemplo 280	0,35
	Ejemplo 281	NP
	Ejemplo 282	NP
	Ejemplo 283	0,5
	Ejemplo 284	0,4
	Ejemplo 285	NP
	Ejemplo 286	NP
	Ejemplo 287	0,42
	Ejemplo 288	0,4
	Ejemplo 289	0,9
	Ejemplo 290	NP
	Ejemplo 291	NP
	Ejemplo 292	NP
	Ejemplo 293	NP
	Ejemplo 294	NP
	Ejemplo 295	0,55
	Ejemplo 296	0,32
	Ejemplo 297	0,3
	Ejemplo 298	0,19
	Ejemplo 299	1,0
	Ejemplo 300	>2

Los compuestos de la invención inhiben la actividad de cPLA2 que se requiere para suministrar sustrato de ácido araquidónico a la ciclooxigenasa-1 o 2 y a la 5-lipoxigenasa, que a su vez inician la producción de prostaglandinas y leucotrienos respectivamente. Además, la actividad de cPLA2 es esencial para producir el lisofosfolípido que es el precursor del PAF. De esta manera, estos compuestos son útiles en el tratamiento y la prevención de estados de enfermedad en los que están implicados leucotrienos, prostaglandinas o PAF. Además, en enfermedades en las que intervienen más de uno de estos agentes, sería de esperar que un inhibidor de cPLA2 fuera más eficaz que los antagonistas del receptor de PAF, prostaglandinas o leucotrienos y también más eficaz que los inhibidores de la ciclooxigenasa o 5-lipoxigenasa.

Por consiguiente, los compuestos, composiciones farmacéuticas y regímenes de la presente invención son útiles en el tratamiento y la prevención de los trastornos tratados por inhibidores de la ciclooxigenasa-2, ciclooxigenasa-1 y lipoxigenasa y también antagonistas de los receptores para PAF, leucotrienos o prostaglandinas. Las enfermedades que pueden tratarse por medio de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación: trastornos pulmonares, incluidas enfermedades tales como el asma, la bronquitis crónica y las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias relacionadas; alergias y reacciones alérgicas tales como rinitis alérgica, dermatitis de contacto, conjuntivitis alérgica y similares; inflamación tal como artritis o enfermedades inflamatorias del intestino, trastornos de la piel tales como psoriasis, eccema atópico, acné, lesiones por UV, quemaduras y dermatitis; trastornos cardiovasculares tales como la aterosclerosis, angina, isquemia de miocardio, hipertensión, agregación plaquetaria, y similares; e insuficiencia renal inducida por agentes inmunológicos o químicos. Los fármacos también pueden ser citoprotectores, al prevenir las lesiones en la mucosa gastrointestinal por agentes nocivos. Los compuestos también serán útiles en el tratamiento del síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, el choque endotóxico y las lesiones inducidas por isquemia, incluidas las lesiones miocárdicas o cerebrales.

El tratamiento, la inhibición, la mitigación o el alivio del asma de la presente invención incluyen los del asma extrínseca (también conocida como asma alérgica o asma atópica), asma Intrínseca (también conocida como asma no alérgica o asma no atópica) o combinaciones de ambas, que se han denominado asma mixta. Los usos para los que experimentan o son propensos a padecer asma extrínseca o alérgica incluyen incidentes producidos por o asociados con muchos alérgenos tales como pólenes, esporas, pastos o hierbas, caspa de mascotas, polvo, ácaros etc. Como los alérgenos y otros irritantes se presentan en diversos puntos a lo largo del año, estos tipos de incidentes también se denominan asma estacional. También se incluyen en el grupo de asmas extrínsecas las asmas bronquiales y la aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Las asmas intrínsecas que pueden tratarse o aliviarse por medio de los presentes compuestos incluyen las producidas por agentes infecciosos tales como el virus del resfriado y la gripe en adultos y el virus sincitial respiratorio (RSV), rinovirus e influenzavirus comunes en niños. También se incluyen las afecciones asmáticas que pueden ser provocadas en algunos asmáticos por el ejercicio y/o el aire frío. Los compuestos son útiles para asmas intrínsecas asociadas con las exposiciones industriales y ocupacionales, tales como humo, ozono, gases nocivos, dióxido de azufre, óxido nitroso, gases nocivos, incluidos isocianatos, de pinturas, plásticos, poliuretanos, barnices, etc., madera, plantas u otros polvos orgánicos, etc. Los compuestos también son útiles para incidentes asmáticos asociados con aditivos alimentarios, conservantes o agentes farmacológicos. Son materiales comunes de estos tipos son los colorantes alimentarios tales como la tartrazina, los conservantes tales como los bisulfitos y metabisulfitos, y los agentes farmacológicos tales como la aspirina y los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE). También se incluyen compuestos útiles para tratar, inhibir o aliviar los tipos de asma conocidos como asma silenciosa o asma con tos variante.

Los compuestos del presente documento son también útiles para el tratamiento y el alivio del asma intrínseca asociada con el reflujo gastroesofágico (GERD), que puede estimular la broncoconstricción. El GERD, junto con las secreciones corporales retenidas, la tos reprimida y la exposición a alérgenos e irritantes en la habitación puede contribuir a afecciones asmáticas, a las que se ha denominado colectivamente asma durante la noche o asma nocturna. En el tratamiento, la inhibición o el alivio del asma asociada con GERD, puede usarse una cantidad farmacéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención como se describe en el presente documento en combinación con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente para el tratamiento del GERD. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, agentes inhibidores de la bomba de protones tales como la marca PROTONIX[®] de comprimidos de pantoprazol sódico de liberación retardada, la marca PRILOSEC[®] de cápsulas de omeprazol de liberación retardada, la marca ACIPHEX[®] de comprimidos de rebepirazol sódico de liberación retardada o la marca PREVACID[®] de cápsulas de lansoprazol de liberación retardada.

Estos compuestos serán especialmente útiles en el tratamiento de trastornos artríticos y/o reumáticos, incluidos, pero sin limitación, la artritis reumatoide, las espondiloartropatías, la artritis gotosa, la osteoartritis, el lupus eritematoso sistémico y la artritis juvenil. Los compuestos de la presente invención serán útiles en el tratamiento de la inflamación posoperatoria, incluida la que se presenta después de una cirugía oftálmica tal como la cirugía de cataratas o la cirugía refractiva.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse como un agente antipirético. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar el dolor, particularmente el dolor asociado con la inflamación. Los usos específicos incluyen, pero sin limitación, los que sirven para tratar el dolor mediado centralmente, el dolor mediado periféricamente, el dolor musculoesquelético, el dolor lumbosacro, el dolor relacionado con lesiones

estructurales o de tejidos blandos, el dolor relacionado con una enfermedad progresiva tales como los trastornos oncológicos y degenerativos, el dolor neuropático que puede incluir tanto dolor agudo, tal como lesión aguda o traumatismo, pre- y posquirúrgico, dolor de migraña, dolor dental, etc., como dolores crónicos tales como afecciones de dolor neuropático de neuropatía periférica diabética, neuralgia y fibromialgia posherpética y afecciones inflamatorias tales como osteoartritis o artritis reumatoide, secuelas de lesiones agudas o traumatismos y dolor relacionado con el cáncer.

La presente invención proporciona además un compuesto para uso en la mitigación, la inhibición, el alivio o el tratamiento de trastornos artríticos y reumáticos en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita del mismo, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor químico de enzimas fosfolipasas, particularmente de las enzimas fosfolipasas A2, tal como se definen en el presente documento, y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente antirreumático.

Las combinaciones para el tratamiento de trastornos artríticos y reumáticos pueden incluir agentes antirreumáticos disponibles en el mercado tales como, pero sin limitación, naproxeno, que está disponible en el mercado en forma de comprimidos de liberación retardada ECNAPROSYN[®], comprimidos de NAPROSYN[®], ANAPROX[®] y ANAPROX[®] DS y suspensión NAPROSYN[®] de Roche Labs, marca CELEBREX[®] de comprimidos de celecoxib, marca VIOXX[®] de rofecoxib, marca CELESTONE[®] de betametasona, marca CUPRAMINE[®] de cápsulas de penicilamina, marca DEPEN[®] de comprimidos de penicilamina valorable, marca DEPO-MEDROL de suspensión inyectable de acetato de metilprednisolona, comprimidos ARAVA[®] de leflunomida, marca AZULFIDIINE EN-tabs[®] de comprimidos de sulfasalazinas de liberación retardada, marca FELDENE[®] de cápsulas de piroxicam, comprimidos CATAFLAM[®] de diclofenaco potásico, comprimidos VOLTAREN[®] de liberación retardada de diclofenaco sódico, comprimidos VOLTAREN[®]-XR de liberación prolongada de diclofenaco sódico, productos ENBREL[®] de etanercept y otros agentes antirreumáticos disponibles en el mercado.

También son útiles la marca GENGRAF[®] de cápsulas de ciclosporina, la marca **RAPAMUNE**[®] de productos de sirolimus, la marca NEORAL[®] de cápsulas o solución oral de ciclosporina, la marca IMURAN[®] de comprimidos o inyección de IV de azatioprina, la marca INDOCIN[®] de cápsulas, suspensión oral y supositorios de indometacina, solución oral de PEDIAPED[®] de fosfato sódico de prednisolona, la marca PLAQUENIL[®] de sulfato de hidroxycloquinina, la marca PRELONE[®] de jarabe de prednisolona, REMICADE[®] infliximab recombinante para inyección IV y **SOLU-MEDROL**[®], succinato sódico de metilprednisolona para inyección.

También son útiles en las combinaciones de la presente invención los compuestos de oro y productos útiles en el tratamiento de la artritis y afecciones reumáticas tales como auranofina o inyección de tiomolato sódico de oro MYOCHRISYINE[®].

Cada uno de estos productos puede administrarse según las dosificaciones farmacéuticamente eficaces y los regímenes conocidos en la técnica, tales como los descritos para los productos en el Physicians's Desk Reference, 55.^a Edición, 2001, publicado por Medical Economics Co., Inc., Montvale, N.J.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse con agentes analgésicos y antiinflamatorios tales como AINE y aspirina y otros salicilatos. Los ejemplos de agentes útiles incluyen ibuprofeno (MOTRIN[®], ADVIL[®]), naproxeno (NAPROSYN[®]), sulindac (CLINORIL[®]), diclofenaco (VOLTAREN[®]), piroxicam (FELDENE[®]), ketoprofeno (ORUDIS[®]), diflunisal (DOLOBID[®]), nabumetona (RELAFEN[®]), etodolac (LODINE[®]), oxaprozina (DAYPRO[®]), indometacina (INDOCIN[®]), meloxicam (MOBICOX[®]), valdecoxib y etoricoxib. La aspirina es antiinflamatoria cuando se administra en altas dosis, en los demás casos solo es un agente para disminuir el dolor tal como acetaminofeno (TYLENOL[®]).

Los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) adecuados para su uso según la presente invención incluyen, pero sin limitación, 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)-pirazolo[1,5-b]piridazina, CDC-501, celecoxib, COX-189, 4-(2-oxo-3-fenil-2,3-dihidrooxazol-4-il)benzenosulfonamida, CS-179, CS-502, D-1367, darbufelona, DFP, DRF4367, flosulida, JTE-522 (4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxazolil)-2-fluorobenzenosulfonamida), L745337, L-768277, L-776967, L-783003, L-791456, L-804600, meloxicam, MK663 (etoricoxib), nimesulida, NS-398, parecoxib, 1-metilsulfonil-4-(1,1-dimetil-4-(4-fluorofenil)ciclopenta-2,4-dien-3-il)benzeno, 4-(1,5-dihidro-6-fluoro-7-metoxi-3-(trifluorometil)-(2)-benzotiopirano(4,3-c)pirazol-1-il)benzenosulfonamida, 4,4-dimetil-2-fenil-3-(4-metilsulfonil)fenilciclobutenona, 4-amino-N-(4-(2-fluoro-5-trifluorometil)-tiazol-2-il)-benzenosulfonamida, 1-(7-terc-butyl-2,3-dihidro-3,3-dimetil-5-benzofuranil)-4-ciclopropil butan-1-ona, Pharmaprojects N° 6089 (Kotobuki Pharmaceutical), RS-1 13472, RWJ-63556, S-2474, S-33516, SC-299, SC-5755, valdecoxib, UR-8877, UR8813, UR-8880. Otros inhibidores de COX-2 adecuados para su uso según la invención incluyen parecoxib, MK663, 4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxazolil)-2-fluorobenzenosulfonamida (JTE-522), nimesulida, flosulida, DFP y 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridazina y sus sales, ésteres o solvatos fisiológicamente aceptables.

Tales composiciones también son útiles en el tratamiento de calambres menstruales, parto prematuro, tendinitis, bursitis, neuritis alérgica, infección por citomegalovirus, apoptosis, incluida la apoptosis inducida por VIH, lumbago, y enfermedad hepática incluida la hepatitis.

Los compuestos también son útiles en el tratamiento de afecciones gastrointestinales tales como la enfermedad inflamatoria del intestino, la enfermedad de Crohn, la gastritis, el síndrome del intestino irritable y la colitis ulcerosa y para la prevención del tratamiento del cáncer, tal como el cáncer colorrectal. Los compuestos y composiciones de la presente invención también son útiles para la prevención o el tratamiento de tumores benignos y malignos/neoplasia incluyendo los cánceres, como el cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de huesos, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial) tal como el carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal, incluyendo el cáncer de labio, cáncer de boca, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado y cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de piel, tal como el cáncer de células escamosas y de células basales, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, y otros cánceres conocidos que afectan a las células epiteliales de todo el cuerpo. Las neoplasias para las que se contempla que las composiciones de la invención son particularmente útiles son el cáncer gastrointestinal, esófago de Barrett, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de piel, tales como el cáncer de células escamosas y de células basales. Los compuestos y procedimientos de la presente invención también pueden usarse para tratar la fibrosis que se produce con la terapia de radiación. Tales composiciones pueden utilizarse para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos, incluidos los que tienen poliposis adenomatosa familiar (FAP). Además, tales composiciones pueden usarse para prevenir la formación de pólipos en pacientes con riesgo de FAP. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de cánceres debido a sus efectos anti-angiogénicos.

Otros usos incluyen tratamiento de la inflamación en enfermedades tales como enfermedades vasculares, migrañas, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, fiebre reumática, diabetes tipo I, enfermedad de unión neuromuscular incluida la miastenia gravis, enfermedad de materia blanca incluida la esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, hinchazón que se produce después de una lesión incluido el edema cerebral, isquemia de miocardio y similares. También se incluyen tratamientos de enfermedades oftálmicas, tales como retinitis, conjuntivitis, retinopatías, uveítis, fotofobia ocular y lesiones agudas en el tejido ocular. Los tratamientos del presente documento son útiles para la inflamación pulmonar y del tracto respiratorio superior, tales como la asociada con infecciones virales y fibrosis quística, y en reabsorción ósea tal como la que acompaña a la osteoporosis. Los presentes compuestos y composiciones son útiles para el tratamiento de determinados trastornos del sistema nervioso central, tales como las demencias corticales, incluidas la enfermedad de Alzheimer, la neurodegeneración y la lesión en el sistema nervioso central debida a ictus, isquemia y traumatismo. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

El tratamiento del dolor comprende administrar a un mamífero con dicho dolor una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente eficaces adicionales para el tratamiento del dolor o la inflamación o la afección médica subyacente relacionada. Los ejemplos de agentes farmacéuticos que pueden combinarse con los presentes compuestos son analgésicos, agentes antiangiogénicos y agentes antineoplásicos. Estos compuestos también pueden combinarse con compuestos antiepilépticos que tienen propiedades de alivio del dolor, tales como gabapentina y pregabalina.

Uno de tales usos de la presente invención comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) no tóxico y/o un agente que bloquee al menos una consecuencia intracelular importante de la activación del receptor NMDA. Los ejemplos de antagonistas del receptor NMDA incluyen dextrometorfano, dextrorfano, amantadina y memantina o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El tratamiento de la inflamación y los trastornos inflamatorios comprende la coadministración a un mamífero que lo necesita de un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida con un compuesto de la presente invención. La administración de esta combinación es útil para la administración profiláctica o terapéutica en un mamífero que experimenta o es propenso a tener un nivel anormalmente bajo de actividad de la óxido nítrico sintasa (NOS), particularmente los propensos a padecer hipertensión o un riesgo elevado de hipertensión pulmonar, ictus isquémico, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal progresiva, trombosis, lesión de reperfusión o un trastorno degenerativo del sistema nervioso tal como enfermedad de Alzheimer, o los expuestos de forma crónica a condiciones de hipoxia.

Los usos de la presente invención también el tratamiento o la prevención de un trastorno neoplásico en un mamífero, incluido un ser humano, que necesita tal tratamiento o prevención. El uso comprende tratar al mamífero con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor de MMP. Estos dos componentes pueden además combinarse opcionalmente con uno o más agentes seleccionados de un agente antiangiogénico, un agente antineoplásico, un agente coadyuvante, un agente inmunoterapéutico, un agente analgésico y/o un agente de radioterapia. Una de tales terapias de múltiples componentes comprende administrar al mamífero que necesita la misma un compuesto de la presente invención, un inhibidor de la metaloproteinasas de matriz y un agente antineoplásico

Los compuestos y las combinaciones de la presente invención pueden usarse para el tratamiento o la prevención de trastornos neoplásicos incluidos el melanoma lentiginoso acral, la queratosis actínica, el adenocarcinoma, el carcinoma adenoide quístico, los adenomas, el adenosarcoma, el carcinoma adenoescamoso, los tumores astrocíticos, el carcinoma de glándula de Bartolino, el carcinoma de células basales, los carcinomas de glándulas bronquiales, capilar, carcinoides, carcinoma, carcinosarcoma, cavernoso, colangiocarcinoma, condrosarcoma, el papiloma/carcinoma del plexo coroideo, el carcinoma de células claras, el adenoma quístico, el tumor del seno endodérmico, la hiperplasia endometrial, el sarcoma del estroma endometrial, el adenocarcinoma endometriode, ependimario, epiteloide, el sarcoma de Ewing, la hiperplasia fibrolamelar, nodular focal, el gastrinoma, los tumores de células germinales, el glioblastoma, glucagonoma, hemangioblastomas, hemangioendotelioma, hemangiomas, adenoma hepático, la adenomatosis hepática, el carcinoma hepatocelular, el insulinooma, la neoplasia intraepitelial, neoplasia interepitelial de células escamosas, el carcinoma invasivo de células escamosas, el carcinoma de células grandes, el leiomiomasarcoma, melanomas, lentigo maligno, melanoma maligno, los tumores mesoteliales malignos, el meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma meníngeo, carcinoma mesotelial metastásico, carcinoma mucoepidermoide, neuroblastoma, adenocarcinoma neuroepitelial, melanoma nodular, el carcinoma de células en avena, oligodendroglioma, osteosarcoma, carcinoma productor de polipéptido pancreático, adenocarcinoma seroso papilar, de célula pineal, los tumores de la pituitaria, el plasmacitoma, pseudosarcoma, el blastoma pulmonar, el carcinoma de células renales, el retinoblastoma, el rhabdomyosarcoma, el sarcoma, el carcinoma seroso, el carcinoma de células pequeñas, los carcinomas de tejidos blandos, el tumor secretor de somatostatina, el carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, melanoma submesotelial, de extensión superficial, carcinoma indiferenciado, el melanoma uveal, el carcinoma verrugoso, el vipoma, el carcinoma bien diferenciado y el tumor de Wilm.

Los agentes antineoplásicos útiles en las terapias de combinación del presente documento incluyen anastrozol, carbonato de calcio, capecitabina, carboplatino, cisplatino, Cell Pathways CP-461, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fluorouracilo, fluoximestrina, gemcitabina, goserelina, irinotecan, ketoconazol, letrozol, leucovorina, levamisol, megestrol, mitoxantrona, paclitaxel, raloxifeno, ácido retinoico, tamoxifeno, tiotepa, topotecan, toremifeno, vinorelbina, vinblastina, vincristina, selenio (seleniometionina), ácido ursodesoxicólico, sulindac sulfona, exemestano y eflomitina (DFMO), 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol (también conocido como TSE-424) y 2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-1H-indol-5-ol (también conocido como ERA-923).

La presente invención también incluye usos de los compuestos del presente documento en combinación con un inhibidor proteico de interleucina-1, tal como el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias en un mamífero. Las enfermedades inflamatorias mediadas por interleucina-1 (IL-1) agudas y crónicas de interés incluyen, pero sin limitación, la pancreatitis aguda, ALS, la enfermedad de Alzheimer, la caquexia/anorexia, el asma, la aterosclerosis, el síndrome de fatiga crónica, la fiebre, la diabetes (por ejemplo, diabetes dependiente de insulina), la glomerulonefritis, el rechazo de injerto contra huésped, el choque hemorrágico, la hiperalgesia, la enfermedad inflamatoria del intestino, las afecciones inflamatorias de una articulación, incluidas la osteoartritis, artritis psoriásica y artritis reumatoide, las lesiones isquémicas, incluida la isquemia cerebral (por ejemplo, lesión cerebral como resultado de traumatismo, epilepsia, hemorragia o ictus, cada una de las cuales puede dar lugar a neurodegeneración), las enfermedades pulmonares (por ejemplo, ARDS), el mieloma múltiple, la esclerosis múltiple, las leucemias mielógenas (por ejemplo, AML y CML) y otras leucemias, las miopatías (por ejemplo, metabolismo de proteínas musculares, en sepsis), la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson, el dolor, el parto prematuro, la psoriasis, la lesión de reperfusión, el choque séptico, los efectos secundarios de la radioterapia, la enfermedad articular mandibular temporal, las metástasis tumorales o una afección inflamatoria debida a una torcedura, esguince, lesión del cartílago, traumatismo, cirugía ortopédica, infección u otros procesos de enfermedad.

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en una mujer que lo necesite para prevenir o reducir sustancialmente los cambios en el sistema reproductor femenino asociados con el inicio o la continuación del parto. También se proporciona un compuesto para su uso en la prevención o reducción de la contractilidad uterina que se produce durante el embarazo que está asociada con menorragia. Estos usos pueden incluir opcionalmente la coadministración de un compuesto de la presente invención con un progestágeno, una progestina o un agente prostestacional.

Cada uno de los usos de la presente invención comprende la administración a un mamífero que necesita tal tratamiento de una cantidad farmacéuticamente o terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En los casos de las terapias combinadas descritas en el presente documento, se entenderá que la administración incluye, además, una cantidad farmacéuticamente o terapéuticamente eficaz del segundo agente farmacéutico en cuestión. Los segundos o más agentes farmacológicos descritos en el presente documento pueden administrarse en las dosis y los regímenes conocidos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en tratamientos veterinarios comparables, particularmente para el tratamiento veterinario, la inhibición o el alivio de la inflamación y el dolor. Estos usos se considerarán de un interés particular para mamíferos de compañía, tales como perros y gatos, y para su uso en mamíferos de granja, tales como vacas, caballos, mulas, burros, cabras, cerdos, ovejas, etc. Estos procedimientos pueden usarse para tratar los tipos de inflamación y dolor experimentados en medicina veterinaria incluidos, pero sin limitación, el dolor y la inflamación asociados con artritis, imperfecciones de las articulaciones, defectos de las articulaciones relacionados con el desarrollo tales como la displasia de cadera, la tendinitis, la inflamación de

ligamentos suspensores, la laminitis, curb y bursitis, o dolor o inflamación asociados con una cirugía, un accidente, traumatismo o enfermedad, tal como la enfermedad de Lyme. Los presentes compuestos también pueden usarse en el tratamiento de la inflamación en las vías aéreas, tales como en estados de asma, laringitis, traqueítis, bronquitis, rinitis y faringitis.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en tratamientos veterinarios comparables, particularmente para el tratamiento veterinario, la inhibición o el alivio de la inflamación y el dolor asociados con afecciones asmáticas. Estos usos se considerarán de un interés particular para mamíferos de compañía, tales como perros y gatos, en particular con el asma felina. Los presentes compuestos también pueden usarse en el tratamiento de la inflamación de las vías aéreas, tales como en estados de asma, laringitis, traqueítis, bronquitis, rinitis y
10 faringitis

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento del asma y estados asmáticos en combinación con otros tratamientos para el asma, tales como el asma felina, incluidos los esteroides orales o inyectables, ciproheptadina, ciclosporina A o anticuerpos anti-interleucina-5.

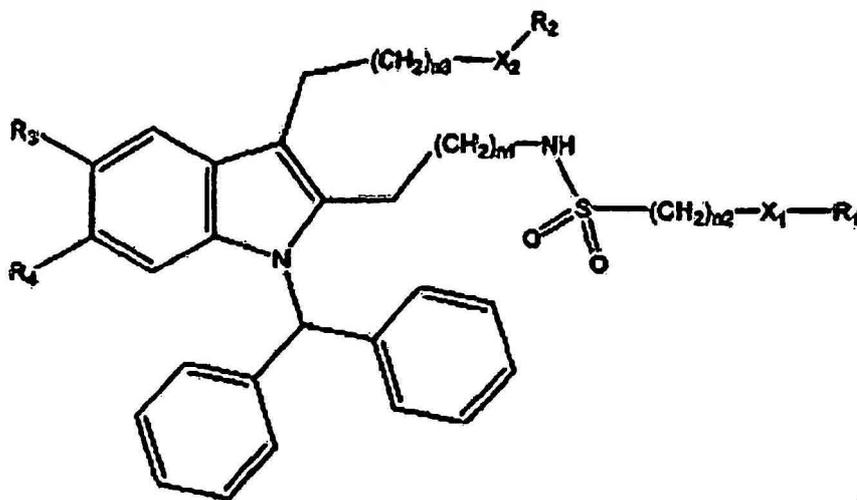
15 Cada uno de estos tratamientos veterinarios comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de la presente invención pueden usarse para procedimientos humanos o veterinarios junto con otros medicamentos o suplementos de la dieta conocidos en la técnica para el tratamiento, la inhibición o el alivio de la inflamación o el dolor. Estos pueden incluir aspirina (incluidas aspirina tamponada, aspirina con Maalox y aspirina con revestimiento entérico), inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, ácidos carboxílicos
20 no acetilados tales como salicilato de magnesio, salicilamida o salicilato sódico, ácidos acéticos tales como diclofenaco o etodolaco, ácidos propiónicos tales como ibuprofeno, naproxeno (disponible en las marcas NAPROSYNO[®] y EQUIPROXEN[®]), ketoprofeno, RIMADYL[®] (carprofeno), flunixin meglumina, ácidos fenámicos tales como ácido tolfenámico, ácido mefenámico, ácido meclofenámico (ARQUEL[®]) o ácido niflúmico, ácidos
25 enólicos tales como oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam o dipirona, o compuestos no ácidos tales como nabumetona. También se usan en aplicaciones veterinarias dimetilsulfóxido (DMSO), orgoteína (tal como la marca PALOSEIN[®] de orgoteína), glucosaminoglicanos polisulfatados o PS-GAG (tales como la marca ADEQUAN[®] de glucosaminoglucano polisulfatado) ácido hialurónico y sus análogos naturales y sintéticos, ketorolac trimetamina (tal como la marca TORADOL[®]), FELDENE[®] (piroxicam) o METACAM[®] (meloxicam).

30 Los suplementos dietéticos usados en aplicaciones humanas o veterinarias incluyen glucosaminas, sulfato de condroitina, metilsulfonilmetano (MSM) y ácidos grasos omega 3 y otros aceites de peces de agua fría. Los compuestos de la presente invención también pueden usarse junto con terapia física humana o veterinaria, masajes, tratamientos y regímenes quiroprácticos y de acupuntura. Cada uno de estos medicamentos y suplementos dietéticos pueden administrarse al mamífero en cuestión usando regímenes y dosificaciones eficaces conocidos en la técnica.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



n_1 es 1;

5 n_2 es un número entero de 0 a 4;

n_3 es un número entero de 0 a 3;

n_4 es un número entero de 0 a 2;

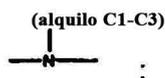
X_1 está seleccionado de un enlace químico o -S-;

10 R_1 está seleccionado de grupos alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, piridinilo, tienilo, morfolinilo, pirazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, benzo [1,2,5] oxadiazol, 2-oxa-5-azabicyclo [2.2.1] heptano, cada uno opcionalmente sustituido por de 1 a 3, de preferencia 1 a 2, sustituyentes seleccionados independientemente de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, OCF₃, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -NC(O)-(alquilo C₁-C₆), -NO₂, -SO₂(alquilo C₁-C₃), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₃), -SO₂N(alquilo C₁-C₃)₂, -COOH, -CH₂-COOH, -CH₂N(alquilo C₁-C₆), -CH₂-N(alquilo C₁-C₆)₂, -CH₂-NH₂, piridina, 2-metil-tiazol, morfolino, 1-cloro-2-metil-propilo, -tioalquilo C₁-C₆, fenilo (opcionalmente sustituido además con halógenos), benciloxi, (alquilo C₁-C₃)C(O)CH₃, (alquilo C₁-C₃)OCH₃, C(O)NH₂; o

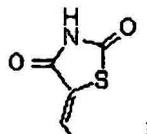
15 7-metoxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo o 7-cloro-2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo cuando X_1 es un enlace, n_2 es O, n_3 es 1, X_2 es -O- o CH₂, R_2 es 4-COOH-fenilo, n_1 es 1 y R_3 es Cl; o

20 piperazinilo sustituido con 4-acetilo, 3,5-dimetilo, 3,5-dimetil-5-acetilo o 2-metil-3-oxo cuando X_1 es un enlace, n_2 es O, n_3 es 1, X_2 es -O-, R_2 es 4-COOH-fenilo, n_1 es 1 y R_3 es Cl;

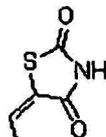
X_2 está seleccionado de -O-, -CH₂-, -SO₂-, -NH-, o



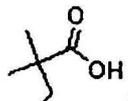
25 R_2 es fenilo, que está sustituido por un grupo de la fórmula -(CH₂)_{n4}-CO₂H o una mímica o un mimético de ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en



o



en la posición 4 del anillo fenilo cuando X_2 es -O-, n_3 es 1, $-(CH_2)_{n_2}-X_1-R_1$ da lugar a 2-metil-bencenilo, n_1 es 1 y R_3 es Cl; o



5

en la posición 4 del anillo fenilo cuando X_2 es $-SO_2-$, n_3 es 1, $-(CH_2)_{n_2}-X_1-R_1$ da lugar a 3,4-diclorobencilo, n_1 es 1 y R_3 es Cl; o



10

en la posición 4 del anillo fenilo cuando X_2 es -O-, n_3 es 1, $-(CH_2)_{n_2}-X_1-R_1$ da lugar a butilo, n_1 es 1 y R_3 es Cl en la posición 5 del indol o cuando X_2 es -O-, n_3 es 1, $-(CH_2)_{n_2}-X_1-R_1$ da como resultado 2,2,2-trifluoroetilo, n_1 es 1 y R_3 es Cl;

R_3 está seleccionado de H, halógeno o $-NO_2$;

R_4 es H;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

2. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en el que n_3 es 1.

3. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que X_2 está seleccionado de -NH-, -O- o -CHR.

4. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_2 es fenilo que está sustituido por un grupo de la fórmula $-(CH_2)_{n_4}-CO_2H$.

20

5. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 4, en el que R_2 es fenilo que está sustituido en la posición 4 por un grupo de la fórmula $-(CH_2)_{n_4}-CO_2H$ en la que n_4 es 0.

6. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 5, en el que n_2 es 0, 1 o 2.

7. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 5 o reivindicación 6, en el que n_1 y n_2 son ambos 1.

25

8. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que X_1 es un enlace químico.

9. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que R_1 es fenilo, opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de H, halógeno, -CN, $-CF_3$, -OH, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-NO_2$, $-SO_2$ (alquilo C_1-C_3), $-CH_2-NH_2$, -tioalquilo C_1-C_6 , fenilo (opcionalmente sustituido además con halógenos), benciloxi, $-(alquilo C_1-C_3)C(O)CH_3$, $-(alquilo C_1-C_3)OCH_3$, $C(O)NH_2$.

30

10. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que R_1 está seleccionado de alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 fluorado, cicloalquilo C_3-C_6 .

11. Un compuesto según la reivindicación 1, que está seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 4-[[2-(1-benzhidril-2-{2-[(bencilulfonil)amino]etil}-5-cloro-1H-indol-3-il)etil]amino]benzoico;

ácido 4-[[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]etil]amino]benzoico;

- ácido 4-{{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(2-metoxifenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}amino}benzoico;
- ácido 4-{{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(2-clorofenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}amino}benzoico;
- ácido 4-{{2-[1-benzhidril-2-[2-{{(bencilsulfonil)amino}etil}]-5-cloro-1H-indol-3-il]etil}(metil)amino}benzoico;
- 5 ácido 4-{{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(3,4-diclorobencil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}(metil)amino}benzoico;
- ácido 4-{{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(2-cloro-6-metilfenil)-sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}(metil)amino}benzoico;
- ácido 4-{{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(2-clorofenil)-sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}(metil)amino}benzoico;
- ácido 4-{{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(2-metoxifenil)-sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etil}(metil)amino}benzoico;
- 10 ácido 4-{{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(2,4-diclorofenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(2,6-diclorofenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(2,4,6-triclorofenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(2-cianofenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{{3-[2-[2-{{(2-(aminometil)fenil)sulfonil}amino}etil}]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- 15 ácido 4-{{3-[1-benzhidril-2-[2-{{(1,1'-bifenil-2-ilsulfonil)amino}etil}]-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{{3-[1-benzhidril-2-[2-{{(2-bromofenil)sulfonil}amino}etil}]-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(2,4-diclorofenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-{{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(2,6-diclorofenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-{{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(2,4,6-triclorofenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- 20 ácido 4-{{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(2-cianofenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-{{2-[2-[2-{{(2-(aminometil)fenil)sulfonil}amino}etil}]-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-{{2-[1-benzhidril-2-[2-{{(1,1'-bifenil-2-ilsulfonil)amino}etil}]-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-{{2-[1-benzhidril-2-[2-{{(2-bromofenil)sulfonil}amino}etil}]-5-cloro-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-{{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- 25 ácido 4-{{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(2-metoxi-4-metilfenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(4-cloro-2,5-difluorofenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-{{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(4-cloro-2,5-difluorofenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-{{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(2-metoxi-4-metilfenil)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- 30 ácido 4-{{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(7-cloro-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(7-metoxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- 35 ácido 4-{{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(7-cloro-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-{{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{{(7-metoxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)sulfonil}amino}etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-{{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-{{(5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)tien-2-il)sulfonil}amino}etil}]-1H-indol-3-il]propil}benzoico;

- ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)tien-2-il]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
- ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-((tien-3-ilsulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico;
- ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[6-morfolin-4-ilpiridin-3-il]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico;
- 5 ácido 4-[3-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-((tien-3-ilsulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)propil]benzoico;
- ácido 4-[3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[6-morfolin-4-ilpiridin-3-il]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il)propil]benzoico;
- ácido 4-(2-(1-benzhidril-2-[2-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilamino)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il)-etoxi)benzoico;
- ácido 4-(3-(1-benzhidril-2-[2-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilamino)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il)-propil)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-benzhidril-2-[2-(2-benciloxi-bencenosulfonilamino)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il)-etoxi)benzoico;
- 10 ácido 4-(2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-isopropoxi-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)-etoxi)benzoico;
- ácido 4-(3-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-isopropoxi-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)-propil)benzoico;
- ácido 4-(3-(1-benzhidril-2-[2-(2-benciloxi-bencenosulfonilamino)-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il)-propil)benzoico;
- ácido 4-(3-(1-benzhidril-2-[2-(2-hidroxil-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)-propil)benzoico;
- ácido 4-(3-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-hidroxil-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)-propil)benzoico;
- 15 ácido 4-(2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-cloro-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)-etoxi)-2-fluoro-benzoico;
- ácido 4-(2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2-cloro-6-metil-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)-etoxi)-2-fluoro-benzoico;
- N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-3-[2-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi]etil]-1H-indol-2-il)etil]-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida;
- 20 N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-3-[2-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil]-1H-indol-2-il)-etil]-2-clorobencenosulfonamida;
- N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-3-[2-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi]etil]-1H-indol-2-il)etil]butano-1-sulfonamida;
- N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-3-[2-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi]etil]-1H-indol-2-il)etil]-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida;
- ácido 4-(2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,4,6-trifluoro-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)-etoxi)-benzoico;
- ácido 4-(2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(4-metoxi-2-nitro-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)-etoxi)-benzoico;
- 25 ácido 4-(2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3-trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)-etoxi)-benzoico;
- ácido 4-(3-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,4,6-trifluoro-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)-propil)-benzoico;
- ácido 4-(3-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(4-metoxi-2-nitro-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)-propil)-benzoico; y
- ácido 4-(3-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(3-trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il)-propil)-benzoico;
- 30 ácido 4-[3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il)propil]benzoico;
- ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il]sulfonil}amino)etil)-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico;
- ácido 4-[3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il)propil]benzoico;
- 35 ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il]sulfonil}amino)etil)-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico;
- ácido 4-[3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[2,3-diclorofenil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il)propil]benzoico;
- ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[2,3-diclorofenil]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico;
- ácido 4-[3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il)propil]benzoico;
- 40 ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico;

- ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((3,4-diclorofenil)tio)metil]sulfonil)amino]etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico;
- 5 ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((3-cloro-4-fluorofenil)tio)metil]sulfonil)amino]etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico;
- ácido 4-[2-(2-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il)-etoxi]benzoico;
- ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil]-1H-indol-3-il)-etoxi]benzoico;
- 10 ácido 4-[2-(2-[2-(4-acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il)-etoxi]benzoico;
- ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi}benzoico;
- ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2-(3-metilpiperidin-1-il)etil]sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi}benzoico;
- ácido 4-[2-(1-benzhidril-2-[2-[2-(2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-etanosulfonilamino]-etil]-5-cloro-1H-indol-3-il)-etoxi]benzoico;
- 15 ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etil]sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico;
- ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2-(2-etilpiperidin-1-il)etil]sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi}benzoico;
- ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]etil]sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico;
- 20 ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)etil]sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi}benzoico;
- ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2-(2-isopropilpirrolidin-1-il)etil]sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi}benzoico;
- ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2-(2-metil-3-oxopiperazin-1-il)etil]sulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi}benzoico;
- 25 ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((2-clorofenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((2-clorofenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-(((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((2-clorofenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etil]sulfonil)benzoico;
- ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- 30 ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 3-[4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((2-clorofenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etil]sulfonil)fenil]propanoico;
- ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((3-cloro-4-metilfenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((3-cloro-4-metilfenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((3-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- 35 ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((3-cloro-5-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((2-nitrofenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-(((2-nitrofenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-((mesitilsulfonil)amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico;
- 40 ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(2,4,6-trimetil-bencenosulfonilamino)-etil]-1H-indol-3-il}-propil)-benzoico;
- ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il}propil)benzoico;

- ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-((2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
- ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2,6-dimetilfenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2,6-dimetilfenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- 5 ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2,6-dietilfenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2,6-dietilfenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2,6-dimetoxifenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2,6-dimetoxifenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2,6-dimetilbencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- 10 ácido 4-{3-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(ciclopropilsulfonil]amino)-etil]-1H-indol-3-il)propil}benzoico;
- ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-feniletil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-feniletil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2,4-diclorofenil)sulfanil]metil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico;
- 15 ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((2,4-difluorofenil)tio]metil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico;
- ácido 4-[2-(1-benzhidril-5-cloro-2-[2-(((3,4-diclorofenil)sulfonil]metil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il)etoxi]benzoico;
- ácido 4-[2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-hidroxifenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico;
- 20 N-[2-[1-benzhidril-5-cloro-3-(2-[4-[(Z)-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden)metil]fenoxi)etil]-1H-indol-2-il]etil]-1-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida;
- N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-3-[2-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-iliden)metil]-fenoxi)-etil]-1H-indol-2-il)-etil]-2-metilbencenosulfonamida;
- ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}benzoico;
- 25 ácido 4-{3-[1-benzhidril-2-(2-((2-clorofenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzoico;
- ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-clorobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-fluorobenzoico;
- ácido 3-[4-((2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etil)sulfonil]fenil]-2,2-dimetilpropanoico;
- 30 ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-metoxibenzoico;
- ácido 4-{2-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((3,4-diclorobencil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]etoxi}-2-isopropoxibenzoico;
- ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-((4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-((2-(metilsulfonil)fenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- 35 ácido 4-{3-(1-benzhidril-2-[2-((1,1'-bifenil-3-ilsulfonil]amino)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il)propil}benzoico;
- ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-[2-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-fluorofenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- ácido 4-{3-[5-cloro-2-(2-((2,6-difluorofenil)sulfonil]amino)etil)-1-(difenilmetil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;
- 40 ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-((2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico;

- ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzoico;
 ácido 4-(3-{5-cloro-1-(difenilmetil)-2-[2-({[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzoico;
 ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[2-metilfenil]sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il}propil)benzoico;
 ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[2-metoxifenil]sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il}propil)benzoico;
 5 ácido 4-(3-{1-benzhidril-2-(2-({[2-tert-butilfenil]sulfonil]amino)etil)-5-cloro-1H-indol-3-il}propil)benzoico;
 ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(metiltio)fenil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzoico;
 ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[3-cloro-2-metilfenil]sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il}propil)benzoico; y
 ácido 4-(3-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(2-cloro-1-metiletil)fenil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}propil)benzoico;
 ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 10 ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-({[1,1'-bifenil-3-ilsulfonil]amino)etil]-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[2-fluorofenil]sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 15 ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[2,6-difluorofenil]sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[2-cloro-6-metilfenil]sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 ácido 4-(2-{5-cloro-1-(difenilmetil)-2-[2-({[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 20 ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[2-metilfenil]sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[2-metoxifenil]sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-(2-({[2-tert-butilfenil]sulfonil]amino)etil)-5-cloro-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico; y
 ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(metiltio)fenil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[3-cloro-2-metilfenil]sulfonil]amino)etil)-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 25 ácido 4-(2-{1-benzhidril-2-[2-({[bencilsulfonil]amino)etil]-5-nitro-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 ácido 4-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-[2-({[2-(2-cloro-1-metiletil)fenil]sulfonil]amino)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 ácido 3-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[fenilmetilsulfonamido)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 ácido 3-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[3,4-diclorofenil]metilsulfonamido)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico;
 30 ácido 2-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[fenilmetilsulfonamido)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico; y
 ácido 2-(2-{1-benzhidril-5-cloro-2-(2-({[3,4-diclorofenil]metilsulfonamido)etil]-1H-indol-3-il}etoxi)benzoico.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 **13.** La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que además comprende al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste en diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizadores y solubilizantes.

14. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición según la reivindicación 12 o reivindicación 13 en la preparación de un

medicamento para el tratamiento de la inflamación, el dolor, el asma o trastornos artríticos y/o reumáticos en un mamífero.

15. Uso según la reivindicación 14, en el que el trastorno es la artritis reumatoide, la osteoartritis o la artritis juvenil.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición farmacéutica según la reivindicación 12 o reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de la inflamación, el dolor, el asma o trastornos artríticos y/o reumáticos en un mamífero.

17. El compuesto o la composición farmacéutica según la reivindicación 16, en el que el trastorno es el asma.