



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 322 620**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/42 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06794466 .0**

(96) Fecha de presentación : **29.05.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1885695**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **13.02.2008**

(54) Título: **Compuestos de indolina.**

(30) Prioridad: **30.05.2005 FR 05 05432**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.06.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.06.2009

(73) Titular/es: **LABORATOIRES FOURNIER S.A.**
28, boulevard Clémenceau
21000 Dijon, FR

(72) Inventor/es: **Lebreton, Luc;**
Dumas, Christine;
Massardier, Christine y
Bondoux, Michel

(74) Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro María**

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

Compuestos de indolina.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos capaces de modular la actividad de los receptores nucleares LXR, a su procedimiento de fabricación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

10 Los receptores X del hígado (LXR) son factores de transcripción que pertenecen a la superfamilia de los receptores nucleares, que también incluye los receptores del ácido retinoico (RXR), los receptores X farnesoides (FXR) y los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR). Con la unión a los RXR, los LXR forman un heterodímero que se fija de manera específica a los elementos de respuesta del ADN (LXRE), para conducir a la transactivación de los genes diana (*Genes Dev.* 1995; 9: 1033-45).

15 Estos receptores están implicados en muchas rutas metabólicas y participan particularmente en la homeostasis de colesterol, ácidos biliares, triglicéridos y glucosa.

La modulación de la actividad de estos receptores nucleares influye en el avance de los trastornos metabólicos tales como la diabetes del tipo II, dislipidemias y el desarrollo de la aterosclerosis.

20 El heterodímero de LXR/RXR puede activarse mediante los ligandos de LXR y/o de RXR. La transactivación de los genes diana requiere el reclutamiento de coactivadores tales como Grip-1 (*Nature* 1996; 383: 728-31).

25 Los dos tipos de receptores LXR identificados hasta ahora, a saber LXR α y LXR β , tienen un alto grado de similitud en su secuencia de aminoácidos, pero difieren en su distribución en el tejido. El LXR α se expresa en gran medida en el hígado y en un menor grado en los riñones, el intestino, el tejido adiposo y el bazo. El LXR β se distribuye de manera ubicua (*Gene* 2000; 243: 93-103; *N.Y. Acad. Sci.* 1995; 761: 38-49).

30 Aunque los receptores LXR no son activados directamente por el colesterol, son activados por los derivados monooxidados del colesterol (oxiesteroles), más particularmente por el 22(R)-hidroxicolesterol, 24(S)-hidroxicolesterol y 24(S),25-epoxicolesterol. Estos oxiesteroles son considerados los ligandos fisiológicos de los LXR (*Nature* 1996; 383: 728-31; *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 3137-40). También, se ha mostrado que el oxiesterol 5,6,24(S),25-diepoxicolesterol es un ligando específico del LXR α , lo que sugiere que es posible desarrollar ligandos específicos de LXR α y/o LXR β (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 26-71; *Endocrinology* 2000; 141: 4180-4).

35 Por otro lado, ha sido posible demostrar que el plasma humano contiene antagonistas naturales de LXR α y β (*Steroids* 2001; 66: 473-479).

40 A partir de hepatocitos de rata, ha sido posible mostrar que los ácidos grasos no saturados aumentan sustancialmente la expresión de LXR α sin afectar a LXR β (*Mol. Endocrinol.* 2000; 14: 161-171). Además, los activadores de PPAR α y γ también inducen la expresión de LXR α en los macrófagos primarios humanos.

45 Las altas concentraciones de LXR α en el hígado y la identificación de ligandos endógenos de LXR sugerían que estos receptores juegan un papel esencial en el metabolismo del colesterol. En condiciones fisiológicas, la homeostasis del colesterol se mantiene mediante la regulación de las rutas de la síntesis de novo y del catabolismo. Mediante un mecanismo de retroalimentación "feedback" que implica a los factores de transcripción tales como SREBP-1 y SREBP-2, la acumulación de los esteroides en el hígado conduce a la inhibición de la biosíntesis del colesterol (*Cell* 1997; 89: 331-40). El exceso de colesterol también activa otra ruta metabólica, que conduce a la conversión del colesterol en ácidos biliares. El colesterol es convertido en 7 α -hidroxicolesterol por una enzima localizada en el hígado (CYP7A: 7 α -hidroxilasa) (*J. Biol. Chem.* 1997; 272: 313-40).

50 La implicación del LXR en la síntesis de los ácidos biliares, y por lo tanto en la regulación de la homeostasis del colesterol, se ha demostrado por medio de ratones deficientes en LXR α , que cuando se someten a una dieta grasa, acumulan grandes cantidades de ésteres de colesterol en el hígado (*Cell* 1998; 93: 693-704). Los ratones deficientes en LXR β tienen la misma resistencia fisiológica que los ratones normales frente a una dieta enriquecida en grasas. La expresión de LXR β sin cambio en los ratones deficientes en LXR tiende a demostrar que el LXR β por sí mismo, es incapaz de aumentar sustancialmente el metabolismo del colesterol (*J. Clin. Invest.* 2001; 107: 565-573).

60 Los receptores LXR expresados a nivel del macrófago también juegan un papel importante en la regulación de ciertas funciones de éste. Más particularmente, están implicados en el control del transporte inverso del colesterol, que permite que el exceso de colesterol sea exportado desde los tejidos periféricos al hígado. El colesterol es tomado a cargo por los pre-bHDL mediante apoA1 y ABCA1 para ser transportado al hígado, donde es catabolizado a ácidos biliares y después es eliminado.

65 ABCA1 es un miembro de la superfamilia de proteínas de transporte (casete de unión a ATP), cuya importancia se ilustra por el hecho de que una mutación en el gen ABCA1 es responsable de la enfermedad de Tangier (*Nat. Genet.* 1999; 22: 336-45).

La expresión de ABCA1 y el flujo de colesterol son inducidos por la carga de los macrófagos humanos con colesterol y la activación de los receptores LXR (*Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1999; 257: 29-33). Posteriormente, también se ha demostrado que la expresión de ABCG1, ABCG5 y ABCG8, otros miembros de la familia de transportadores del tipo ABC, en el intestino, también es regulada por el heterodímero RXR/LXR (*J. Biol. Chem.* 2000; 275: 14700-14707; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 817-22; *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 18793-18800; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 16237-16242).

También se ha mostrado que los ligandos agonistas de LXR reducen las lesiones ateromatosas en dos modelos diferentes en ratón (ratones ApoE^{-/-} y ratones LDLR^{-/-}) (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 7604-7609; *FEBS Letters* 2003; 536: 6-11). Estos resultados sugieren que los ligandos LXR pueden constituir agentes terapéuticos para el tratamiento de la aterosclerosis.

Finalmente, se sabe que los macrófagos juegan un papel importante en la inflamación, particularmente en la patogénesis de la aterosclerosis. Se ha mostrado que la activación de los LXR inhibe la expresión de los genes implicados en la inflamación a nivel del macrófago (*Nature Medicine* 2003; 9: 213-219). *In vitro*, se inhibe la expresión de los mediadores tales como la óxido nítrico sintasa, ciclooxigenasa-2 (COX-2) e interleucina-6 (IL-6). Los agonistas de LXR *in vivo*, reducen la inflamación en un modelo de dermatitis e inhiben la expresión de los genes implicados en la inflamación de aortas de ratones ateromatosos.

Debido a que la homeostasis del colesterol también parece jugar un papel esencial en el funcionamiento del sistema nervioso central y los mecanismos de neurodegeneración, la expresión de ABCA1 también se ha estudiado en cultivos de neuronas primarias, astrocitos y microglia aislada de cerebros de embriones de rata. Los resultados de estos estudios muestran que la activación de los LXR conduce a una disminución en la secreción del amiloide β y en consecuencia, a una reducción de los depósitos amiloides en el cerebro. Estos trabajos sugieren que la activación de los LXR puede constituir un nuevo enfoque para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (*J. Biol. Chem.* 2003; 278 (15): 13244-13256; *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (30): 27688-27694).

Los receptores LXR también están implicados en la regulación de la expresión de la apolipoproteína E (ApoE). Esta proteína está implicada en gran medida en la eliminación hepática de las lipoproteínas y favorece el flujo del colesterol a partir de macrófagos ricos en lípidos. Se ha demostrado que la activación de los receptores LXR conduce a un aumento en la expresión de la ApoE mediante un elemento de respuesta de LXR (LXRE) situado en la secuencia del promotor de ApoE (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 507-512).

La activación de receptores LXR también favorecería el transporte inverso del colesterol mediante la modulación de la expresión de la proteína CETP (proteína de transferencia del éster de colesterol), que está implicada en la transferencia del colesterol esterificado de las lipoproteínas HDL a las lipoproteínas ricas en triglicéridos eliminadas por el hígado (*J. Clin. Invest.* 2000; 105: 513-520).

En resumen, la activación de los receptores LXR conduce a un aumento de la expresión de numerosos genes que favorecen la eliminación del exceso de colesterol de los tejidos periféricos. En el macrófago cargado con colesterol, la activación de los receptores LXR aumenta la expresión de ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8 y ApoE, causando un incremento en el flujo de colesterol de los macrófagos al hígado, donde es excretado en forma de ácidos biliares. La inducción de la expresión de CETP y CYP7A en el hígado, conduce respectivamente a un aumento de la eliminación hepática de los ésteres de colesterol de las lipoproteínas HDL y al catabolismo del colesterol.

Por otro lado, también se ha demostrado que los receptores LXR juegan un papel importante en el metabolismo de la glucosa. El tratamiento de roedores diabéticos con un agonista de LXR conduce a una disminución drástica en los niveles de glucosa en plasma. Particularmente en la rata Zucker (fa/fa) resistente a la insulina, la activación del LXR inhibe la expresión de los genes implicados en la gluconeogénesis, incluyendo más particularmente, la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) (*J. Biol. Chem.* 2003; 278 (2): 1131-1136).

Además, se ha mostrado que un agonista de LXR aumenta la tolerancia a la glucosa en un modelo en ratón de resistencia a la insulina y de obesidad (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 5419-5424). Los análisis de expresión de los genes demuestran una regulación de los genes implicados en el metabolismo de la glucosa en el hígado:

- disminución de la expresión del coactivador-1 α del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1), de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y de glucosa-6-fosfatasa;
- inducción de la expresión de glucoquinasa, que favorece la utilización de la glucosa hepática.

También se ha demostrado una inducción transcripcional del transportador de glucosa sensible a la insulina (GLUT4) en el tejido adiposo.

Estos resultados enfatizan la importancia de los LXR en la coordinación del metabolismo de la glucosa.

También se sabe que los receptores LXR participan en los procesos de regulación de la inflamación (*Nature Medicine* 2003; 9: 213-219).

Los compuestos que modulan la actividad de los receptores LXR se conocen en el estado de la técnica, especialmente de los documentos WO 03/090869, WO 03/90746, WO 03/082192 o WO 03/082802, o también de los documentos WO 03/043985 y WO 04/005253, que describen compuestos de tipo bencenosulfonamida, agonistas de los receptores PPAR.

El documento WO 00/54759 describe compuestos moduladores de la actividad de los receptores LXR que pueden ser derivados de indol entre numerosas posibilidades.

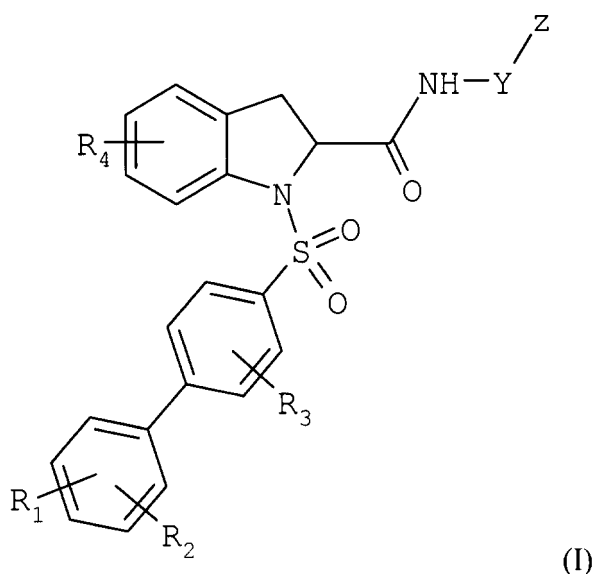
El documento US 2003/008861 describe compuestos que pueden ser derivados de sulfonilindolina que son antagonistas de VLA-4 útiles para la inhibición o la prevención de enfermedades vinculadas a la adhesión celular.

En este contexto, existe un interés significativo en encontrar nuevos compuestos moduladores de la actividad de los receptores LXR que puedan ser útiles en el tratamiento de ciertas condiciones patológicas tales como enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemias, dislipidemias, infarto de miocardio, aterosclerosis, diabetes, obesidad, inflamación y enfermedades neurodegenerativas.

La presente invención está basada precisamente en el descubrimiento de nuevos compuestos moduladores de la actividad de los receptores LXR.

De este modo, de acuerdo con un primer aspecto, el objeto de la presente invención es proteger, como nuevo producto industrial, un compuesto de sulfonilindolina, caracterizado porque se selecciona entre:

i) los compuestos de fórmula:



en la que:

- R₁ representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi total o parcialmente halogenado,
- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄ o un grupo trifluorometilo,
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄ o un grupo trifluorometilo, con la condición de que R₁, R₂ y R₃ no representen de manera simultánea un átomo de hidrógeno,
- R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi de C₁-C₄,
- Y representa un grupo alquilenos de C₁-C₈ lineal o ramificado sustituido opcionalmente por un grupo trifluorometilo o por un anillo de fenilo, o que comprende una parte ciclada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, o representa un grupo -(CH₂)_n-W-,
- W representa un átomo de oxígeno, un grupo -NH- o un átomo de azufre,
- n representa 2, 3 ó 4,

- Z representa un grupo alquilo de C₁-C₄ de manera opcional, parcialmente halogenado, trifluorometilo, -COR_a, -CH₂-N(R)₂, o un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico seleccionado entre grupos fenilo, pirrolidinilo, pirrolidinilona, imidazolilo, piridinilo, óxido de piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, morfolinilo e indolinilona, sustituido opcionalmente por uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, trifluorometilo, nitro, N(R)₂, -CH₂-N(R)₂, -O-(CH₂)_n-N(R)₂, hidroxilo, ciano, cianoalquilo de C₂-C₃, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolidinilo y un grupo de fórmula -X-[C(R)₂]_p-COR_a,
- X representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, -O-CH₂-, un átomo de azufre, un grupo -NR- o un grupo 1,1-ciclopropileno,
- R_a representa OR o N(R)₂,
- R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄,
- p es igual a 0, 1, 2, 3 ó 4;

ii) las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de fórmula (I).

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención se refiere a los compuestos mencionados anteriormente para su uso como sustancia farmacológicamente activa.

En particular, la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo para la preparación de un medicamento que se utilizará en compuestos terapéuticos, especialmente para combatir hipercolesterolemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, obesidad y las enfermedades cardiovasculares que son la consecuencia de un desequilibrio de las lipoproteínas en suero. Los compuestos de acuerdo con la invención también son útiles como principios activos de medicamentos para la prevención o el tratamiento de la aterosclerosis, infarto de miocardio, ciertas enfermedades inflamatorias, por ejemplo, dermatitis y neurodegeneraciones como por ejemplo, enfermedad de Alzheimer. Los compuestos de acuerdo con la invención también son útiles como principios activos de medicamentos para el tratamiento de la diabetes y las hiperglucemias.

Descripción Detallada

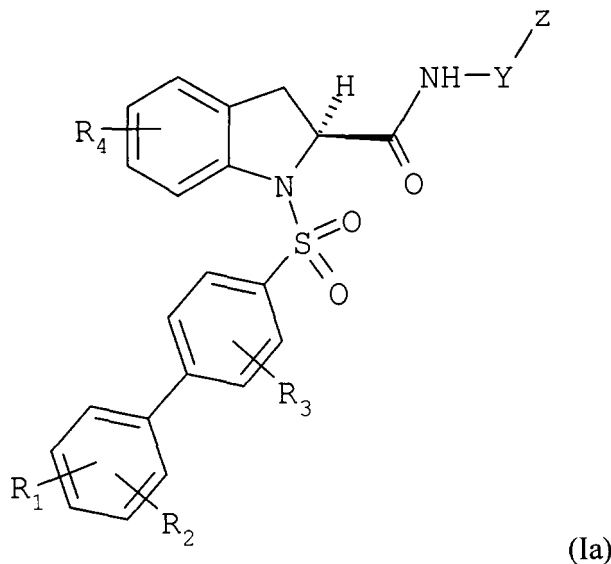
En el marco de la presente solicitud, se entiende por:

- grupo alquilo de C₁-C₄ una cadena hidrocarbonada saturada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que es lineal o ramificada o que comprende un anillo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono como por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, ciclopropilo, metilciclopropilo o ciclopropilmetilo;
- grupo alquilo de C₁-C₄ parcialmente halogenado: un grupo alquilo de C₁-C₄ como se definió anteriormente, en el cual uno (o más) átomo(s) de hidrógeno ha (han) sido reemplazado(s) por un número correspondiente de átomos de halógeno;
- grupo alcoxi de C₁-C₄ un grupo O-alquilo de C₁-C₄, en el cual el grupo alquilo de C₁-C₄ es como se definió anteriormente, como por ejemplo, los grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, 1-metiletoxi, 1-etiletoxi o 1- o 2-metilpropoxi;
- grupo metoxi total o parcialmente hidrogenado: un grupo metoxi en el cual de 1 a 3 átomos de hidrógeno ha (han) sido reemplazado(s) por un número correspondiente de átomos de halógeno, como por ejemplo, grupos -O-CH₂F, -O-CHF₂ u -O-CF₃;
- halógeno: un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos los átomos de flúor y de cloro;
- alquilenos: una cadena hidrocarbonada saturada.

Los compuestos en los cuales R_a representa OH, son ácidos carboxílicos que pueden utilizarse en forma de ácidos libres o en forma de sales, obteniéndose dichas sales combinando el ácido con una base mineral u orgánica no tóxica farmacéuticamente aceptable. Entre las bases minerales, se utilizan por ejemplo hidróxidos de sodio, potasio, magnesio y calcio. Entre las bases orgánicas, se utilizan por ejemplo aminas, amino alcoholes, aminoácidos básicos tales como lisina o arginina, o también compuestos que portan una función amonio cuaternario, tal como betaína o colina.

En el grupo de fórmula -X-[C(R)₂]_p-COR_a, los sustituyentes R portados por el carbono pueden ser idénticos o diferentes. Por ejemplo, uno puede representar un átomo de hidrógeno y el segundo representa un grupo alquilo: en este caso el grupo comprende un carbono asimétrico y el compuesto puede ser una mezcla racémica o uno de los dos enantiómeros, R o S.

Los compuestos de acuerdo con la invención comprenden un carbono asimétrico (que porta la función carboxamida unida al grupo indolina), que puede ser ya sea racémico, o de configuración R o también de configuración S (figura 1a). Entre estas diferentes configuraciones, los compuestos preferidos de fórmula (Ia) son aquéllos en los cuales el carbono asimétrico del grupo indolina es de configuración S.

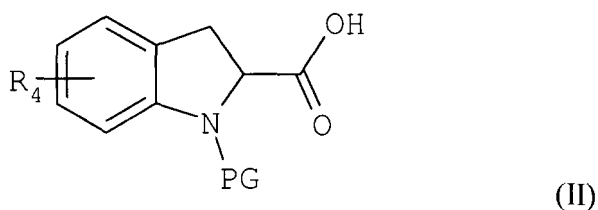


Entre los compuestos de fórmula (I), se prefieren también aquéllos en los cuales el carbono asimétrico es de configuración S y/o R_1 representa un átomo de flúor o un grupo trifluorometilo.

También se prefieren los compuestos en los cuales Y representa un grupo $-\text{CH}_2-$ o un grupo $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ y Z es un anillo aromático sustituido por un grupo que contiene una función ácido carboxílico, comprendiendo dicho anillo aromático opcionalmente uno o dos sustituyentes diferentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4 , preferentemente metilo, un grupo alcoxi de C_1-C_4 , preferentemente metoxi, y un grupo trifluorometilo.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento que implica las etapas que consisten en:

a) hacer reaccionar un ácido de fórmula:



en la que PG representa un grupo amino-protector, como por ejemplo un grupo Boc, (1,1-dimetiletoxi-carbonilo), y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi de C_1-C_4 , con una amina de fórmula

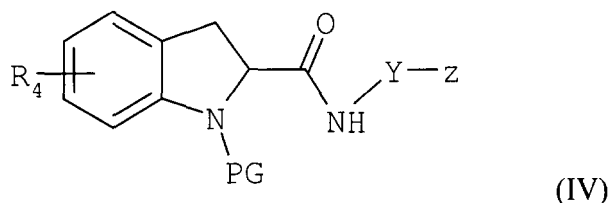


en la que:

- Y representa un grupo alquileo de C_1-C_8 lineal o ramificado sustituido opcionalmente por un grupo trifluorometilo o por un anillo de fenilo, o que comprende una parte ciclada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, o representa un grupo $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}-$,
- W representa un átomo de oxígeno, un grupo $-\text{NH}-$ o un átomo de azufre,
- n representa 2, 3 ó 4,

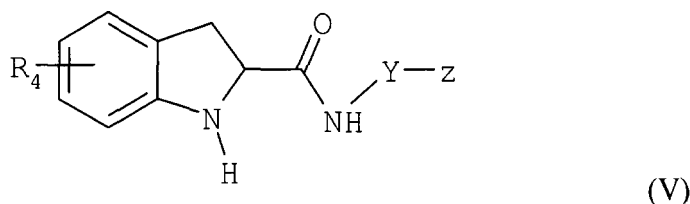
- Z representa un grupo alquilo de C₁-C₄ de manera opcional, parcialmente halogenado, trifluorometilo, COR_a, CH₂-N(R)₂, o un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico seleccionado entre grupos fenilo, piridinilo, 1-imidazolilo, 1-piperidinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, indolinilona o pirrolidinilona, sustituido opcionalmente por uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, trifluorometilo, nitro, N(R)₂, -O-(CH₂)_n-N(R)₂, hidroxilo, ciano, cianoalquilo de C₂-C₃, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolidinilo y un grupo de fórmula -X-[C(R)₂]_p-COR_a.
- X representa un enlace sencillo, -O-CH₂-, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo 1,1-ciclopropileno,
- R_a representa OR o N(R)₂,
- R representa un grupo alquilo de C₁-C₄,
- p es igual a 0, 1, 2, 3 ó 4,

en un disolvente anhidro tal como por ejemplo diclorometano, y en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDCI (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC (diciclohexilcarbodiimida), ya sea libre o injertado en una resina, o HOAT (1-hidroxí-7-azabenzotriazol), a una temperatura cercana a temperatura ambiente, durante de 2 a 20 horas, para obtener la amida de fórmula (IV):



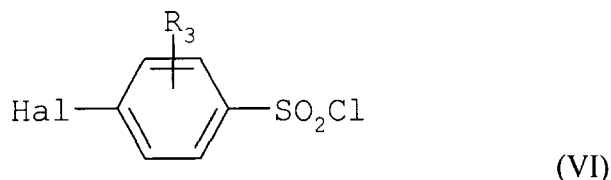
en la que Y, Z, R₄ y PG conservan el mismo significado que en los compuestos de partida,

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) obtenido anteriormente con ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano, a temperatura ambiente, durante de 2 a 20 horas, para obtener el compuesto de fórmula (V):



en la que Y, R₄ y Z conservan el mismo significado que en el compuesto (IV),

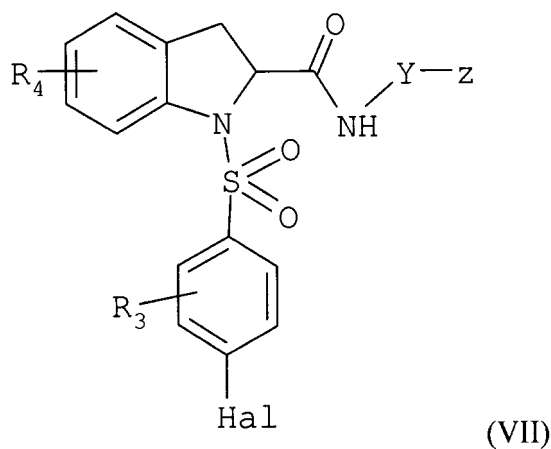
c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un cloruro de bencenosulfonilo de fórmula (VI):



en la que:

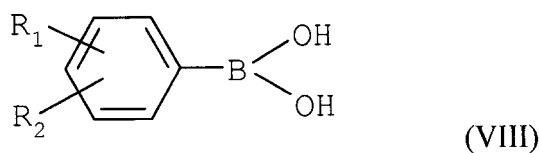
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄ o un grupo trifluorometilo,
- Hal representa un átomo de yodo o de bromo,

en un disolvente tal como por ejemplo diclorometano, a temperatura ambiente, durante de 2 a 20 horas, para obtener el compuesto de fórmula (VII)



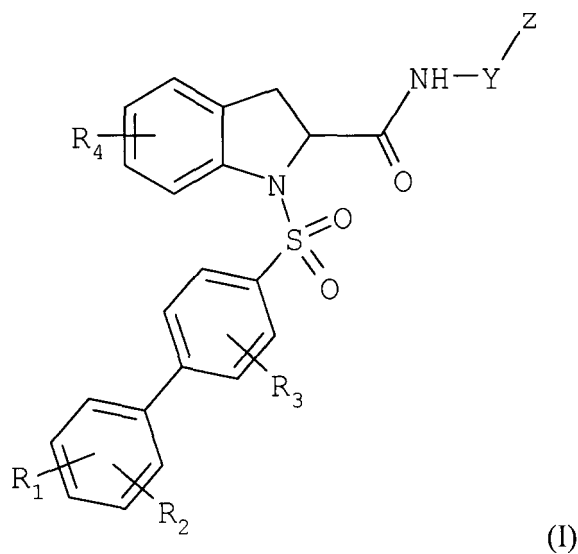
en la que Y, Z, R₃, R₄ y Hal conservan el mismo significado que en los compuestos de partida,

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) obtenido anteriormente con un ácido fenilborónico de fórmula:



en la que:

- R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi total o parcialmente halogenado,
- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄ o un grupo trifluorometilo, de acuerdo con una llamada reacción de SUZUKI (véase, por ejemplo, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457), en presencia de un catalizador organometálico tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, y de una base tal como carbonato de sodio, en un disolvente tal como una mezcla de éter de glicol y agua, a una temperatura comprendida entre 30°C y la temperatura de reflujo del disolvente, durante de 5 a 24 horas, para obtener el compuesto de fórmula I:



en la que R₁, R₂, R₃, R₄, Y y Z conservan el mismo significado que en los compuestos de partida,

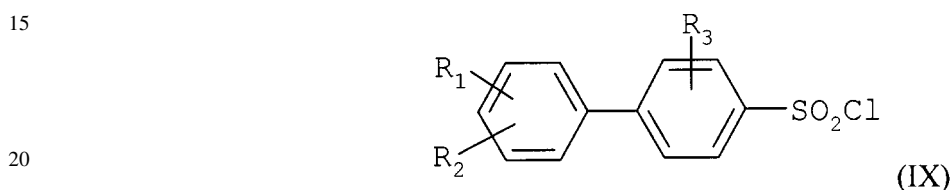
ES 2 322 620 T3

e) si fuera necesario, cuando el sustituyente Z comprende un grupo éster, hidrolizando la función éster, por ejemplo, mediante acción de litina o sosa si la hidrólisis puede realizarse en un medio alcalino, o mediante acción de ácido trifluoroacético si el éster es un éster *t*-butílico, para obtener el derivado de ácido carboxílico correspondiente,

- 5 f) si fuera necesario, a partir del ácido obtenido anteriormente, preparar una sal con una base mineral u orgánica de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

10 Como variante del procedimiento descrito anteriormente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención pueden obtenerse de acuerdo con un procedimiento que consiste en:

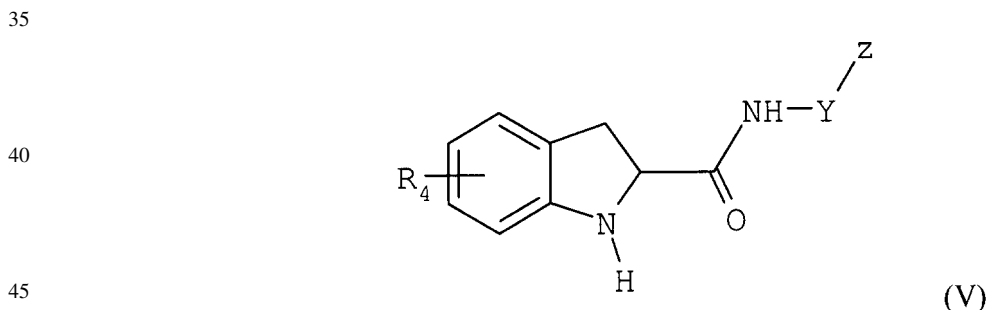
hacer reaccionar un cloruro de bencenosulfonilo de fórmula



en la que:

- 25 - R_1 representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_4 , un grupo alcoxi de C_1 - C_4 , un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi total o parcialmente halogenado,
- R_2 representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_4 o un grupo trifluorometilo,
- 30 - R_3 representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_4 o un grupo trifluorometilo, con la condición de que R_1 , R_2 y R_3 no representen de manera simultánea un átomo de hidrógeno,

con un derivado de indolina de fórmula

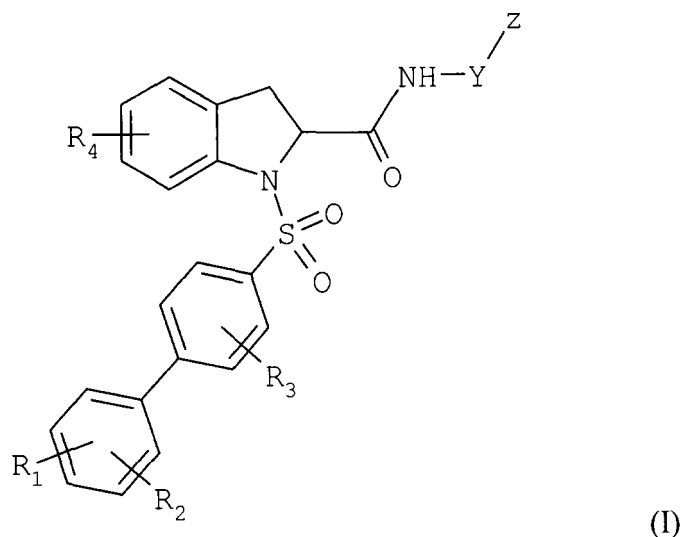


en la que:

- 50 - R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi de C_1 - C_4 ,
- Y representa un grupo alquileo de C_1 - C_8 lineal o ramificado sustituido opcionalmente por un grupo trifluorometilo o por un anillo de fenilo, o que comprende una parte ciclada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, o representa un grupo $-(CH_2)_n-W-$,
- 55 - W representa un átomo de oxígeno, un grupo $-NH-$ o un átomo de azufre,
- n representa 2, 3 ó 4,
- 60 - Z representa un grupo alquilo de C_1 - C_4 de manera opcional, parcialmente halogenado, trifluorometilo, COR_a , $CH_2-N(R)_2$, un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico seleccionado entre grupos fenilo, 1-pirrolidinilo, pirrolidinilona, 1-imidazolilo, piridinilo, 1-piperidinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, piridazinilo, 4-morfolinilo e indolinilona, sustituido opcionalmente por uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , trifluorometilo, nitro, $N(R)_2$, $-CH_2-N(R)_2$,
- 65 - $O-(CH_2)_n-N(R)_2$, hidroxilo, ciano, cianoalquilo de C_2 - C_3 y un grupo de fórmula $-X-[C(R)_2]_p-COR_a$,
- X representa un enlace sencillo, $-O-CH_2-$, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo $-NR-$ o un grupo 1,1-ciclopropileno,

- R_a representa OR o $N(R)_2$,
- R representa un grupo alquilo de C_1-C_4 , p es igual a 0, 1, 2, 3 ó 4;

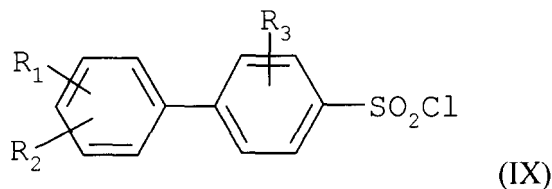
en un disolvente anhidro tal como diclorometano, a temperatura ambiente y durante de 2 a 10 horas, para obtener el compuesto de fórmula



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y y Z conservan el mismo significado que en los compuestos de partida.

De acuerdo con otra variante del procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula (I) se realizan las etapas que consisten en:

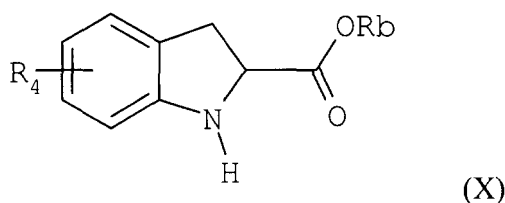
- a) hacer reaccionar un cloruro de bencenosulfonilo de fórmula



en la que:

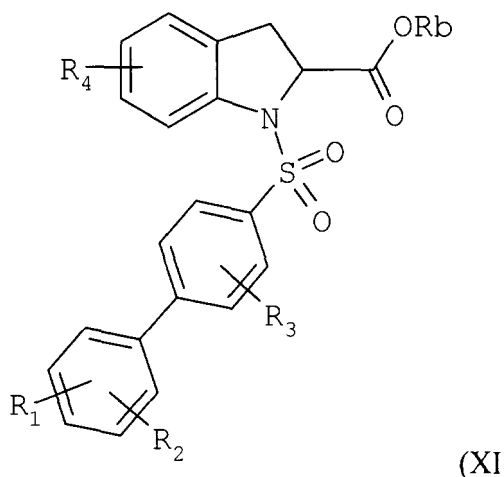
- R_1 representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 , un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi total o parcialmente halogenado,
- R_2 representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4 o un grupo trifluorometilo,
- R_3 representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4 o un grupo trifluorometilo, con la condición de que R_1 , R_2 y R_3 no sean de manera simultánea un átomo de hidrógeno,

con un éster de indolina de fórmula



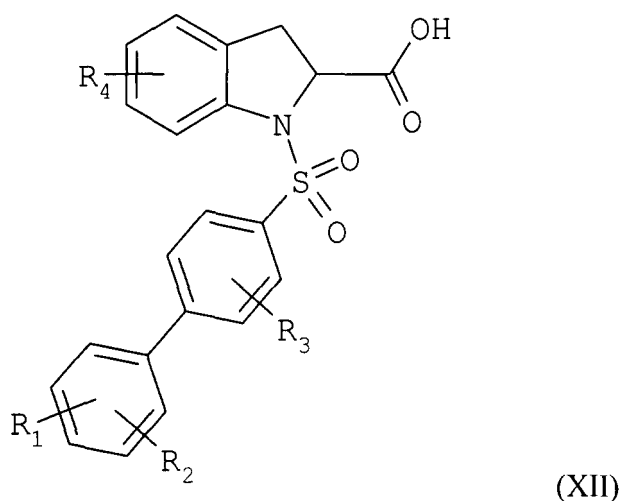
ES 2 322 620 T3

en la que R_b representa un grupo alquilo de C₁-C₄, preferentemente un grupo metilo, y R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi de C₁-C₄, en condiciones análogas a las del procedimiento anterior, para obtener el compuesto de fórmula



en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R_b conservan el mismo significado que en los compuestos de partida,

b) transformar el éster (XI) en ácido por acción de una base en un medio hidroalcohólico, de acuerdo con técnicas bien conocidas por los expertos en la materia, para obtener el ácido de fórmula (XII)



en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ permanecen sin cambios, y

c) hacer reaccionar el compuesto ácido (XII) con una amina primaria de fórmula (III):

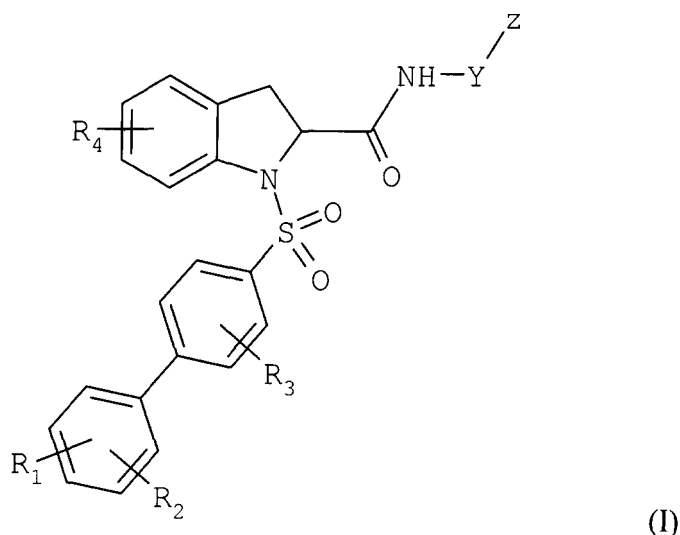


en la que:

- Y representa un grupo alquileo de C₁-C₈ lineal o ramificado sustituido opcionalmente por un grupo trifluorometilo o por un anillo de fenilo, o que contiene una parte ciclada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, o representa un grupo -(CH₂)_n-W-,
- W representa un átomo de oxígeno, -NH- o un átomo de azufre,
- n representa 2, 3 ó 4,

- Z representa un grupo alquilo de C₁-C₄ de manera opcional, parcialmente halogenado, trifluorometilo, COR_a, CH₂-N(R)₂, un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico seleccionado entre los grupos fenilo, piridinilo, 1-imidazolilo, 1-piperidinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, piridazinilo, 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, pirrolidinona e indolinilona, sustituido opcionalmente por uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, trifluorometilo, nitro, N(R)₂, -CH₂-N(R)₂, -O-(CH₂)_n-N(R)₂, hidroxilo, ciano, cianoalquilo de C₂-C₃ o un grupo de fórmula -X-[C(R)₂]_p-COR_a, en la que
- X representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo -O-CH₂-, un átomo de azufre o un grupo -NR-,
- R_a representa OR o N(R)₂,
- R representa un grupo alquilo de C₁-C₃,
- p es igual a 0, 1, 2, 3 ó 4,

de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en la etapa (a) del procedimiento descrito en primer lugar anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula (I):



en la que R₁, R₂, R₃, R₄, Y y Z conservan el mismo significado que en los compuestos de partida.

Los compuestos de fórmula (I) en los cuales Z comprende un grupo amino, pueden obtenerse a partir de sus homólogos nitrados por medio de una reacción de reducción química o de hidrogenación catalítica de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. Estos compuestos también son accesibles a partir de los compuestos de fórmula I que comprenden un grupo ciano, que se reduce según procedimientos conocidos por los expertos en la materia, especialmente mediante hidrogenación catalítica.

Los compuestos en los cuales Z comprende un grupo NH₂ o NH libre también pueden obtenerse a partir de aminas o heterociclos nitrogenados, en los cuales la función NH₂ o NH se habrá protegido primero mediante un grupo aminoprotector tal como por ejemplo, un grupo Boc (1,1-dimetiletoxicarbonilo), siendo este grupo aminoprotector eliminado a continuación después de que la reacción de acoplamiento se lleve a cabo para formar un enlace amida -CONH- o sulfonamida -SO₂N= del compuesto de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I en los cuales el carbono asimétrico es de una configuración determinada, R o S, se obtienen preferentemente a partir de ácidos indolin-2-carboxílicos de configuración R o S. Estos pueden obtenerse también mediante la separación del compuesto racémico en una manera conocida *per se*, aunque este segundo método es generalmente menos ventajoso.

Los siguientes Ejemplos de preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) permitirán entender mejor la invención.

En estos Ejemplos, se designa como "Preparación" los ejemplos que describen la síntesis de los intermedios, por "Ejemplos" aquéllos que describen la síntesis de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención. Entre las abreviaturas, "mmol" significa milimoles. Los puntos de fusión se miden en un banco Koffler o en un capilar y los valores del espectro de resonancia magnética nuclear están caracterizados mediante el desplazamiento químico calculado con respecto a TMS, por el número de protones asociados con la señal y mediante la forma de la señal (s

ES 2 322 620 T3

para singlete, d para doblete, dd para doblete de dobletes, t para triplete, q para cuádruplete, m para múltiplete). La frecuencia de operación y el disolvente utilizados se indican para cada compuesto. La temperatura ambiente es de $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

5 Las siguientes abreviaturas se utilizan en la descripción de estos Ejemplos y Preparaciones:

HOAT:	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBT:	1-hidroxibenzotriazol
10 EDCI:	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
DBAD:	azodicarboxilato de di- <i>t</i> -butilo
15 DCC:	diciclohexilcarbodiimida
DCM:	diclorometano
DIAD:	azodicarboxilato de diisopropilo
20 DME:	dimetoxietano
DMF:	dimetilformamida
25 DMSO:	dimetilsulfóxido
MTBE:	éter metil <i>t</i> -butílico
TFA:	ácido trifluoroacético
30 THF:	tetrahidrofurano
PdCl ₂ dppf:	dicloro-1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio (II)

35

Preparación I

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[[2-(2-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2,3-dihidro-(2S)-1H-indol-1-carboxílico

40

Se prepara una solución de 2 g (7,6 mmoles) del éster 1-(1,1-dimetiletílico) del ácido 2,3-dihidro-(2S)-1H-indol-1,2-dicarboxílico en 15 ml de diclorometano y a continuación se añaden 1,74 g (9,11 mmoles) de EDCI (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) y 206 mg (1,52 mmoles) de HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol). Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añaden 1,20 ml (9,11 mmoles) de 2-fluorobencenoetanamina. El medio de reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 20 horas. El medio se trata a continuación mediante la adición de diclorometano y la fase orgánica se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a continuación a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica a continuación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (90/10; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 84%).

50

P. f. = 133°C .

55 Preparación II

N-[2-(2-fluorofenil)etil]-2,3-dihidro-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Se prepara una solución de 2,38 g (6,19 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación I en 25 ml de diclorometano, y se añaden 9,3 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, y a continuación el disolvente se desecha a presión reducida. El residuo de la evaporación se resuspende a continuación en agua y la mezcla se neutraliza mediante adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se forma un precipitado blanco, este último se filtra y se lava con agua. El sólido obtenido se seca sobre pentóxido de fósforo al vacío. De este modo se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 98%).

65

P. f. = 135°C .

ES 2 322 620 T3

Preparación III

N-[2-(2-fluorofenil)etil]-2,3-dihidro-1-[(4-yodofenil)sulfonyl]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Se prepara una solución de 100 mg (0,351 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación II en 2 ml de diclorometano y se añaden 74 μ l de trietilamina y 117 mg (0,386 mmoles) de cloruro de 4-yodobencenosulfonilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El medio se trata a continuación mediante la adición de diclorometano y la fase orgánica se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a continuación a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica a continuación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/acetato de etilo (90/10; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 57%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,26 (t, NH); 7,92 (d, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,3-7 (m, 7H); 4,71 (dd, 1H); 3,5-3,2 (m, 2H); 3,1 (dd, 1H); 2,9-2,70 (dd y m, 3H).

Ejemplo 1

N-[2-(2-fluorofenil)etil]-2,3-dihidro-1-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

En un tubo de reacción de microondas, se mezclan 102 mg (0,185 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación III en 2 ml de DME y se añaden 0,66 ml de agua, seguido de 30 mg (0,278 mmoles) de carbonato de sodio, 15 mg (0,0185 mmoles) de PdCl₂dppf {dicloro-1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio (II)} y 71 mg (0,37 mmoles) de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico. El medio de reacción se calienta durante 10 minutos a 110°C en un horno microondas. Se añaden 15 mg (0,0185 mmoles) adicionales de dicloro-1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio (II), y el medio de reacción se calienta nuevamente durante 30 minutos a 110°C en el horno microondas. Después de enfriar, se añade diclorometano al medio de reacción y la fase orgánica se lava con una solución de carbonato de sodio, y a continuación con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/acetato de etilo (9/1; volumen/volumen). Se obtiene el producto en forma de una espuma incolora (rendimiento = 66%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,30 (t, NH); 8,0-7,8 (m, 8H); 7,50 (d, 1H); 7,4-7,15 (m, 3H); 7,12-6,95 (m, 4H); 4,78 (dd, 1H); 3,5-3,2 (m, 2H); 3,1 (dd, 1H); 2,9-2,70 (dd y m, 3H).

Ejemplo 2

N-[2-(2-fluorofenil)etil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

En un tubo de reacción de microondas, se mezclan 100 mg (0,181 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación III en 2 ml de DME se añaden 0,66 ml de agua, seguido de 29 mg (0,272 mmoles) de carbonato de sodio, 15 mg (0,0185 mmoles) de PdCl₂dppf y 69 mg (0,363 mmoles) de ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico. El medio de reacción se calienta durante 10 minutos a 110°C en un horno microondas. Después de enfriar, se añade diclorometano al medio de reacción y la fase orgánica se lava con una solución de carbonato de sodio y a continuación con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida.

El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/acetato de etilo (9/1; volumen/volumen). Se obtiene el producto en forma de una espuma blanca (rendimiento = 70%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,28 (t, NH); 8,1-8,0 (m, 2H); 7,93 (d, 2H); 7,86 (d, 2H); 7,85-7,60 (m, 2H); 7,50 (d, 1H); 7,30-7 (m, 7H); 4,78 (dd, 1H); 3,5-3,2 (m, 2H); 3,08 (dd, 1H); 2,9-2,70 (dd y m, 3H).

Ejemplo 3

N-[2-(2-fluorofenil)etil]-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 2, comenzando a partir del ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma rosa (rendimiento = 67%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ : 8,29 (t, NH); 7,9-7,6 (m, 5H); 7,55-7,35 (m, 4H); 7,3-7,0 (m, 7H); 4,77 (dd, 1H); 3,5-3,2 (m, 2H); 3,05-2,07 (m, 4H).

Preparación IV

Ácido (2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-carboxílico

a) *Ácido (2S)-2,3-dihidro-1-[(4-yodofenil)sulfonil]indol-2-carboxílico*

Se prepara una mezcla de 16,18 g (99,2 mmoles) del ácido (2S)-2,3-dihidroindol-2-carboxílico, 1700 ml de acetonitrilo, 400 ml de agua y 2,37 g (99,2 mmoles) de litina. Esta mezcla se agita hasta que se disuelve, y se añaden 30 g (99,2 mmoles) de cloruro de 4-yodobencenosulfonilo a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y se concentra a continuación a presión reducida. El residuo de la evaporación se resuspende en una solución de carbonato de sodio y la fase acuosa obtenida se lava con 200 ml de acetato de etilo y se acidifica a continuación a pH 2 con ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se filtra y se recrystaliza a partir de 500 ml de ácido acético. De este modo se obtienen 32 g del ácido esperado en forma de cristales beige (rendimiento = 76%).

P. f. = 194-198°C.

b) *Ácido (2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-carboxílico*

Se prepara una mezcla de 20 g (46,6 mmoles) del ácido obtenido anteriormente, 1700 ml de acetonitrilo, 9,73 g (51,2 mmoles) de ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico, 190 ml de agua, 14,81 g (139,8 mmoles) de carbonato de sodio y 1,04 g (4,6 mmoles) de acetato de paladio. Esta mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación se añaden 400 ml de acetato de etilo, y el medio se acidifica a pH 3 con una solución N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se separa, se lava con agua y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se resuspende en 200 ml de una mezcla caliente de ácido acético/agua. Después de enfriar, los cristales formados se separan mediante filtración y se secan. De este modo se obtienen 19,2 g del ácido esperado en forma de cristales beige (rendimiento = 92%).

P. f. = 108-112°C.

Ejemplo 4

Ester metílico del ácido 3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]benzoico

Operando de forma análoga a la Preparación I, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV y del éster metílico del ácido 3-(2-aminoetil)benzoico, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 48%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,23 (t, NH); 8,1-7,6 (m, 10H); 7,55-7,35 (m, 3H); 7,3-7,0 (m, 3H); 4,78 (dd, 1H); 3,5-3,2 (m, 2H); 3,07 (dd, 1H); 2,95-2,75 (m, 3H).

Ejemplo 5

Ácido 3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]benzoico

Se mezclan 663 mg (1,08 mmoles) del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 4, con 5 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de agua, y se añaden 104 mg (4,35 mmoles) de litina a temperatura ambiente, con agitación. Esta mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se acidifica a pH 3 con una solución de ácido acético N, se diluye con agua y a continuación se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de una espuma blanca (rendimiento = 75%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 13 (s ancho, CO₂H); 8,25 (t, NH); 8,1-7,65 (m, 10H); 7,55-7,30 (m, 3H); 7,3-6,95 (m, 3H); 4,78 (dd, 1H); 3,5-3,2 (m, 2H); 3,08 (dd, 1H); 2,95-2,70 (m, 3H).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 6

2,3-Dihidro-N-[(1-fenilciclohexil)metil]-1-[[3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 4, comenzando a partir de la 1-fenilciclohexanmetanamina, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 33%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,05-8,0 (m, 2H); 7,93 (d, 2H); 7,86 (d, 2H); 7,82-7,67 (m, 2H); 7,47-7,38 (m, 1H y NH); 7,37-7,30 (m, 4H); 7,28-7,17 (m, 2H); 7,11 (d, 1H); 7,02 (td, 1H); 4,87 (dd, 1H); 3,5-3,1 (m, 2H); 3,02 (dd, 1H); 2,73 (dd, 1H); 2,15-2,0 (m, 2H); 1,7-1,1 (m, 8H).

Preparación V

Ácido 2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico

Se prepara una solución de 2,15 g (4,66 mmoles) del ácido 2,3-dihidro-1-[(4-yodofenil)sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con la Preparación IV(a) en 40 ml de DME, y se añaden 13 ml de agua, seguido de 1,24 g (11,6 mmoles) de carbonato de sodio, 380 mg (0,46 mmoles) de PdCl₂dppf y 1,77 g (9,3 mmoles) de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación a 90°C durante 30 minutos. Después de enfriar, se añade agua y el medio se acidifica con ácido clorhídrico N. La mezcla se extrae a continuación con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en fase inversa en gel de sílice injertado en RP18, eluyendo con ayuda de una mezcla de acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (8/2/0,02; volumen/volumen/volumen). Se obtiene el producto en forma de un aceite naranja (rendimiento = 80%).

¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 7,8-7,7 (m, 3H); 7,65 (d, 1H); 7,65-7,45 (m, 2H); 7,38 (d, 2H); 7,3-7,2 (m, 2H); 7,15-7,0 (m, 2H); 4,84 (dd, 1H); 3,23 (dd, 1H); 3,09 (dd, 1H).

Preparación VI

Cloruro del ácido 2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico

Se disuelven 1,57 g (3,5 mmoles) del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación V en 10 ml de tolueno. Se añade 1 gota de DMF a temperatura ambiente y a continuación gota a gota una solución de 0,603 ml (7,02 mmoles) de cloruro de oxalilo en 5 ml de tolueno. El medio de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añade tolueno al medio de reacción y se concentra a presión reducida para desechar el exceso de cloruro de oxalilo. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite marrón (rendimiento = 92%).

¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 7,85-7,65 (m, 3H); 7,60-7,45 (m, 3H); 7,45-7,35 (d, 2H); 7,3-7 (m, 4H); 5,11 (dd, 1H); 3,35-3,2 (m, 2H).

Ejemplo 7

2,3-Dihidro-N-[2-(1-piperidinil)etil]-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

En una jeringa, se mezclan 168 mg (0,644 mmoles) de resina de DIEA (resina de poliestireno injertada con un grupo 4-(diisopropilaminometil)fenilo), en 2 ml de diclorometano y la resina se dejó hinchar. La resina se filtra y a continuación se aclara con diclorometano. Se añade a continuación 1 ml de diclorometano a esta resina, seguido de 27,5 mg (0,214 mmoles) de 1-piperidinetanamina y 100 mg (0,214 mmoles) del cloruro del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación VI en 2 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se filtra el medio y la resina se lava con diclorometano. Los filtrados se combinan y se concentran a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/etanol (95/5; volumen/volumen). Se obtienen el producto en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 49%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,04 (t, NH); 7,95-7,60 (m, 5H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,39 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); 4,84 (dd, 1H); 3,4-3,05 (m, 2H); 2,98 (d, 2H); 2,45-2,2 (m, 6H); 1,6-1,25 (m, 6H).

Operando de forma análoga al Ejemplo 7, comenzando a partir de las aminas conocidas, se obtiene:

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 8

2,3-Dihidro-*N*-[3-(1-pirrolidinil)propil]-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Rendimiento = 68%; espuma incolora;

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,45 (t, NH); 7,95-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,5-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); 4,79 (dd, 1H); 3,5-2,8 (m, 10H); 2-1,7 (m, 6H).

Ejemplo 9

2,3-Dihidro-*N*-[3-(2-metil-1-piperidinil)propil]-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Rendimiento = 75%; espuma incolora;

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,0 (s ancho, NH); 7,95-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,5-7,45 (m, 3H); 7,36 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); 4,82 (dd, 1H); 3,4-2,6 (m, 9H); 2-1,35 (m, 8H); 1,22 (d, CH₃).

Ejemplo 10

2,3-Dihidro-*N*-[4-(1-pirrolidinil)butil]-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Rendimiento = 72%; espuma incolora;

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,31 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,06 (t, 1H); 4,81 (dd, 1H); 3,4-2,8 (m, 10H); 2-1,8 (m, 4H); 1,75-1,4 (m, 4H).

Ejemplo 11

2,3-Dihidro-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Rendimiento = 81%; espuma incolora;

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,08 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,39 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); 4,85 (t, 1H); 3,54 (t, 4H); 3,4-3,1 (m, 2H); 2,98 (d, 2H); 2,45-2,25 (m, 6H).

Ejemplo 12

2,3-Dihidro-*N*-[3-(4-metil-1-piperacil)propil]-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Rendimiento = 70%; espuma incolora;

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,17 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,39 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,04 (t, 1H); 4,79 (dd, 1H); 3,2-2,85 (m, 4H); 2,5-2,1 (m, 10H); 2,20 (s, CH₃); 1,65-1,50 (m, 2H).

Ejemplo 13

2,3-Dihidro-*N*-[3-(metoxi)propil]-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Rendimiento = 30%; aceite incoloro;

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,19 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,04 (t, 1H); 4,79 (dd, 1H); 3,4-3,25 (m, 2H); 3,22 (s, 3H); 3,25-3,10 (m, 2H); 3,10-2,90 (m, 2H); 1,75-1,60 (m, 2H).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 14

2,3-Dihidro-*N*-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Rendimiento = 36%; aceite incoloro;

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,24 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,04 (t, 1H); 4,79 (dd, 1H); 3,4-3,25 (m, 2H); 3,25-2,9 (m, 6H); 2,20 (t, 2H); 1,91 (quintuplete, 2H); 1,61 (quintuplete, 2H).

Ejemplo 15

2,3-Dihidro-*N*-[2,2,2-trifluoroetil]-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Rendimiento = 30%; aceite incoloro;

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,88 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,06 (t, 1H); 4,95 (dd, 1H); 4,15-3,8 (m, 2H); 3,13 (dd, 1H); 2,91 (dd, 1H).

Ejemplo 16

2,3-Dihidro-*N*-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Rendimiento = 36%; aceite incoloro;

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,33 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,58 (s, 1H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,2-7,1 (m, 2H); 7,06 (t, 1H); 6,88 (s, 1H); 4,79 (dd, 1H); 3,97 (t, 2H); 3,2-2,9 (m, 4H); 1,88 (quintuplete, 2H).

Ejemplo 17

Ácido 4-[[[(2*S*)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1*H*-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Se mezclan 304 mg (2,01 mmoles) del ácido 4-(aminometil)benzoico con 25 ml de acetonitrilo, 7,3 ml de agua y 4,8 ml de trietilamina. El medio de reacción es transparente. Se añaden a continuación 624 mg (1,34 mmoles) de cloruro del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación VI, disuelto en 4,8 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y los disolventes se evaporan a continuación a presión reducida. El producto residual en bruto se resuspende a continuación en acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua. A continuación se añade negro animal a la fase orgánica y se filtra en un tampón de sílice. El filtrado se concentra a continuación a presión reducida. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de una espuma blanca (rendimiento = 66%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,85 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 5H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,45-7,35 (m, 3H); 7,26 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,07 (t, 1H); 4,91 (dd, 1H); 4,40 (t, 2H); 3,2-2,9 (m, 2H).

Operando de forma análoga al Ejemplo 17, comenzando a partir de las aminas conocidas se obtiene:

Ejemplo 18

Ácido 4-[2-[[[(2*S*)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1*H*-indol-2-il]carbonil]amino]eto]xi]benzoico

Rendimiento = 56%; espuma blanca;

P. f. = solidifica a 94°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 19

Ácido 5-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]penta-

Rendimiento = 23%; aceite incoloro;

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 12,1-11,9 (s ancho, COOH); 8,18 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); 4,79 (dd, 1H); 3,25-2,85 (m, 4H); 2,22 (t, 2H); 1,6-1,3 (m, 4H).

Ejemplo 20

2,3-Dihidro-N-[4,4,4-trifluorobutil]-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Rendimiento = 29%; aceite incoloro;

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,34 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,04 (td, 1H); 4,78 (dd, 1H); 3,20 (c, 2H); 3,07 (dd, 1H); 2,94 (dd, 1H); 2,4-2,1 (m, 2H); 1,75-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 21

Ester metílico del ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Se prepara una solución de 500 mg (1,11 mmoles) del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación V en 6 ml de diclorometano, y a continuación se añaden 235 mg (1,23 mmoles) de EDCI, 167 mg (1,23 mmoles) de HOAT y 0,343 ml (2,46 mmoles) de trietilamina. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añaden 265 mg (1,23 mmoles) del éster metílico del ácido 4-(aminometil)bencenoacético. El medio de reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos. El medio se trata a continuación mediante la adición de diclorometano y la fase orgánica se lava con agua. A continuación la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica a continuación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (98/2; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 59%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,74 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,3-7,1 (m, 6H); 7,05 (t, 1H); 4,89 (dd, 1H); 4,31 (t, 2H); 3,64 (s, CH₂); 3,60 (s, CH₃); 3,15-2,9 (m, 2H).

Ejemplo 22

Ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Se mezclan 379 mg (0,622 mmoles) del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 21 con 5 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de agua, y se añaden 60 mg (2,49 mmoles) de litina a temperatura ambiente, con agitación. Esta mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, a continuación se acidifica a pH 3-4 con una solución de ácido clorhídrico, se diluye con agua y a continuación se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 93%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,72 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,3-7,1 (m, 6H); 7,05 (t, 1H); 4,89 (dd, 1H); 4,31 (t, 2H); 3,53 (s, CH₂); 3,15-2,9 (m, 2H).

Ejemplo 23

2,3-Dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-N-[3,3,3-trifluoropropil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir de la 3,3,3-trifluoropropanamina, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 84%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,42 (t, NH); 7,9-7,6 (m, 5H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,6 (t, 1H); 4,81 (dd, 1H); 3,5-3,25 (m, 2H); 3,15-2,85 (m, 2H); 2,55-2,3 (m, 2H).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 24

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir del éster t-butilico del ácido 4-(2-aminoetil) bencenoacético, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 60%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,22 (t, NH); 7,9-7,6 (m, 5H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,39 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,2-7,0 (m, 6H); 4,78 (dd, 1H); 3,49 (s, 2H); 3,4-3,2 (m, 2H); 3,05-2,8 (m, 2H); 2,71 (t, 2H); 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 25

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]bencenoacético

Se prepara una solución de 541 mg (0,813 mmoles) del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 24 en 5 ml de diclorometano. Se añaden 1,2 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. El medio se concentra a continuación a presión reducida, y se resuspende en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución de carbonato de sodio al 10% y a continuación con agua. Las fases acuosas se extraen 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 89%).

P. f. = 152°C.

Ejemplo 26

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]bencenoacético

Operando de manera idéntica al Ejemplo 21, comenzando a partir del éster t-butilico del ácido 3-(2-aminoetil) bencenoacético, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 80%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,25 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,3-7,15 (m, 2H); 7,15-7 (m, 5H); 4,80 (dd, 1H); 3,51 (s, 2H); 3,45-3,20 (m, 2H); 2,98 (dd, 1H); 2,88 (dd, 1H); 2,72 (t, 2H); 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 27

Ácido 3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]bencenoacético

Operando de manera idéntica al Ejemplo 25, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 26, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 95%).

P. f. = 78°C.

Ejemplo 28

Ester metílico del ácido 6-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]hexanoico

Operando de forma análoga a la Preparación I, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación V y del éster metílico del ácido 6-aminohexanoico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 83%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,15 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); 4,79 (dd, 1H); 3,57 (s, CH₃); 3,2-2,85 (m, 4H); 2,27 (t, 2H); 1,6-1,35 (m, 4H); 1,35-1,15 (m, 2H).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 29

Ácido 6-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]hexanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 28, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 83%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,15 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); 4,79 (dd, 1H); 3,2-2,85 (m, 4H); 2,17 (t, 2H); 1,6-1,1 (m, 6H).

Ejemplo 30

2,3-Dihidro-N-[4-(dimetilamino)butil]-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 28, comenzando a partir de la N,N-dimetilbutanodiamina, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 27%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,18 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); 4,79 (dd, 1H); 3,2-2,85 (m, 4H); 2,16 (t, 2H); 2,08 (s, 6H); 1,5-1,3 (m, 4H).

Ejemplo 31

Ester metílico del ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]butanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 28, comenzando a partir del éster metílico del ácido 4-aminobutanoico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 33%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,26 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); 4,77 (dd, 1H); 3,58 (s, CH₃); 3,2-2,85 (m, 4H); 2,33 (t, 2H); 1,70 (quintuplete, 2H).

Ejemplo 32

Ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]butanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 31, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 57%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,24 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,24 (td, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,04 (td, 1H); 4,78 (dd, 1H); 3,2-3 (m, 3H); 2,93 (dd, 1H); 2,23 (t, 2H); 1,67 (quintuplete, 2H).

Preparación VIIa

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[(4-yodofenil)sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga a la Preparación I, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV(a) y del éster metílico del ácido 4-(2-aminoetoxi)bencenoacético, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite blanco (rendimiento = 65%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,38 (t, NH); 7,93 (dd, 2H); 7,54 (dd, 2H); 7,41 (d, 1H); 7,25-7,10 (m, 4H); 7,02 (td, 1H); 6,89 (dd, 2H); 4,82 (dd, 1H); 4,1-3,9 (m, 2H); 3,60 (s, 5H); 3,6-3,3 (m, 2H); 3,13 (dd, 1H); 2,91 (dd, 1H).

ES 2 322 620 T3

Preparación VIIb

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[(4-yodofenil)sulfonyl]-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]etoxy]bencenoacético

5 Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación VIIa, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 96%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 12,2 (s ancho, COOH); 8,41 (t, NH); 7,93 (dd, 2H); 7,54 (dd, 2H); 7,41 (d, 1H); 7,25-7,10 (m, 4H); 7,02 (td, 1H); 6,88 (dd, 2H); 4,82 (dd, 1H); 4,1-3,9 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,6-3,2 (m, 2H); 3,13 (dd, 1H); 2,91 (dd, 1H).

Ejemplo 33

15 *Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-yl]sulfonyl]-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]etoxy]bencenoacético*

Operando de forma análoga al Ejemplo 1, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación VIIb y del ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma beige (rendimiento = 78%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,42 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,39 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,2-7,1 (m, 3H); 7,05 (t, 1H); 6,87 (d, 2H); 4,88 (dd, 1H); 4,1-3,9 (m, 2H); 3,6-3,15 (m, 2H); 3,45 (s, 2H); 3,2-2,85 (m, 2H).

Ejemplo 34

30 *Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-cloro-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-yl]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]etoxy]bencenoacético*

Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del 4-cloro-ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma beige (rendimiento = 54%).

35 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,43 (t, NH); 8,10 (d, 1H); 8,02 (dd, 1H); 8,00-7,8 (m, 5H); 7,48 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,2-7,1 (m, 3H); 7,03 (t, 1H); 6,89 (d, 2H); 4,89 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,65-3,3 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,93 (dd, 1H).

Ejemplo 35

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-yl]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]etoxy]bencenoacético

45 Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)fenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma beige (rendimiento = 37%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,43 (t, NH); 7,91 (d, 1H); 7,85-7,75 (m, 3H); 7,68 (d, 2H); 7,48 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,2-7,1 (m, 3H); 7,04 (t, 1H); 6,88 (d, 2H); 4,89 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,65-3,3 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,16 (dd, 1H); 2,94 (dd, 1H).

Ejemplo 36

55 *Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-cloro-4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-yl]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]etoxy]bencenoacético*

Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del ácido 3-cloro-4-(trifluorometil)fenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma beige (rendimiento = 60%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,42 (t, NH); 8,10 (d, 1H); 8,02 (dd, 1H); 7,95 (d, 2H); 7,89 (d, 2H); 7,83 (d, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,2-7,1 (m, 3H); 7,02 (t, 1H); 6,89 (d, 2H); 4,89 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,65-3,3 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,94 (dd, 1H).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 37

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del ácido 2-(trifluorometoxi)fenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma beige (rendimiento = 74%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,42 (t, NH); 7,86 (d, 2H); 7,65-7,45 (m, 7H); 7,24 (t, 1H); 7,2-7,1 (m, 3H); 7,03 (t, 1H); 6,88 (d, 2H); 4,89 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,65-3,3 (m, 4H); 3,1-2,9 (m, 2H).

Ejemplo 38

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma beige (rendimiento = 71%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 12,2 (s ancho, COOH); 8,43 (t, NH); 7,90 (s, 4H); 7,76 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,63 (t, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,2-7,1 (m, 3H); 7,02 (t, 1H); 6,89 (d, 2H); 4,89 (dd, 1H); 4,02 (t, 2H); 3,65-3,35 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,16 (dd, 1H); 2,93 (dd, 1H).

Ejemplo 39

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(metoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del ácido 3-(metoxi)fenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma marrón (rendimiento = 69%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 12,2 (s ancho, COOH); 8,42 (t, NH); 7,85 (s, 4H); 7,48 (d, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,3-7,1 (m, 6H); 7,1-6,95 (m, 2H); 6,89 (d, 2H); 4,87 (dd, 1H); 4,02 (t, 2H); 3,81 (s, OCH₃); 3,65-3,35 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,16 (dd, 1H); 2,92 (dd, 1H).

Ejemplo 40

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del ácido 2-fluoro-fenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 71%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 12,2 (s ancho, COOH); 8,42 (t, NH); 7,90 (d, 2H); 7,72 (d, 2H); 7,60-7,45 (m, 3H); 7,40-7,10 (m, 6H); 7,02 (t, 1H); 6,89 (d, 2H); 4,89 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,65-3,35 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,17 (dd, 1H); 2,93 (dd, 1H).

Ejemplo 41

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del ácido 2-metilfenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 78%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,40 (t, NH); 7,83 (d, 2H); 7,55-7,4 (m, 3H); 7,35-7,10 (m, 8H); 7,03 (td, 1H); 6,90 (dd, 2H); 4,88 (dd, 1H); 4,0 (t, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,65-3,25 (m, 2H); 3,13 (dd, 1H); 2,93 (dd, 1H); 2,16 (s, CH₃).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 42

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del ácido 3-(1-metiletil)fenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma beige (rendimiento = 79%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 12,2 (s ancho, COOH); 8,40 (t, NH); 7,84 (s, 4H); 7,60-7,45 (m, 3H); 7,40 (t, 1H); 7,35-7,10 (m, 5H); 7,02 (t, 1H); 6,89 (d, 2H); 4,87 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,65-3,35 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,14 (dd, 1H); 3,05-2,85 (m, 2H); 1,23 (d, 6H).

Ejemplo 43

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(metoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del ácido 2-(metoxi)fenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 63%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 12,2 (s ancho, COOH); 8,41 (t, NH); 7,83 (d, 2H); 7,64 (d, 2H); 7,48 (d, 1H); 7,45-7,1 (m, 7H); 7,1-7,0 (m, 2H); 6,88 (d, 2H); 4,88 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,75 (s, OCH₃); 3,65-3,35 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,18 (dd, 1H); 2,93 (dd, 1H).

Ejemplo 44

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del ácido 3-clorofenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma beige (rendimiento = 79%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,42 (t, NH); 7,88 (s, 4H); 7,78 (dd, 1H); 7,75-7,65 (m, 1H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,24 (t, 1H); 7,2-7,1 (m, 3H); 7,02 (t, 1H); 6,88 (d, 2H); 4,88 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,65-3,35 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,93 (dd, 1H).

Ejemplo 45

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del ácido 4-clorofenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma beige (rendimiento = 74%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,41 (t, NH); 7,86 (s, 4H); 7,74 (dd, 2H); 7,52 (dd, 2H); 7,48 (d, 1H); 7,3-7,1 (m, 4H); 7,01 (t, 1H); 6,89 (dd, 2H); 4,88 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,65-3,35 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,93 (dd, 1H).

Ejemplo 46

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del ácido 2-clorofenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma beige (rendimiento = 75%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 12,2 (s ancho, COOH); 8,43 (t, NH); 7,88 (d, 2H); 7,65-7,55 (m, 3H); 7,51-7,49 (m, 4H); 7,25 (t, 1H); 7,2-7,1 (m, 3H); 7,03 (t, 1H); 6,89 (d, 2H); 4,89 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,65-3,25 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,95 (dd, 1H).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 47

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del ácido 3-fluorofenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma beige (rendimiento = 39%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 12,2 (s ancho, COOH); 8,42 (t, NH); 7,88 (s, 4H); 7,65-7,45 (m, 4H); 7,31-7,09 (m, 5H); 7,02 (t, 1H); 6,89 (d, 2H); 4,89 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,65-3,25 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,93 (dd, 1H).

Ejemplo 48

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del ácido 2-(trifluorometil)-fenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma beige (rendimiento = 78%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,42 (t, NH); 7,9-7,8 (m, 3H); 7,8-7,6 (m, 2H); 7,55-7,45 (m, 3H); 7,39 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,2-7,1 (m, 3H); 7,04 (td, 1H); 6,87 (dd, 2H); 4,88 (dd, 1H); 4,1-3,9 (m, 2H); 3,45 (s, 2H); 3,6-3,15 (m, 2H); 3,04 (dd, 1H); 2,95 (dd, 1H).

Ejemplo 49

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 33, comenzando a partir del ácido 3-metilfenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 85%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 12,2 (s ancho, COOH); 8,41 (t, NH); 7,84 (d, 2H); 7,82 (d, 2H); 7,55-7,4 (m, 3H); 7,36 (t, 1H); 7,3-7,1 (m, 5H); 7,02 (td, 1H); 6,89 (dd, 2H); 4,88 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,6-3,4 (m, 2H); 3,13 (dd, 1H); 2,92 (dd, 1H); 2,36 (s, CH₃).

Preparación VIII

Sal de tetrabutilamonio del ácido 1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico

En un tubo de microondas, se mezclan 2,4 g (5,59 mmoles) del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación V en 48 ml de agua y se añaden 1,802 g (5,59 mmoles) de bromuro de tetrabutilamonio, 1,062 g (5,59 mmoles) de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico, 50 mg (0,224 mmoles) de acetato de paladio y 1,778 g (16,77 mmoles) de carbonato de sodio. El medio de reacción se calienta durante 5 minutos a 150°C en un horno microondas. Después de enfriar, se añade diclorometano y a continuación agua al medio de reacción, y la fase orgánica se separa de la fase acuosa. La fase orgánica se lava a continuación dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cristalización en tolueno y se obtiene el producto en forma de un sólido blanco (rendimiento = 100%).

P. f. = 128°C.

Ejemplo 50

2,3-Dihidro-N-[2-(4-piridinil)etil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 4, comenzando a partir de la 4-(2-aminoetil)piridina, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 76%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,41 (dd, 2H); 8,29 (t, NH); 8,05-8,0 (m, 2H); 7,95 (d, 2H); 7,86 (d, 2H); 7,83-7,68 (m, 2H); 7,50 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,19 (dd, 2H); 7,13 (d, 1H); 7,04 (td, 1H); 4,79 (dd, 1H); 3,40 (dd, 2H); 3,06 (dd, 1H); 2,9-2,7 (m, 3H).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 51

2,3-Dihidro-N-[2-(3-piridinil)etil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 50, comenzando a partir de la 3-(2-aminoetil)piridina, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma amarilla (rendimiento = 93%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,5-8,4 (m, 2H); 8,3 (t, NH); 8,05-8,0 (m, 2H); 7,94 (d, 2H); 7,87 (d, 2H); 7,85-7,68 (m, 2H); 7,65-7,55 (m, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,3-7,2 (m, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,06 (t, 1H); 4,79 (dd, 1H); 3,5-3,3 (m, 2H); 3,2-3 (m, 1H); 2,9-2,7 (m, 3H).

Ejemplo 52

2,3-Dihidro-N-[(4-piridinil)metil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 50, comenzando a partir de la 4-(aminometil)piridina, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 78%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,9 (t, NH); 8,49 (dd, 2H); 8,05-8,0 (m, 2H); 7,95 (d, 2H); 7,91 (d, 2H); 7,85-7,68 (m, 2H); 7,53 (d, 1H); 7,28 (dd, 2H); 7,35-7,20 (m, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); 4,92 (dd, 1H); 4,38 (d, 2H); 3,21 (dd, 1H); 2,99 (dd, 1H).

Ejemplo 53

2,3-Dihidro-N-[(3-piridinil)metil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 50, comenzando a partir de la 3-(aminometil)piridina, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 74%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,86 (t, NH); 8,51 (d, 1H); 8,46 (dd, 1H); 8,05-8,0 (m, 2H); 7,94 (d, 2H); 7,90 (d, 2H); 7,85-7,65 (m, 3H); 7,52 (d, 1H); 7,36 (dd, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,07 (td, 1H); 4,89 (dd, 1H); 4,38 (d, 2H); 3,19 (dd, 1H); 2,97 (dd, 1H).

Ejemplo 54

Ester metílico del ácido 3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 4, comenzando a partir del éster metílico del ácido 3-(2-aminoetoxi)benzoico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido rosa (rendimiento = 28%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,43 (t, NH); 8,1-8,0 (m, 2H); 7,94 (d, 2H); 7,89 (d, 2H); 7,85-7,65 (m, 2H); 7,6-7,4 (m, 4H); 7,3-7,15 (m, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,02 (td, 1H); 4,89 (dd, 1H); 4,10 (t, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,7-3,4 (m, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,93 (dd, 1H).

Ejemplo 55

Ácido 3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 54, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 60%).

P. f. = 85-92°C.

Preparación IX

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 2,3-dihidro-2-[[[2-[4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenoxi]etil]amino]carbonil]-(2S)-1H-indol-1-carboxílico

Operando de forma análoga a la Preparación I, comenzando a partir del éster metílico del ácido 4-(2-aminoetoxi)bencenoacético, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 48%).

Preparación X

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga a la Preparación II, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación IX, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido beige (rendimiento = 89%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,03 (t, NH); 7,16 (dd, 2H); 7,05-6,80 (m, 4H); 6,65-6,5 (m, 2H); 5,93 (d, NH); 4,22 (ddd, 1H); 3,99 (t, 2H); 3,59 y 3,58 (2d, 5H); 3,55-3,4 (m, 2H); 3,31 (dd, 1H); 2,90 (dd, 1H).

Preparación XI

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Se prepara una solución de 750 mg (2,12 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación X en 60 ml de acetonitrilo, y se añaden 512 µl (4,65 mmoles) de N-metilmorfolina y 0,486 ml (2,75 mmoles) de cloruro de 4-bromo-3-(trifluorometil)bencenosulfonilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El medio se trata a continuación mediante la adición de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica a continuación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (99/1, a continuación 90/10; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de una espuma blanca (rendimiento = 93%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,46 (t, NH); 8,11 (d, 1H); 8,05-7,95 (m, 2H); 7,43 (d, 1H); 7,25 (td, 1H); 7,2-7,1 (m, 3H); 7,06 (td, 1H); 6,89 (dd, 2H); 4,93 (dd, 1H); 4,0 (t, 2H); 3,60 (s, 5H); 3,6-3,35 (m, 2H); 3,17 (dd, 1H); 2,92 (dd, 1H).

Ejemplo 56

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 2, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XI y del ácido fenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite translúcido (rendimiento = 79%).

Ejemplo 57

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 56, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 36%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 12,2 (s ancho, COOH); 8,48 (t, NH); 8,13 (dd, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,55-7,4 (m, 4H); 7,48-7,1 (m, 6H); 7,06 (td, 1H); 6,89 (d, 2H); 4,97 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,6-3,3 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,20 (dd, 1H); 2,95 (dd, 1H).

Ejemplo 58

Ester metílico del ácido 3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 4, comenzando a partir del éster metílico del ácido 3-(2-aminoetoxi)bencenoacético, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 33%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,43 (t, NH); 8,08-8 (m, 2H); 7,94 (d, 2H); 7,89 (d, 2H); 7,85-7,65 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,3-7,2 (m, 2H); 7,13 (d, 1H); 7,02 (td, 1H); 6,9-6,8 (m, 3H); 4,90 (dd, 1H); 4,02 (t, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,6-3,4 (m, 2H); 3,16 (dd, 1H); 2,94 (dd, 1H).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 59

Ácido 3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]eto-xi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 58, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 85%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,42 (t, NH); 8,08-8 (m, 2H); 7,94 (d, 2H), 7,89 (d, 2H); 7,85-7,65 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,3-7,2 (m, 2H); 7,13 (d, 1H); 7,02 (td, 1H); 6,9-6,8 (m, 3H); 4,90 (dd, 1H); 4,02 (t, 2H); 3,52 (s, 2H); 3,65-3,3 (m, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,94 (dd, 1H).

Ejemplo 60

2,3-Dihidro-N-[(2-nitrofenil)metil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir del 2-(aminometil)nitrobenzoceno, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 71%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,89 (t, NH); 8,1-8,0 (m, 3H); 8,0-7,85 (m, 4H), 7,85-7,65 (m, 3H); 7,65-7,45 (m, 3H); 7,3-7,1 (m, 2H); 7,04 (dd, 1H); 4,97 (dd, 1H); 4,68 (dd, 1H); 4,60 (dd, 1H); 3,21 (dd, 1H); 2,98 (dd, 1H).

Ejemplo 61

N-[(2-aminofenil)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

683 mg (1.17 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 60, se disuelven en 10 ml de metanol. Se añaden 68 mg de carbono paladiado al 10%. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente a presión atmosférica de hidrógeno durante 2 horas. A continuación se filtra el medio de reacción y el filtrado se concentra a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica a continuación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (98/2; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de una espuma blanca (rendimiento = 80%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,64 (t, NH); 8,08-8 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,89 (d, 2H); 7,85-7,65 (m, 2H), 7,50 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,1-6,9 (m, 3H); 6,63 (dd, 1H); 6,51 (td, 1H); 5,03 (s ancho, NH₂); 4,91 (dd, 1H); 4,24 (dd, 1H); 4,14 (dd, 1H); 3,17 (dd, 1H); 2,96 (dd, 1H).

Preparación XII

Ester metílico del ácido 2-cianobencenobutanoico

Se prepara una solución de 369 mg (3,02 mmoles) de 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonano) en 6 ml de THF anhidro en atmósfera de argón. A esta solución se le añaden 0,32 ml (3,02 mmoles) del éster metílico del ácido 3-butenóico. El medio se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Se prepara una solución de 500 mg (2,75 mmoles) de 2-bromobenzonitrilo en 8 ml de THF anhidro en un segundo matraz de fondo redondo. 445 mg (8,24 mmoles) de metilato de sodio, 68 mg (0,08 mmoles) de PdCl₂dppf y la solución previa se añaden gota a gota de manera sucesiva a esta solución en argón. El medio de reacción se lleva a la temperatura de reflujo posteriormente durante 2 horas y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, y finalmente a reflujo durante 3 horas. Se añade agua y acetato de etilo al medio de reacción, y las dos fases se separan. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica a continuación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de metilciclohexano/acetato de etilo (90/10; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 36%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,78 (dd, 1H); 7,62 (td, 1H); 7,47 (dd, 1H), 7,41 (td, 1H); 3,58 (s, CH₃); 2,81 (t, 2H); 2,36 (t, 2H); 1,88 (quintuplete, 2H).

Preparación XIII

Ester metílico del ácido 2-(aminometil)benzenobutanoico

Se prepara una solución de 176 mg (0,866 mmoles) del éster obtenido de acuerdo con la Preparación XII en 15 ml de metanol y 0,1 ml de ácido clorhídrico 10 N. Se añaden 20 mg de carbono paladiado al 10%, y se agita durante 6 horas a temperatura ambiente a presión atmosférica de hidrógeno. El medio de reacción se filtra a continuación y el filtrado

ES 2 322 620 T3

se concentra a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica a continuación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (95/5; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 50%).

- 5 ^1H RMN (DMSO, 250 MHz) δ : 7,5-7,35 (m, 1H); 7,35-7,1 (m, 3H); 3,97 (s, 2H); 3,60 (s, CH_3); 2,64 (t, 2H); 2,39 (t, 2H); 1,76 (quintuplete, 2H).

Ejemplo 62

- 10 *Ester metílico del ácido 2-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenobutanoico*

- 15 Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación XIII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 48%).

- 20 ^1H RMN (DMSO, 500 MHz) δ : 8,65 (t, NH); 8,08-8 (m, 2H); 7,93 (d, 2H); 7,91 (d, 2H); 7,77 (d, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,3-7,1 (m, 6H); 7,05 (t, 1H); 4,93 (dd, 1H); 4,41 (dd, 1H); 4,33 (dd, 1H); 3,60 (s, CH_3); 3,17 (dd, 1H); 2,97 (dd, 1H); 2,64 (t, 2H); 2,38 (t, 2H); 1,80 (quintuplete, 2H).

Ejemplo 63

- 25 *Ácido 2-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenobutanoico*

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del éster metílico obtenido de acuerdo con el Ejemplo 62, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 81%).

- 30 ^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 12,1 (s ancho, COOH); 8,67 (t, NH); 8,08-8 (m, 2H); 7,94 (d, 2H); 7,90 (d, 2H); 7,85-7,65 (m, 2H); 7,50 (d, 1H); 7,3-7,1 (m, 6H); 7,03 (td, 1H); 4,92 (dd, 1H); 4,41 (dd, 1H); 4,32 (dd, 1H); 3,17 (dd, 1H); 2,96 (dd, 1H); 2,63 (t, 2H); 2,28 (t, 2H); 1,76 (quintuplete, 2H).

Ejemplo 64

2,3-Dihidro-N-[(2-hidroxifenil)metil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

- 40 Se prepara una solución de 100 mg (0,224 mmoles) del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV en 2 ml de diclorometano, y se añaden a continuación 47 mg (0,246 mmoles) de EDCI y 33 mg (0,246 mmoles) de HOBT. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añaden 28 mg (0,224 mmoles) de 2-(aminometil)fenol. El medio de reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora 50 minutos. El medio se trata a continuación mediante la adición de diclorometano y la fase orgánica se lava con agua. A continuación la fase
45 orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida y de este modo se obtiene el producto esperado en forma de una espuma blanca (rendimiento = 99%).

- 50 ^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 9,55 (s, OH); 8,54 (t, NH); 8,1-8 (m, 2H); 7,94 (d, 2H); 7,90 (d, 2H); 7,85-7,65 (m, 2H); 7,51 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,2-7,00 (m, 4H); 6,81 (dd, 1H); 6,73 (td, 1H); 4,97 (dd, 1H); 4,33 (dd, 1H); 4,23 (dd, 1H); 3,15 (dd, 1H); 2,98 (dd, 1H).

Ejemplo 65

- 55 *2,3-Dihidro-N-[(2-cianofenil)metil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida*

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir del 2-(aminometil)benzonitrilo, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido rosa (rendimiento = 23%).

- 60 P. f. = 70°C.

Preparación XIV

- 65 *Ester metílico del ácido (3-cianofenoxi)acético*

Se prepara una solución de 5,95 g (50 mmoles) de 3-hidroxibenzonitrilo en 60 ml de acetona y se añaden 9,2 g (60 mmoles) de bromoacetato de metilo, 6,9 g de carbonato de potasio y 0,15 g de yoduro de sodio. La mezcla se agita a

ES 2 322 620 T3

la temperatura de reflujo del disolvente durante 3 horas y se concentra a continuación a presión reducida. El residuo se resuspende en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a continuación a presión reducida. El producto en bruto se recrystaliza primero en éter isopropílico y a continuación en 30 ml de una mezcla de etanol/agua (1/1). De este modo se obtienen 6 g del éster esperado en forma de cristales blancos (rendimiento = 62%).

P. f. = 66°C.

10 Preparación XV

Clorhidrato del éster metílico del ácido 3-(aminometil)fenoxiacético

Se prepara una solución de 1,9 g (10 mmoles) del éster metílico del ácido (3-cianofenoxi)acético en 60 ml de metanol y 1 ml de ácido clorhídrico 10 N. Se añaden 0,2 g de carbono paladiado al 10%, y la mezcla se agita a presión atmosférica de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se elimina mediante filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. El producto en bruto se resuspende en 10 ml de metanol y la solución se diluye con 50 ml de éter etílico. El producto, cristalizado de esta manera, se separa por filtración y se seca a presión reducida. De este modo se obtienen 2 g del éster esperado en forma de cristales blancos (rendimiento = 86%).

P. f. = 118°C.

25 Ejemplo 66

Ester metílico del ácido [3-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]acético

Operando de forma análoga a la Preparación I, comenzando a partir del ácido obtenido en la Preparación IV y de la amina obtenida de acuerdo con la Preparación XV, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 47%).

P. f. = 50°C.

35 Ejemplo 67

Ester metílico del ácido [4-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]acético

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del éster metílico del ácido (4-aminometil)fenoxiacético, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 27%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,70 (t, NH); 8,03 (m, 2H); 7,96-7,90 (m, 4H); 7,88-7,80 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,25-7,10 (m, 4H); 7,24 (t, 1H); 6,90 (d, 2H); 4,91 (dd, 1H); 4,77 (s, 2H); 4,27 (m, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,3-3,1 (m, 1H); 3,00-2,93 (m, 1H).

50 Preparación XVI

N-(4-cianofenil)-β-alanina

Se prepara una solución de 3,54 g (30 mmoles) de 4-aminobenzonitrilo en 10 ml de acetonitrilo, y se añaden 2,16 g (30 mmoles) de propiolactona a la temperatura de reflujo del disolvente. La mezcla se agita a la temperatura de reflujo del disolvente durante 18 horas, y a continuación se enfría. El residuo se resuspende en agua y se extrae con acetato de etilo. El precipitado blanco formado se separa por filtración y se lava con 5 ml de éter etílico y a continuación se seca. De este modo se obtienen 3,4 g del ácido esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 59%).

P. f. = 150°C.

60 Preparación XVII

Clorhidrato del éster metílico de la N-(4-cianofenil)-β-alanina

Se prepara una solución de 2 g (10,5 mmoles) del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación XVI en 50 ml de metanol, y se añaden 2,5 g (21 mmoles) de cloruro de tionilo a 0°C. La mezcla se agita posteriormente durante 2 horas a la temperatura de reflujo del disolvente y se concentra a continuación a presión reducida. El residuo se resuspende

ES 2 322 620 T3

en tolueno y se concentra nuevamente a presión reducida. De este modo se obtienen 2,72 g de la sal del éster esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 76%).

P. f. = 121°C.

Preparación XVIII

Diclorhidrato del éster metílico de la N-[4-(aminometil)fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga a la Preparación XV, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XVII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 99%).

P. f. = 201°C.

Ejemplo 68

Ester metílico de la N-[4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XVIII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 57%).

P. f. = 61°C.

Ejemplo 69

N-[4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 68, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 62%).

P. f. = 82°C.

Preparación XIX

N-(3-cianofenil)-β-alanina

Operando de forma análoga a la Preparación XVI, comenzando a partir de 3-aminobenzonitrilo, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido color crudo (rendimiento = 14%).

P. f. = 119°C.

Preparación XX

Clorhidrato del éster metílico de la N-(3-cianofenil)-β-alanina

Operando de forma análoga a la Preparación XVII, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XIX, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido color blanco crudo (rendimiento = 99%).

P. f. = 102°C.

Preparación XXI

Diclorhidrato del éster metílico de la N-[3-(aminometil)fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga a la Preparación XVIII, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XX, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 84%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,40 (s ancho, 3H); 7,14 (t, 1 H); 6,77-6,67 (m, 3H); 3,89 (m, 2H); 3,64 (s, 3H); 3,39 (t, 2H); 2,71 (t, 2 H).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 70

Ester metílico de la N-[3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXI, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 25%).

P. f. = 57°C.

Ejemplo 71

N-[3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 70, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 94%).

P. f. = 85°C.

Preparación XXII

Ester metílico de la N-(2-cianofenil)-β-alanina

Operando de forma análoga a la Preparación XVII, comenzando a partir de la N-(2-cianofenil)-β-alanina, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 70%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 7,47-7,39 (m, 2H); 6,80 (d, 1H); 6,66 (t, 1H); 6,05 (t, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,44 (c, 2H); 2,63 (t, 2H).

Preparación XXIII

Clorhidrato del éster metílico de la N-[2-(aminometil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga a la Preparación XV, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento = 44%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,16 (s ancho, 3H); 7,23-7,17 (m, 2H); 6,67 (d, 1H); 6,62 (m, 1H); 5,59 (s ancho, 1H); 3,90 (s, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,31 (t, 2H); 2,67 (t, 2H).

Ejemplo 72

Ester metílico de la N-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXIII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 73%).

P. f. = 60°C.

Ejemplo 73

N-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 72, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 79%).

P. f. = 94°C.

Preparación XXIV

Ácido 3-(2-cianofenoxi)propanoico

Operando de forma análoga a la Preparación XVI, comenzando a partir de 2-hidroxibenzonitrilo, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido marrón (rendimiento = 90%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 12,42 (s ancho, 1H); 7,73-7,66 (m, 2H); 7,29 (d, 1H); 7,10 (t, 1H); 4,36 (t, 2H); 2,77 (t, 2H).

Preparación XXV

Ester metílico del ácido 3-(2-cianofenoxi)propanoico

Operando de forma análoga a la Preparación XVII, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXIV, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 50%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 7,73-7,63 (m, 2H); 7,29 (d, 1H); 7,10 (t, 1H); 4,36 (t, 2H); 3,64 (s, 3H); 2,86 (t, 2H).

Preparación XXVI

Clorhidrato del éster metílico del ácido 3-[2-(aminometil)fenoxi]propanoico

Operando de forma análoga a la Preparación XV, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXV, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido color crudo (rendimiento = 54%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,2 (s ancho, 3H); 7,41-7,34 (m, 2H); 7,3 (d, 1H); 7,02 (t, 1H); 4,26 (t, 2H); 3,91 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 2,88 (t, 2H).

Ejemplo 74

Ester metílico del ácido 3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]propanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXVI, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 25%).

P. f. = 131°C.

Ejemplo 75

Ácido 3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]propanoico

Se prepara una mezcla de 22 mg (0,52 mmoles) de litina y 53 mg (1,57 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% en 2 ml de THF (tetrahidrofurano), y se añade una solución de 278 mg (0,43 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 74 en 2 ml de THF. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y se acidifica a continuación con ayuda de una solución de ácido clorhídrico diluido y se extrae con 25 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (9/1; volumen/volumen). De este modo se obtienen 141 mg del ácido esperado en forma de un polvo blanco (rendimiento = 52%).

P. f. = 100°C.

Preparación XXVII

Ester metílico del ácido [[3-[[bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]metil]fenil]tio]acético

Se prepara una suspensión de 44 mg (1,1 mmoles) de hidruro de sodio al 60% en aceite, en 8 ml de dimetilformamida (DMF), y se añaden 238 mg (1,1 mmoles) de iminodicarboxilato de di-*t*-butilo. La mezcla de reacción se agita a

ES 2 322 620 T3

60°C durante 30 minutos y a continuación se enfría a temperatura ambiente. A continuación se añade una solución de 230 mg (1 mmoles) del éster metílico del ácido [3-(clorometil)feniltio]acético en 3 ml de DMF. El medio de reacción se agita a 50°C durante 90 minutos y a continuación se enfría y se vierte en 30 ml de agua. La fase acuosa obtenida se extrae con acetato de etilo (dos veces) y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/acetato de etilo (95/5; volumen/volumen). De este modo se obtienen 300 mg del compuesto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 73%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 7,34-7,25 (m, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,07 (d, 1H); 4,64 (s, 2H); 3,86 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 1,39 (s, 18).

Preparación XXVIII

15 *Ester metílico del ácido [[3-(aminometil)fenil]tio]acético*

Se prepara una solución de 290 mg (0,7 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXVII en 4 ml de dioxano saturado con cloruro de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentra a continuación a presión reducida. El producto en bruto se cristaliza mediante trituración en éter etílico. De este modo se obtienen 150 mg del compuesto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 88%).

P. f. = 72°C.

25 Ejemplo 76

Ester metílico del ácido [[3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]tio]acético

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXVIII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 63%).

P. f. = 51°C.

35 Ejemplo 77

Ácido [[3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]tio]acético

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 76, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 98%).

P. f. = 75°C.

Ejemplo 78

Ester metílico del ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(aminometil)benzoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 51%).

P. f. = 70°C.

Ejemplo 79

Ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 78, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 50%).

P. f. = 120°C.

Ejemplo 80

Ester metílico del ácido 3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido 3-(aminometil)benzoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 56%).

P. f. = 50°C.

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,84 (t, NH); 8,03 (m, 2H); 7,96-7,75 (m, 8H); 7,56-7,48 (m, 3H); 7,25 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); 4,921 (dd, 1H); 4,41 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,2-3,1 (m, 1H); 3,0-2,93 (m, 1H).

Ejemplo 81

Ácido 3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 80, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 82%).

P. f. = 96°C.

Preparación XXIX

Clorhidrato del éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-(aminometil)benzoico

Operando de forma análoga a la Preparación XV, comenzando a partir del éster t-butilico del ácido 2-cianobenzoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 87%).

P. f. = 177°C.

Ejemplo 82

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXIX, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 69%).

P. f. = 68°C.

Ejemplo 83

Ácido 2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 25, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 82, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 90%).

P. f. = 118°C.

Ejemplo 84

Ester metílico del ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(aminometil)bencenoacético, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 83%).

P. f. = 120°C.

Ejemplo 85

Ácido 4-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 84, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 56%).

P. f. = 90°C.

Ejemplo 85a

Sal potásica del ácido 4-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Se prepara una solución de 250 mg (0,42 mmoles) del ácido obtenido de acuerdo con el Ejemplo 85 en 1 ml de acetonitrilo, y se añaden 0,84 ml de una solución acuosa de potasa 0,5 N. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se diluye con 10 ml de agua pura y se liofiliza. De este modo se obtiene la sal esperada en forma de un polvo blanco.

P. f. = 150-160°C.

Ejemplo 85b

Sal de dietanolamina del ácido 4-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 85a con dietanolamina, la sal esperada se obtiene en forma de un polvo blanco.

P. f. = 55-60°C.

Ejemplo 85c

Sal de colina del ácido 4-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 85a con una solución de hidróxido de colina en metanol, la sal esperada se obtiene en forma de un polvo blanco.

P. f. = 75-80°C.

Ejemplo 85d

Sal de tris del ácido 4-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 85a con 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, la sal esperada se obtiene en forma de un polvo blanco.

P. f. = 66-70°C.

Ejemplo 86

Ester metílico del ácido 3-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido 3-(aminometil)bencenoacético, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 66%).

P. f. = 60°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 87

Ácido 3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 86, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 62%).

P. f. = 80°C.

Preparación XXX

Clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(aminometil)bencenopropanoico

Operando de forma análoga a la Preparación XV, comenzando a partir del éster metílico del ácido (2E)-3-(4-cianofenil)-2-propenoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 72%).

P. f. = 215°C.

Ejemplo 88

Ester metílico del ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenopropanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXX, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 91%).

P. f. = 61°C.

Ejemplo 89

Ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenopropanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 88, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 53%).

P. f. = 85°C.

Ejemplo 90

Ester etílico del ácido 3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenopropanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del clorhidrato del éster etílico del ácido 3-[3-(aminometil)benceno]propanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 51%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,73 (t, NH); 8,02 (m, 2H); 7,93 (m, 4H); 7,77-7,72 (m, 2H); 7,50 (d, 1H); 7,25-7,03 (m, 7H); 4,91 (dd, 1H); 4,31 (d, 2H); 4,02 (c, 2H); 3,2-2,9 (m, 2H); 2,81 (t, 2H); 2,58 (t, 2H); 1,14 (t, 3H).

Ejemplo 91

Ácido 3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenopropanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 90, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 81%).

P. f. = 135°C.

ES 2 322 620 T3

Preparación XXXI

Clorhidrato del éster etílico del ácido 2-(aminometil)bencenopropanoico

5 Operando de forma análoga a la Preparación XXX, comenzando a partir del éster etílico del ácido (2E)-3-(2-cianofenil)-2-propenoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 40%).

P. f. = 107-110°C.

10

Ejemplo 92

Ester etílico del ácido 2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenopropanoico

15

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXXI, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 60%).

P. f. = 48°C.

20

Ejemplo 93

Ácido 2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenopropanoico

25

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 92, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 77%).

P. f. = 94°C.

30

Preparación XXXII

Ester metílico del ácido 4-[4-[[bis(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]metil]fenil]butanoico

35

Operando de forma análoga a la Preparación XXVII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 4-(clorometil)bencenobutanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 36%).

40

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 7,14 (s, 4H); 4,66 (s, 2H); 3,56 (s, 3H); 2,56 (t, 2H); 2,27 (t, 2H); 1,79 (c, 2H); 1,39 (s, 18H).

Preparación XXXIII

45

Clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(aminometil)bencenobutanoico

Operando de forma análoga a la Preparación XXVIII, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXXII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 80%).

50

P. f. = 205°C.

Ejemplo 94

55

Ester metílico del ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenobutanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXXIII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 71%).

60

P. f. = 55°C.

65

Ejemplo 95

Ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenobutanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 94, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 91%).

P. f. = 75°C.

Preparación XXXIV

Clorhidrato del éster metílico del ácido 3-(aminometil)bencenobutanoico

Operando de forma análoga a la Preparación XV, comenzando a partir del éster metílico del ácido 3-cianobencenobutanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 84%).

P. f. = 90°C.

Ejemplo 96

Ester metílico del ácido 3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenobutanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXXIV, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 81%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,72 (t, NH); 8,02 (m, 2H); 7,93 (m, 4H); 7,78-7,72 (m, 2H); 7,50 (d, 1H); 7,25-7,03 (m, 7H); 4,91 (dd, 1H); 4,31 (d, 2H); 3,57 (s, 3H); 3,2-3,1 (m, 1H); 3,0-2,94 (m, 1H); 2,55 (t, 2H); 2,32 (t, 2H); 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 97

Ácido 3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenobutanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 96, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 92%).

P. f. = 76°C.

Preparación XXXV

Cloruro del ácido (2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga a la Preparación VI, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 98%).

Preparación XXXVI

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[2-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Una solución de 3 g (9,1 mmoles) del ácido 4-[2-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético en 60 ml de cloroformo se enfría a -30°C y se añaden 18 g (10,9 mmoles) de cloroformiato de etilo y 1,52 ml (10,9 mmoles) de trietilamina. La mezcla se agita durante 1 hora a -30°C y a continuación se añaden 1,63 g (22 mmoles) de t-butanol y 1,52 ml (10,9 mmoles) de trietilamina. La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y se concentra a continuación a presión reducida. El residuo de la evaporación se resuspende en 100 ml de acetato de etilo y la fase orgánica obtenida se lava con agua y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metilciclohexano (1/1; volumen/volumen). De este modo se obtienen 930 mg del compuesto esperado (rendimiento = 26%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,46 (t, 1H); 7,38-7,28 (m, 5H); 7,13 (d, 2H); 6,86 (d, 2H); 5,03 (s, 2H); 3,96 (t, 2H); 3,45 (s, 2H); 3,36 (c, 2H); 1,38 (s, 9H).

ES 2 322 620 T3

Preparación XXXVII

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 4-[2-(amino)etoxi]bencenoacético

Se añaden 91 mg de carbono paladiado al 10% a una solución de 910 mg (2,36 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXXVI en 15 ml de THF y 1 ml de agua y esta mezcla se agita a presión atmosférica de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. El catalizador se elimina por filtración a continuación y el filtrado se concentra a presión reducida. De este modo se obtienen 575 mg del producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 97%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,15 (d, 2H); 6,93 (d, 2H); 3,91 (t, 2H); 6,89 (d, 2H); 2,85 (t, 2H); 3,45 (s, 2H); 1,38 (s, 9H); (protones no visibles de NH₂).

Ejemplo 98

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Se prepara una solución de 1,1 g (2,35 mmoles) del cloruro de ácido obtenido de acuerdo con la Preparación XXXV en 15 ml de diclorometano, y se añaden 575 mg (4,72 mmoles) de la amina obtenida de acuerdo con la Preparación XXXVII y 0,658 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentra a continuación a presión reducida. El residuo de la evaporación se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/acetato de etilo (9/1; volumen/volumen). De este modo se obtienen 1,2 g del compuesto esperado en forma de un sólido beige amorfo (rendimiento = 77%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,42 (t, 1H); 8,02 (m, 2H); 7,95-7,72 (m, 6H); 7,48 (d, 1H); 7,16-7,11 (m, 5H); 7,03 (t, 1H); 6,89 (d, 2H); 4,89 (dd, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,57-3,42 (m, 4H); 3,20-2,89 (m, 2H); 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 99

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 25, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 98, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 97%).

P. f. = 112-113°C.

Ejemplo 100

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Se prepara una solución de 233 mg (1,288 mmoles) del ácido 4-(2-aminoetoxi)benzoico en 3,73 ml de agua y 2,13 ml de trietilamina. A continuación se añaden 12,8 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente, seguido de una solución de 300 mg (0,644 mmoles) del cloruro de ácido obtenido de acuerdo con la Preparación XXXV en 2,13 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentra a continuación a presión reducida. El residuo de la evaporación se resuspende en diclorometano y se lava con una solución de ácido acético al 3%. La fase orgánica se concentra a presión reducida y el producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía de fase inversa en RP18 eluyendo con ayuda de una mezcla de acetonitrilo/agua (55/45; volumen/volumen). De este modo se obtienen 350 mg del producto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 89%).

P. f. = 95-100°C.

Ejemplo 101

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]bencenoacético

Se prepara una solución de 177 mg (0,75 mmoles) del éster *t*-butílico del ácido 4-(2-aminoetil)bencenoacético en 3 ml de diclorometano. Se añaden a continuación 385 mg (equivalente a 1 mmol) de morfina soportada en un copolímero de estireno/divinilbenceno a temperatura ambiente, seguido de una solución de 350 mg (0,75 mmoles) del cloruro de ácido obtenido de acuerdo con la Preparación XXXV en 2,13 ml de diclorometano. La mezcla de

ES 2 322 620 T3

reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se filtra y se concentra a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/acetato de etilo (8/2; volumen/volumen). De este modo se obtienen 430 mg del producto esperado en forma de un aceite (rendimiento = 95%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,23 (t, 1H); 8,02-7,72 (m, 8H); 7,49 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,13-7,11 (m, 5H); 7,03 (t, 1H); 4,80 (dd, 1H); 3,50 (s, 2H); 3,38-3,29 (m, 2H); 3,07 (dd, 1H); 2,84 (dd, 1H); 2,72 (t, 2H); 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 102

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 25, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 101, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 69%).

P. f. = 110°C.

Ejemplo 103

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir del éster t-butilico del ácido 3-(2-aminoetil)bencenoacético, el producto esperado se obtiene en forma de una pasta blanca (rendimiento = 95%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,26 (t, 1H); 8,03-7,72 (m, 8H); 7,49 (d, 1H); 7,25-7,03 (m, 7H); 4,81 (dd, 1H); 3,51 (s, 2H); 3,36-3,30 (m, 2H); 3,21 (dd, 1H); 2,90 (dd, 1H); 2,73 (t, 2H); 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 104

Ácido 3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 25, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 103, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 84%).

P. f. = 90°C.

Ejemplo 105

(2S)-2,3-dihidro-N-[2-(4-piridiniloxi)etil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir de la 2-(4-piridiniloxi)etanamina, el producto esperado se obtiene en forma de una pasta blanca (rendimiento = 37%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,45 (t, 1H); 8,39-8,36 (m, 2H); 8,03-7,72 (m, 8H); 7,48 (d, 1H); 7,27 (t, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 6,98-6,95 (m, 2H); 4,87 (dd, 1H); 4,13 (t, 2H); 3,61-3,44 (m, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,93 (dd, 1H).

Ejemplo 106

(2S)-2,3-dihidro-N-[2-(3-piridiniloxi)etil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir de la 2-(3-piridiniloxi)etanamina, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 63%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,48 (t, 1H); 8,30 (dd, 1H); 8,17 (m, 1H); 8,03-7,65 (m, 8H); 7,50-7,02 (m, 6H); 4,89 (dd, 1H); 4,12 (t, 2H); 3,58-3,50 (m, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,93 (dd, 1H).

Ejemplo 107

Ácido γ -[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]-(γ R)-bencenopentanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 100, comenzando a partir del ácido γ (R)-aminobencenopentanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 50%).

P. f. = 82-84°C.

Ejemplo 108

Ácido α -[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenopropanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 100, comenzando a partir del ácido α -(aminometil)bencenopropanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 48%).

P. f. = 85-90°C.

Ejemplo 109

Ácido 7-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]heptanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 100, comenzando a partir del ácido 7-aminoheptanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 14%).

P. f. = 65-70°C.

Ejemplo 110

Ácido 9-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]nonanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 100, comenzando a partir del ácido 9-aminononanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 23%).

P. f. = 60°C.

Ejemplo 111

Ácido β -[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenopropanoico

Se prepara una mezcla de 38,5 mg (0,215 mmoles) del ácido β -(aminometil)bencenopropanoico, 2 ml de THF, 23 mg (0,217 mmoles) de carbonato de sodio y 0,7 mg (0,02 mmoles) de bromuro de dodeciltrimetilamonio. La mezcla se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente y se añaden 100 mg (0,215 mmoles) del cloruro de ácido obtenido de acuerdo con la Preparación XXXV. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación a la temperatura de reflujo del disolvente durante 16 horas y a continuación se enfría y se filtra. El sólido residual se lava con 5 ml de THF y los filtrados combinados se concentran a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía de fase inversa en sílice injertado en RP18 eluyendo con ayuda de una mezcla de agua/acetonitrilo (45/55; volumen/volumen). De este modo se obtienen 26 mg del compuesto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 20%).

P. f. = 90°C.

Ejemplo 112

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido β -[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]-(β S)-bencenobutanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir del éster t-butilico del ácido (β S)- β -aminobencenobutanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 67%).

P. f. = 50°C.

Ejemplo 113

Ácido β -[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]-(β S)-bencenobutanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 25, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 112, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 98%).

P. f. = 78-82°C.

Preparación XXXVIII

Ester metílico del ácido 5-(4-cianofenoxi)pentanoico

Se prepara una solución de 408,6 mg (3,43 mmoles) de 4-hidroxibenzonitrilo en 15 ml de acetonitrilo, y se añaden 1,12 g (3,43 mmoles) de carbonato de cesio y a continuación 803 mg (4,12 mmoles) del éster metílico del ácido 5-bromopentanoico. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y se concentra a continuación a presión reducida. El residuo de la evaporación se resuspende en acetato de etilo y la fase orgánica obtenida se lava con agua y a continuación se seca y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metilciclohexano (6/4; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un sólido pastoso (rendimiento = 71%).

^1H RMN (DMSO, 250 MHz) δ : 7,78-7,72 (m, 2H); 7,12-7,06 (m, 2H); 4,06 (t, 2H); 3,58 (s, 3H); 2,38 (t, 2H); 1,78-1,63 (m, 4H).

Preparación XXXIX

Ester metílico del ácido 5-[4-(aminometil)fenoxi]pentanoico (clorhidrato)

Operando de forma análoga a la Preparación XV en presencia de ácido clorhídrico, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXXVIII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 83%).

P. f. = 198-200°C.

Ejemplo 114

Ester metílico del ácido 5-[4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]pentanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XXXIX, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 98%).

P. f. = 50°C.

Ejemplo 115

Ácido 5-[4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]pentanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 114, el ácido esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 98%).

P. f. = 70°C.

ES 2 322 620 T3

Preparación XL

Ester metílico del ácido 4-(3-cianofenoxi)butanoico

Operando de forma análoga a la Preparación XXXVIII, comenzando a partir de 3-hidroxibenzonitrilo y del éster metílico del ácido 4-bromobutanoico, el éster esperado se obtiene en forma de un líquido naranja (rendimiento = 98%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ : 7,49 (t, 1H); 7,40-7,37 (m, 2H); 7,29-7,22 (m, 1H); 4,05 (t, 2H); 3,60 (s, 3H); 2,51-2,45 (m, 2H); 2,05-1,93 (m, 2H).

Preparación XLI

Ester metílico del ácido 4-[3-(aminometil)fenoxi]butanoico (clorhidrato)

Operando de forma análoga a la Preparación XXXIX, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XL, el éster esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 87%).

P. f. = 104°C.

Ejemplo 116

Ester metílico del ácido 4-[3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]butanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XLI, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 96%).

P. f. = 50°C.

Ejemplo 117

Ácido 4-[3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]butanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 116, el ácido esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 97%).

P. f. = 70°C.

Preparación XLII

Ester 1-metilestérico del ácido 2-(2-aminoetoxi)bencenoacético (clorhidrato)

Se prepara una solución de 865 mg (4,45 mmoles) del éster isopropílico del ácido 2-hidroxibencenoacético en 5 ml de acetonitrilo, y se añaden 1,45 g (4,45 mmoles) de carbonato de cesio. La mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y a continuación se añaden 500 mg (2,23 mmoles) de (2-bromoetil)carbamato de *t*-butilo. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentra a continuación a presión reducida. El residuo de la evaporación se trata a continuación con 4,7 ml de ácido trifluoroacético durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se diluye con agua y acetato de etilo. La mezcla se neutraliza con una solución de sosa y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra parcialmente a presión reducida. El producto en bruto se fija en sílice sulfónico injertado (Varian Megabond SCX) y se libera con una solución de amoníaco en metanol. El producto esperado se obtiene en forma de base mediante la concentración del líquido de elución, y a continuación se salifica con una solución de cloruro de hidrógeno en éter etílico. De este modo se obtiene la sal esperada en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 61%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,21 (s, 3H); 7,28-7,17 (m, 2H); 7,00-6,91 (m, 2H); 4,90 (hep, 1H); 4,17 (t, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,15 (hex, 2H); 1,18 (d, 6H).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 118

Ester 1-metiletilico del ácido 2-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XLII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 92%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,32 (t, 1H); 8,02-7,72 (m, 8H); 7,51 (d, 1H); 7,25-6,89 (m, 7H); 4,93-4,83 (m, 2H); 4,01 (t, 2H); 3,57-3,39 (m, 4H); 3,20-2,92 (m, 2H); 1,16 (d, 6H).

Ejemplo 119

Ácido 2-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 118, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 52%).

P. f. = 131-134°C.

Ejemplo 120

N-[[4-[(dimetilamino)carbonil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir de la 4-(aminometil)-N,N-dimetilbencenocarboxamida, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 54%).

P. f. = 70°C.

Preparación XLIII

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 4-(3-bromofenoxi)butanoico

Se colocan 1,3 g del ácido 4-(3-bromofenoxi)butanoico, 8 ml de isobuteno líquido y 2 gotas de ácido sulfúrico en un reactor resistente a la presión. El reactor se cierra y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La presión residual se libera suavemente y el producto se resuspende en una solución de acetato de etilo y bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lava con agua y a continuación se seca y se concentra a presión reducida. De este modo se obtiene el éster esperado en forma de un líquido incoloro (rendimiento = 94%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 7,26-7,21 (m, 1H); 7,13-7,09 (m, 2H); 6,96-6,92 (m, 1H); 3,98 (t, 2H); 2,34 (t, 2H); 1,95-1,86 (m, 2H); 1,41 (s, 9H).

Preparación XLIV

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 4-[3-[(E)-2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)etenil]fenoxi]butanoico

Se prepara una mezcla de 342 mg (1,98 mmoles) de N-(2-etenil)ftalimida, 620 mg (1,98 mmoles) del éster obtenido de acuerdo con la Preparación XLIII, 13,3 mg (0,06 mmoles) de acetato de paladio, 450 µl (2,5 mmoles) de diisopropiletilamina y 53 µl (0,22 mmoles) de tri-*t*-butilfosfina en 8 ml de acetonitrilo, y esta mezcla se calienta mediante microondas durante 20 minutos a 150°C. Después de la eliminación del disolvente, el producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/acetato de etilo (95/5; volumen/volumen). De este modo se obtienen 568 mg del compuesto esperado en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 70%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,96-7,87 (m, 4H); 7,47-7,06 (m, 5H); 6,85-6,82 (m, 1H); 4,02 (t, 2H); 2,38 (t, 2H); 1,98-1,92 (m, 2H); 1,42 (s, 9H).

ES 2 322 620 T3

Preparación XLV

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[3-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)etil]fenoxi]butanoico

5 Se prepara una solución de 565 mg (1,38 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XLIV en 8 ml de THF y 2 ml de etanol, y se añaden 209 mg de carbono paladiado al 10%. Esta mezcla se somete a hidrogenación a 3500 hPa a temperatura ambiente y a continuación se filtra y se concentra a presión reducida. De este modo se obtienen 536 mg del compuesto esperado en forma de un sólido beige (rendimiento = 94%).

10 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,87-7,80 (m, 4H); 7,17-7,11 (m, 1H); 6,74-6,71 (m, 3H); 3,92-3,76 (m, 4H); 2,88 (t, 2H); 2,30 (t, 2H); 1,91-1,82 (m, 2H); 1,39 (s, 9H).

Preparación XLVI

15 *Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[3-[2-(amino)etil]fenoxi]butanoico*

Se prepara una solución de 250 mg (0,63 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XLV en 2,5 ml de etanol, y se añaden 230 mg (0,46 mmoles) de hidrato de hidrazina. Esta mezcla se calienta durante 30 minutos a la temperatura de reflujo del disolvente, y a continuación se filtra y se concentra a presión. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (95/5; volumen/volumen) que contiene el 1% de amoníaco. De este modo se obtienen 244 mg del compuesto esperado en forma de un aceite (rendimiento = 67%).

25 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,20-7,13 (m, 1H); 6,76-6,70 (m, 3H); 3,94 (t, 2H); 2,74 (m, 2H); 2,58 (t, 2H); 2,35 (t, 2H); 1,96-1,88 (m, 2H); 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 121

30 *Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]fenoxi]butanoico*

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XLVI, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido beige (rendimiento = 88%).

40 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,26 (t, 1H); 8,03-7,72 (m, 8H); 7,49 (d, 1H); 7,30-7,00 (m, 4H); 6,78-6,73 (m, 3H); 4,81 (dd, 1H); 3,94 (t, 2H); 3,42-3,30 (m, 2H); 3,06 (dd, 1H); 2,85 (dd, 1H); 2,71 (t, 2H); 2,35 (t, 2H); 1,93-1,88 (m, 2H); 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 122

45 *Ácido 4-[3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]fenoxi]butanoico*

Operando de forma análoga al Ejemplo 25, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 121, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 89%).

50 P. f. = 70°C.

Operando de forma análoga a las Preparaciones XLIII a XLVI, comenzando a partir del ácido 3-(3-bromofenoxi)propanoico, los compuestos siguientes se obtuvieron sucesivamente:

55 Preparación XLVII

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 3-(3-bromofenoxi)propanoico

60 Líquido incoloro (rendimiento = 98%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,24 (t, 1H); 7,14-7,11 (m, 2H); 6,96-6,92 (m, 1H); 4,17 (t, 2H); 2,65 (t, 2H); 1,40 (s, 9H).

65

ES 2 322 620 T3

Preparación XLVIII

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 3-[3-[(E)-2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)etenil]fenoxi]propanoico

5 Sólido amarillo (rendimiento = 21%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,96-7,87 (m, 4H); 7,47-7,07 (m, 5H); 6,86-6,81 (m, 1H); 4,21 (t, 2H); 2,67 (t, 2H); 1,42 (s, 9H).

10

Preparación IL

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 3-[3-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)etil]fenoxi]propanoico

15 Aceite incoloro (rendimiento = 98%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 7,84-7,81 (m, 4H); 7,15 (t, 1H); 6,76-6,71 (m, 3H); 4,07 (t, 2H); 3,81 (t, 2H); 2,89 (t, 2H); 2,61 (t, 2H); 1,39 (s, 9H).

20

Preparación L

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 3-[3-[2-(Amino)etil]fenoxi]propanoico

25 Aceite incoloro (rendimiento = 91%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,20-7,14 (m, 1H); 6,78-6,71 (m, 3H); 4,13 (t, 2H); 2,74 (m, 2H); 2,66-2,56 (m, 4H); 1,39 (s, 9H).

30

Ejemplo 123

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 3-[3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]fenoxi]propanoico

35

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación L, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido beige (rendimiento = 81%).

40 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,23 (t, 1H); 8,02-7,72 (m, 8H); 7,48 (d, 1H); 7,30-7,11 (m, 3H); 7,02 (t, 1H); 6,77-6,74 (m, 3H); 4,80 (dd, 1H); 4,13 (t, 2H); 3,39-3,31 (m, 2H); 3,08 (dd, 1H); 2,85 (dd, 1H); 2,73-2,62 (m, 4H); 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 124

45

Ácido 3-[3-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]fenoxi]propanoico

50 Operando de forma análoga al Ejemplo 25, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 123, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 45%).

P. f. = 78°C.

55 Preparación LI

Ester metílico del ácido 4-[4-[2-(Amino)etil]fenoxi]butanoico (clorhidrato)

60 Operando de forma análoga a la Preparación XV, comenzando a partir del éster metílico del ácido 4-[4-(cianometil)fenoxi]butanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 68%).

P. f. = 168-172°C.

65

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 125

Ester metílico del ácido 4-[4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]fenoxi]butanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LI, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 98%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,18 (t, 1H); 8,03-7,72 (m, 8H); 7,49 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,13-7,01 (m, 4H); 6,80 (d, 2H); 4,80 (dd, 1H); 3,94 (t, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,40-3,30 (m, 2H); 3,04 (dd, 1H); 2,85 (dd, 1H); 2,66 (t, 2H); 2,46 (t, 2H); 2,00-1,89 (m, 2H).

Ejemplo 126

Ácido 4-[4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]fenoxi]butanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 125, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 75%).

P. f. = 70°C.

Preparación LII

Ácido 3-[4-[2-(amino)etil]fenoxi]propanoico (clorhidrato)

Operando de forma análoga a la Preparación XV, comenzando a partir del ácido 3-[4-(cianometil)fenoxi]propanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 23%).

P. f. = 216°C.

Ejemplo 127

Ácido 3-[4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]fenoxi]propanoico

Se prepara una solución de 115 mg (0,47 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LII en 1,3 ml de agua, y se añaden 777 µl de trietilamina y 4,7 ml de acetonitrilo. Finalmente se añade una solución de 240,9 mg (0,51 mmoles) del cloruro de ácido obtenido de acuerdo con la Preparación XXXV en 2 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente, con agitación. El medio de reacción se agita durante 30 minutos y se concentra a continuación a presión reducida. El residuo de la evaporación se resuspende en agua ligeramente acidificada y acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava con agua y a continuación se seca y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (95/5; volumen/volumen) que contiene el 1% de ácido acético. De este modo se obtienen 144 mg del compuesto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 48%).

P. f. = 70°C.

Preparación LIII

Ester metílico del ácido 5-[3-(aminometil)fenoxi]pentanoico (clorhidrato)

Operando de forma análoga a la Preparación XV, comenzando a partir del éster metílico del ácido 5-(3-cianofenoxi)pentanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 94%).

P. f. = 94-98°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 128

Ester metílico del ácido 5-[3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]pentanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LIII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 98%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,74 (t, 1H); 8,03-7,72 (m, 8H); 7,51 (d, 1H); 7,24-7,03 (m, 4H); 6,86-6,80 (m, 3H); 4,92 (dd, 1H); 4,32 (d, 2H); 3,90 (t, 2H); 3,56 (s, 3H); 3,18 (dd, 1H); 2,97 (dd, 1H); 2,36 (t, 2H); 1,73-1,63 (m, 4H).

Ejemplo 129

Ácido 5-[3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]pentanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 128, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 75%).

P. f. = 70°C.

Preparación LIV

Ester metílico del ácido 4-[4-(aminometil)fenoxi]butanoico (clorhidrato)

Operando de forma análoga a la Preparación XV, comenzando a partir del éster metílico del ácido 4-(4-cianofenoxi)butanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 63%).

P. f. = 218°C.

Ejemplo 130

Ester metílico del ácido 4-[4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]butanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 127, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LIV, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 98%).

P. f. = 50°C.

Ejemplo 131

Ácido 4-[4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]butanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 130, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 84%).

P. f. = 78-80°C.

Preparación LV

Ácido 3-[3-(aminometil)fenoxi]propanoico (clorhidrato)

Operando de forma análoga a la Preparación XV, comenzando a partir del ácido 3-(3-cianofenoxi)propanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 73%).

P. f. = 134-138°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 132

Ácido 3-[3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]propanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 127, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LV, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 98%).

P. f. = 70°C.

Preparación LVI

Ácido 3-[4-(aminometil)fenoxi]propanoico (clorhidrato)

Operando de forma análoga a la Preparación XV, comenzando a partir del ácido 3-(4-cianofenoxi)propanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 78%).

P. f. = 163-165°C.

Ejemplo 133

Ácido 3-[4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]propanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 127, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LVI, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 76%).

P. f. = 72°C.

Ejemplo 134

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 127, comenzando a partir del ácido 4-(2-aminoetil)benzoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 89%).

P. f. = 106°C.

Preparación VII

Ester metílico del ácido 3-(4-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico

Se prepara una mezcla de 2,65 g (10,1 mmoles) de trifenilfosfina en 20 ml de tolueno, y se añaden 2 ml (10,2 mmoles) de DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo) a 0°C. La solución obtenida se añade a una solución de 1 g (8,4 mmoles) de 4-hidroxibenzonitrilo y 1,30 ml (10,2 mmoles) del 2,2-dimetil-3-hidroxipropanoato de metilo en 10 ml de tolueno a 0°C. La mezcla de reacción se agita posteriormente durante 30 minutos a 80°C y se concentra a continuación a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de tolueno. De este modo se obtiene el compuesto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 89%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 7,75 (d, 2H); 7,10 (d, 2H); 4,08 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 1,24 (s, 6H).

Preparación LVIII

Ester metílico del ácido 3-[4-(aminometil)fenoxi]-2,2-dimetilpropanoico (clorhidrato)

Operando de forma análoga a la Preparación XV, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LVII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 96%).

P. f. = 140-145°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 135

Ester metílico del ácido 3-[4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]-2,2-dimetilpropanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir de la amina obtenida de acuerdo con la Preparación LVIII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 75%).

P. f. = 68-75°C.

Ejemplo 136

Ácido 3-[4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]-2,2-dimetilpropanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 135, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 74%).

P. f. = 98-105°C.

Ejemplo 137

Ester metílico del ácido 3-[4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]-2,2-dimetilpropanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 4, comenzando a partir de la amina obtenida de acuerdo con la Preparación LVIII, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 51%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,66 (t, 1H); 8,03-7,70 (m, 8H); 7,50 (d, 1H); 7,24-7,12 (m, 4H); 7,03 (t, 1H); 6,86 (d, 2H); 4,88 (dd, 1H); 4,33-4,20 (m, 2H); 3,95 (s, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,16 (dd, 1H); 2,94 (dd, 1H); 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 138

Ácido 3-[4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]-2,2-dimetilpropanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 137, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 88%).

P. f. = 95-105°C.

Ejemplo 139

2,3-Dihidro-N-[[2-(metilamino)fenil]metil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Se añaden 0,028 ml (0,19 mmoles) de trietilamina y 0,018 ml (0,19 mmoles) de sulfato de metilo a una solución de 100 mg (0,18 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 61 en 3 ml de éter etílico. La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 8 horas y se concentra a continuación a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía de fase inversa en sílice injertado en RP18 eluyendo con ayuda de una mezcla de acetonitrilo/agua (6/4; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un polvo blanco (rendimiento = 62%).

P. f. = 86°C.

Ejemplo 140

2,3-Dihidro-N-[[2-(dimetilamino)fenil]metil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Se prepara una solución de 100 mg (0,18 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 61 en 2 ml de acetonitrilo, y se añaden 0,07 ml (0,9 mmoles) de una solución acuosa de formaldehído al 36% a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación se añaden

ES 2 322 620 T3

23 mg (0,36 mmoles) de cianoborohidruro de sodio. La mezcla se agita nuevamente durante 15 minutos, se añaden 0,05 ml de ácido acético y la agitación se continúa durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a continuación a presión reducida y el residuo se resuspende en diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución de sosa N y a continuación con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/isopropanol (95/5; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de una espuma blanca (rendimiento = 95%).

P. f. = 66°C.

Ejemplo 141

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 3-[4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]fenil]propanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 4, comenzando a partir del éster t-butilico del ácido 4-(2-aminoetil)bencenopropanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido amorfo (rendimiento = 89%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,21 (t, 1H); 8,03-7,72 (m, 8H); 7,49 (d, 1H); 7,30-7,03 (m, 7H); 4,81 (dd, 1H); 3,39-3,31 (m, 2H); 3,21 (dd, 1H); 2,88-2,66 (m, 5H); 2,50 (t, 2H); 1,35 (s, 9H).

Ejemplo 142

Ácido 3-[4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]fenil]propanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 25, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 141, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido beige (rendimiento = 94%).

P. f. = 86°C.

Preparación LIX

Ester metílico del ácido 4-[(2-aminoetil)tio]-3-clorobencenoacético (trifluoroacetato)

Se prepara una solución de 957 mg (2,76 mmoles) del éster metílico del ácido 3-cloro-4-[[2-[[[(1,1-dimetiletoksi)carbonil]amino]etil]tio]bencenoacético en 7 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y se concentra a continuación a presión reducida. De este modo se obtiene el compuesto esperado en forma de un aceite beige (rendimiento = 98%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 7,91 (s ancho, 3H); 7,44 (dd, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,28 (dd, 1H); 3,71 (s, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,22 (t, 2H); 3,04 (m, 2H).

Ejemplo 143

Ester metílico del ácido 3-cloro-4-[[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]tio]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir de la amina obtenida de acuerdo con la Preparación LIX, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite (rendimiento = 88%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,51 (t, 1H); 7,83-7,60 (m, 5H); 7,51-7,04 (m, 10H); 4,82 (dd, 1H); 3,68 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,41-2,99 (m, 6H).

Ejemplo 144

Ácido 3-cloro-4-[[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]tio]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 143, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 66%).

P. f. = 86°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 145

Ester metílico del ácido 3-cloro-4-[[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]tio]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 4, comenzando a partir de la amina obtenida de acuerdo con la Preparación LIX, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite (rendimiento = 88%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz): δ = 8,51 (t, 1H); 8,03-7,72 (m, 8H); 7,53-7,47 (m, 2H); 7,39 (d, 1H); 7,25-7,03 (m, 3H); 6,90 (td, 1H); 4,83 (dd, 1H); 3,66 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,42-2,95 (m, 6H).

Ejemplo 146

Ácido 3-cloro-4-[[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]tio]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 145, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 83%).

P. f. = 70°C.

Preparación LX

Ester 1-metiletilílico del ácido 2-(2-aminoetoxi)benzoico (clorhidrato)

Operando de forma análoga a la Preparación XLII, comenzando a partir del éster isopropílico del ácido 2-hidroxibenzoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido amorfo (rendimiento = 37%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,20 (s ancho, 3H); 7,67 (dd, 1H); 7,55 (td, 1H); 7,20 (dd, 1H); 7,07 (td, 1H); 5,11 (hep, 1H); 4,27 (t, 2H); 3,19 (t, 2H); 1,30 (d, 6H).

Ejemplo 147

Ester 1-metiletilílico del ácido 2-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 4, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LX, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 73%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,31 (t, 1H); 8,03-7,78 (m, 8H); 7,60 (dd, 1H); 7,52-7,46 (m, 2H); 7,13 (t, 1H); 7,12-6,99 (m, 4H); 5,11 (hep, 1H); 4,86 (dd, 1H); 4,09 (t, 2H); 3,53 (m, 2H); 3,20-2,92 (m, 2H); 1,29 (d, 6H).

Ejemplo 148

Ácido 2-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 147, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 11%).

P. f. = 70°C.

Ejemplo 149

N-[[4-[(dimetilamino)carbonil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir de la 4-(aminometil)-N,N-dimetilbencenocarboxamida, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 80%).

P. f. = 105-106°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 150

N-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir de la N,N-dimetil-1,4-benzenodimetanamina, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 32%).

P. f. = 53°C.

Ejemplo 151

N-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 4, comenzando a partir de la N,N-dimetil-1,4-benzenodimetanamina, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 25%).

P. f. = 70°C.

Preparación LXI

Ester metílico del ácido 4-(2-aminoetoxi)-3-clorobencenoacético (trifluoroacetato)

Operando de forma análoga a la Preparación XLII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 3-cloro-4-hidroxibencenoacético, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido amorfo (rendimiento = 88%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,99 (s ancho, 3H); 7,37 (d, 1H); 7,23-7,13 (m, 2H); 4,23 (t, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,25 (m, 2H).

Ejemplo 152

*Ester metílico del ácido 3-cloro-4-[2-[[[(2*S*)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1*H*-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético*

Operando de forma análoga al Ejemplo 4, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXI, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido mal cristalizado (rendimiento = 49%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,36 (t, 1H); 8,03-7,72 (m, 8H); 7,49 (d, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,15-7,02 (m, 5H); 4,89 (dd, 1H); 4,12 (m, 2H); 3,63-3,44 (m, 7H); 3,20-2,92 (m, 2H).

Ejemplo 153

*Ácido 3-cloro-4-[2-[[[(2*S*)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1*H*-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético*

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 152, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 80%).

P. f. = 96°C.

Ejemplo 154

2,3-Dihidro-N-[2-(2-piridiniloxi)etil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 4, comenzando a partir del clorhidrato de 2-(2-aminoetoxi)piridina, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 84%).

P. f. = 85°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 155

2,3-Dihidro-N-[(3-nitrofenil)metil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 4, comenzando a partir del clorhidrato de 3-nitrobencenometanamina, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 97%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,97 (t, 1H); 8,17-7,72 (m, 11H); 7,64 (t, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,04 (td, 1H); 4,91 (dd, 1H); 4,48 (d, 2H); 3,20 (dd, 1H); 2,96 (dd, 1H).

Ejemplo 156

N-[(3-aminofenil)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 61, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 155, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 96%).

P. f. = 82°C.

Ejemplo 157

2,3-Dihidro-N-[(4-nitrofenil)metil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 4, comenzando a partir del clorhidrato de la 4-nitrobencenometanamina, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 79%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,96 (t, 1H); 8,19 (dd, 2H); 8,02-7,70 (m, 8H); 7,57-7,51 (m, 3H); 7,26-7,14 (m, 2H); 7,04 (td, 1H); 4,91 (dd, 1H); 4,55-4,40 (m, 2H); 3,21 (dd, 1H); 2,99 (dd, 1H).

Ejemplo 158

N-[(4-aminofenil)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 61, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 157, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 98%).

P. f. = 84°C.

Preparación LXII

Ester metílico del ácido 2,3-dihidro-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico

Se prepara una mezcla de 0,545 g (2,55 mmoles) de clorhidrato del éster metílico del ácido 2,3-dihidro-(2S)-1H-indol-2-carboxílico y 10 ml de acetonitrilo, y se añaden 0,9 g (3,32 mmoles) de cloruro de 4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-sulfonilo y 0,62 ml de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y se concentra a continuación a presión reducida. El residuo se resuspende en 100 ml de acetato de etilo y se lava 3 veces con 75 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a continuación a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/acetato de etilo (98/2; volumen/volumen). De este modo se obtienen 0,83 g del compuesto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 79%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,93-7,74 (m, 6H); 7,42 (d, 1H); 7,34-7,14 (m, 4H); 7,01 (t, 1H); 5,10 (dd, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,38 (dd, 1H); 3,09 (dd, 1H).

Preparación LXIII

Ácido 2,3-dihidro-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 98%).

P. f. = 145-150°C.

Ejemplo 159

2,3-Dihidro-N-(fenilmetil)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

- 5 Se mezcla una solución de 50 mg (0,126 mmoles) del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación LXIII en 3 ml de diclorometano con 140 mg de resina injertada en DCC (activada de antemano lavándola con diclorometano), y se añaden 5 mg (0,036 mmoles) de HOAT y 18 mg (0,17 mmoles) de bencilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añaden aproximadamente 50 mg de resina IR 120, y la mezcla se agita nuevamente durante 3 horas. Las resinas se eliminan a continuación por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. De este modo se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 85%).

P. f. = 65°C.

15 Ejemplo 160

N-[2-(4-clorofenil)etil]-2,3-dihidro-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

- 20 Operando de forma análoga al Ejemplo 159, comenzando a partir de la 2-(4-clorofenil)etanamina, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 91%).

P. f. = 126°C.

25 Ejemplo 161

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

- 30 Operando de forma análoga al Ejemplo 159, comenzando a partir del éster metílico del ácido 4-(2-aminoetoxi)benzoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 94%).

P. f. = 70-72°C.

35 Ejemplo 162

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

- 40 Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 161, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 94%).

P. f. = 108°C.

45 Ejemplo 162a

Sal sódica del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

- 50 La sal se obtiene mediante la liofilización de la solución obtenida mezclando el ácido con una cantidad equimolecular de hidróxido de sodio en agua.

P. f. = 214-224°C.

55 Ejemplo 163

2,3-Dihidro-N-(2-oxo-2-feniletal)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

- 60 Operando de forma análoga al Ejemplo 159, comenzando a partir de la 2-oxo-2-feniletanamina, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 51%).

P. f. = 80-82°C.

65

Ejemplo 164

2,3-Dihidro-N-(2,2-difeniletil)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

- 5 Operando de forma análoga al Ejemplo 159, comenzando a partir de la 2,2-difeniletanamina, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 86%).

P. f. = 80-82°C.

10

Ejemplo 165

1-[(4'-Fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-N-[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

- 15 Operando de forma análoga al Ejemplo 159, comenzando a partir de la (1S,2R)-2-fenilciclopropilamina, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 75%).

P. f. = 80°C.

20

Ejemplo 166

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

25

- Se prepara una solución de 100 mg (0,252 mmoles) del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación LXIII en 2 ml de diclorometano, y se añaden 40,5 µl de cloruro de tionilo y 77 µl de trietilamina a 0°C. La mezcla se agita durante 15 minutos a 0°C y se concentra a continuación a presión reducida. A continuación se añade al cloruro de ácido obtenido de este modo, una suspensión de 54 mg de ácido 4-(2-aminoetoxi)bencenoacético en 2 ml de diclorometano y 77 µl de trietilamina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se diluye con 10 ml de diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (95/5; volumen/volumen). De este modo se obtienen 29 mg del compuesto esperado en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 20%).

35

P. f. = 81°C.

Ejemplo 167

40

Ester 1,1-dimetileílico del ácido β-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]-(βS)-bencenobutanoico

- Operando de forma análoga a la Preparación I, comenzando a partir del éster t-butilico del ácido (βS)-β-aminobenzenobutanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido beige (rendimiento = 62%).

45

P. f. = 67-73°C.

Ejemplo 168

Ácido β-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]-(βS)-bencenobutanoico

- 55 Operando de forma análoga al Ejemplo 25, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 167, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 44%).

P. f. = 87-90°C.

60

Ejemplo 169

Sal sódica del ácido 4-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

65

- Se prepara una solución de 540 mg (0,91 mmoles) del ácido obtenido de acuerdo con el Ejemplo 85 en 5 ml de THF, y se añaden 0,905 ml de una solución acuosa de sosa 1 N a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a 0°C y se concentra a continuación a presión reducida a un volumen residual de aproximadamente 1,5 ml. El residuo

ES 2 322 620 T3

se resuspende en una solución en agua a temperatura ambiente y la solución se filtra y a continuación se liofiliza. De este modo se obtiene la sal esperada en forma de un polvo blanco.

P. f. = 138-140°C.

Preparación LXIV

Ester metílico del ácido 4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico

119 mg (4,90 mmoles) de virutas de magnesio se añaden a una solución de 500 mg (2,44 mmoles) del ácido 4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico en 10 ml de metanol. La mezcla se agita durante 3 horas en un baño a 10°C, y a continuación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añaden 20 ml de ácido clorhídrico a 0°C y la mezcla se agita durante una hora. A continuación se añade una solución de amoníaco 3 N a pH 10, y la mezcla se extrae 3 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo de la evaporación se purifica mediante cromatografía en una columna de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (98/5, a continuación 95/5; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite marrón con un rendimiento del 64%.

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 6,91 (t, 1H); 6,24-6,20 (m, 2H); 5,97 (d, 1H); 4,41-4,34 (m; 1H); 3,71 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,17 (dd, 1H); 2,97 (dd, 1H).

Preparación LXV

Ester metílico del ácido 1-[(4-yodofenil)sulfonyl]-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga a la Preparación XI, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación LXIV y cloruro de 4-yodobencenosulfonilo, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 87%.

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,95 (d, 2H); 7,59 (d, 2H); 7,20 (t, 1H); 6,97 (d, 1H); 6,68 (d, 1H); 5,07 (dd, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 3,24 (dd, 1H); 2,93 (dd, 1H).

Preparación LXVI

Ester metílico del ácido 4-metoxi-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga al Ejemplo 2, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación LXV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 73%.

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,04-8,02 (m, 2H); 7,95 (s; 4H); 7,81-7,69 (m, 2H); 7,21 (t, 1H); 7,05 (d, 1H); 6,68 (d, 1H); 5,13 (dd, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,24 (dd, 1H); 2,95 (dd, 1H).

Preparación LXVII

Ácido 4-metoxi-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación LXVI, el ácido esperado se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 97%.

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 13,27 (s ancho, 1H); 8,04-8,02 (m, 2H); 7,94 (s, 4H); 7,81-7,69 (m, 2H); 7,21 (t, 1H); 7,04 (d, 1H); 6,67 (d, 1H); 4,98 (dd, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,24 (dd, 1H); 2,89 (dd, 1H).

Ejemplo 170

Ester metílico del ácido 4-[[[2,3-dihidro-4-metoxi-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación LXVII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 95%.

P. f. = 80°C.

Ejemplo 171

Ácido 4-[[[2,3-dihidro-4-metoxi-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 170, el ácido esperado se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 97%.

P. f. = 100°C.

Preparación LXVIII

Ester metílico del ácido 2-fluoro-4-[2-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga a la Preparación XXXVIII, comenzando a partir del éster bencílico del ácido (2-bromoetil)carbámico y del éster metílico del ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite con un rendimiento del 42%.

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,82 (t, NH); 7,40-7,20 (m, 6H); 6,95-6,80 (m, 2H); 5,01 (s, 2H); 4,08 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,38 (t, 2H).

Preparación LXIX

Clorhidrato del éster metílico del ácido 2-fluoro-4-(2-aminoetoxi)benzoico

Se prepara una solución de 1,93 g (5,55 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXVIII en 10 ml de metanol, y se añaden 10 ml de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en metanol, seguido de 0,2 g de carbono paladiado al 10%. La mezcla se agita a presión atmosférica de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas y a continuación se filtra y se concentra a presión reducida. De este modo se obtienen 1,38 g del compuesto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 99%).

P. f. = 231-234°C.

Preparación LXX

Ester metílico del ácido 3,5-dimetil-4-[2-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga a la Preparación LXVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 3,5-dimetil-4-hidroxibenzoico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite con un rendimiento del 49%.

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,70-7,60 (m, 2H); 7,57 (t, NH); 7,45-7,20 (m, 5H); 5,05 (s, 2H); 3,90-3,70 (m, 5H); 3,50-3,30 (m, 2H); 2,24 (s, 6H).

Preparación LXXI

Clorhidrato del éster metílico del ácido 3,5-dimetil-4-(2-aminoetoxi)benzoico

Se prepara una solución de 0,802 g (2,24 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXX en 14 ml de metanol, y se añaden 2,7 ml de ácido clorhídrico N y a continuación 0,1 g de carbono paladiado al 10%. La mezcla se agita a presión atmosférica de hidrógeno a temperatura ambiente durante 17 horas y a continuación se filtra y se concentra a presión reducida. El sólido residual se tritura en éter etílico y de este modo se obtienen 0,516 g del compuesto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 88%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,29 (s ancho, 3H); 7,67 (s, 2H); 3,99 (t, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,23 (t, 2H); 2,30 (s, 6H).

Preparación LXXII

Ester metílico del ácido 3-cloro-4-[2-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga a la Preparación LXVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 68%.

P. f. = 81°C.

ES 2 322 620 T3

Preparación LXXIII

Clorhidrato del éster metílico del ácido 3-cloro-4-(2-aminoetoxi)benzoico

5 Operando de forma análoga a la Preparación LXXI, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 99%.

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,26 (s ancho, NH₂); 8,00-7,90 (m, 2H); 7,33 (d, 1H); 4,39 (t, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,40-3,20 (m, 2H).

Preparación LXXIV

Ester metílico del ácido 3-fluoro-4-[2-[(fenilmetoxi)carbonil]amino]etoxi]benzoico

15 Operando de forma análoga a la Preparación LXVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 80%.

20 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7,85-7,70 (m, 2H); 7,40-7,30 (m, 5H); 6,95 (t, 1H); 5,29 (t, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,16 (t, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,66 (c, 2H).

Preparación LXXV

Clorhidrato del éster metílico del ácido 3-fluoro-4-(2-aminoetoxi)benzoico

Operando de forma análoga a la Preparación LXIX, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXIV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 98%.

30 P. f. = 240-247°C.

Preparación LXXVI

Ester metílico del ácido α -metil-4-[2-[(fenilmetoxi)carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga a la Preparación LXVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido α -metil-4-hidroxibencenoacético, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite con un rendimiento del 53%.

40 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 7,5 (t, NH); 7,40-7,05 (m, 7H); 6,87 (d, 2H); 5,03 (s, 2H); 3,96 (t, 2H); 3,72 (c, 1H); 3,56 (s, 3H); 3,40-3,30 (m, 2H); 1,34 (d, 3H).

Preparación LXXVII

Clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(2-aminoetoxi)- α -metilbencenoacético

Operando de forma análoga a la Preparación LXXI, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXVI, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido beige con un rendimiento del 76%.

50 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,19 (s ancho, NH₂); 7,21 (d, 2H); 6,95 (d, 2H); 4,16 (t, 2H); 3,75 (c, 1H); 3,57 (s, 3H); 3,25-3,10 (m, 2H); 1,35 (d, 3H).

Preparación LXXVIII

Ester metílico del ácido 3-metoxi-4-[2-[(fenilmetoxi)carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga a la Preparación LXVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 4-hidroxi-3-metoxibencenoacético, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 51%.

60 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7,50-7,30 (m, 5H); 6,95-6,65 (m, 3H); 5,11 (s, 2H); 4,20-4,0 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,65-3,50 (m, 4H).

ES 2 322 620 T3

Preparación LXXIX

Ester metílico del ácido 4-(2-aminoetoxy)-3-metoxibencenoacético (clorhidrato)

5 Operando de forma análoga a la Preparación LXXI, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXVIII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco roto con un rendimiento del 86%.

10 P. f. = 77-80°C.

Preparación LXXX

Ester metílico del ácido 2,6-difluoro-4-[2-[(fenilmetoxy)carbonil]amino]etoxy]benzoico

15 Operando de forma análoga a la Preparación LXVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 75%.

20 P. f. = 95-97°C.

Preparación LXXXI

Clorhidrato del éster metílico del ácido 2,6-difluoro-4-(2-aminoetoxy)benzoico

25 Operando de forma análoga a la Preparación LXIX, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXX, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 70%.

30 P. f. = 185°C.

Preparación LXXXII

Ester metílico del ácido 4-[2-[(fenilmetoxy)carbonil]amino]etoxy]-3-(trifluorometil)benzoico

35 Operando de forma análoga a la Preparación LXVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido pastoso incoloro con un rendimiento del 51%.

40 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,25-8,05 (m, 2H); 7,50-7,25 (m, 6H); 5,01 (s, 2H); 4,25 (t, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,43 (t, 2H).

Preparación LXXXIII

45 *Clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(2-aminoetoxy)-3-(trifluorometil)benzoico*

Operando de forma análoga a la Preparación LXIX, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXXII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 99%.

50 P. f. = 220-222°C.

Preparación LXXXIV

55 *Ester metílico del ácido 4-[2-[(fenilmetoxy)carbonil]amino]etoxy]-2-(trifluorometil)benzoico*

60 Operando de forma análoga a la Preparación LXVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 4-hidroxi-2-(trifluorometil)benzoico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 64%.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,95-8,85 (m, 1H); 7,54 (t, NH); 7,45-7,25 (m, 7H); 5,03 (s, 2H); 4,16 (t, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,42 (t, 2H).

65

ES 2 322 620 T3

Preparación LXXXV

Clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(2-aminoetoxy)-2-(trifluorometil)benzoico

5 Operando de forma análoga a la Preparación LXIX, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXXIV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 93%.

P. f. = 172-175°C.

10

Preparación LXXXVI

Ester metílico del ácido 3-metil-4-[2-[(fenilmetoxy)carbonil]amino]etoxy]benzoico

15 Operando de forma análoga a la Preparación LXVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 3-metil-4-hidroxibenzoico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 79%.

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,85-7,70 (m, 2H); 7,50 (t, NH); 7,40-7,35 (m, 5H); 7,03 (d, 1H); 5,04 (s, 2H); 4,07 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,50-3,40 (m, 2H); 2,17 (s, 3H).

20

Preparación LXXXVII

Clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(2-aminoetoxy)-3-metilbenzoico

25

Operando de forma análoga a la Preparación LXIX, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXXVI, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido rosa con un rendimiento del 60%.

P. f. = 200-201°C.

30

Preparación LXXXVIII

Ester etílico del ácido 3-[(4-cianofenil)tio]propanoico

35

1 g (3,46 mmoles) del éster etílico del ácido 3-[(4-bromofenil)tio]propanoico y 0,62 g (7 mmoles) de cianuro cuproso se mezclan en 10 ml de DMF en un reactor. La mezcla de reacción se agita a reflujo suave durante 7 horas y a continuación se enfría, se vierte en 50 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava con agua y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/acetato de etilo (98/2; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado con un rendimiento del 98%.

40

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,55 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 4,16 (c, 2H); 3,25 (t, 2H); 2,68 (t, 2H); 1,26 (t, 3H).

45

Preparación LXXXIX

Ester etílico del ácido 3-[[4-(aminometil)fenil]tio]propanoico

50 0,83 g (3,5 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXXVIII, 15 ml de etanol, 8 ml de etanol saturado con amoníaco y 0,4 g de níquel Raney se introducen en un reactor. La mezcla se agita a presión atmosférica de hidrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo de la evaporación se resuspende en éter etílico y se extrae con una solución de ácido clorhídrico N. La fase acuosa ácida obtenida se lava con 20 ml de éter etílico y a continuación se lleva a pH básico mediante la adición de una solución concentrada de bicarbonato de sodio, y se extrae con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. De este modo se obtienen 360 mg del producto esperado en forma de un aceite beige (rendimiento = 42%).

55

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,30 (m, 4H); 4,05 (c, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,12 (t, 2H); 2,57 (t, 2H); 1,17 (t, 3H).

60

Preparación XC

Ester etílico del ácido 3-[[2-(hidroximetil)fenil]tio]propanoico

65

Se prepara una solución de 3 g (21,4 mmoles) de 2-(hidroximetil)tiofenol en 30 ml de etanol absoluto, y se añaden en porciones 1,46 g (21,4 mmoles) de etilato de sodio. La mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y a continuación se añaden 2,74 ml (21,4 mmoles) de éster etílico del ácido 3-bromopropanoico. La mezcla se agita

durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentra a continuación a presión reducida. El residuo de la evaporación se resuspende en 25 ml de ácido clorhídrico 2 N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (80/20; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 68%.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,50-7,40 (m, 2H); 7,40-7,20 (m, 2H); 4,77 (s, 2H); 4,11 (c, 2H); 3,16 (t, 2H); 2,60 (t, 2H); 1,24 (t, 3H).

Preparación XCI

Ester etílico del ácido 3-[[2-(clorometil)fenil]tio]propanoico

Se prepara una solución de 0,480 g (2 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XC en 10 ml de DCM, y se añaden gradualmente 0,174 ml (2,4 mmoles) de cloruro de tionilo a 0°C. La mezcla se agita durante 30 minutos a esta temperatura y se vierte a continuación en una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae con 50 ml de DCM. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 98%.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,50-7,40 (m, 2H); 7,40-7,20 (m, 2H); 4,80 (s, 2H); 4,14 (c, 2H); 3,20 (t, 2H); 2,62 (t, 2H); 1,26 (t, 3H).

Preparación XCII

Ester etílico del ácido 3-[[2-(azidometil)fenil]tio]propanoico

Se prepara una solución de 0,260 g (1 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XCI en 1 ml de acetona, y se añaden 68 mg (1,05 mmoles) de azida de sodio en 0,5 ml de agua. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua salada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 90%.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,46 (dd, 1H); 7,40-7,20 (m, 3H); 4,54 (s, 2H); 4,14 (c, 2H); 3,18 (t, 2H); 2,62 (t, 2H); 1,26 (t, 3H).

Preparación XCIII

Ester etílico del ácido 3-[[2-(aminometil)fenil]tio]propanoico

Se prepara una solución de 0,1 g (0,38 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XCII en 2 ml de THF en un reactor adaptado para la hidrogenación a presión, y se añade 1 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno y 10 mg de carbono paladiado al 10%. La mezcla se agita durante 48 horas a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 5000 hPa, y a continuación se filtra y se concentra a presión reducida. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 98%, el cual se utilizó en las siguientes etapas sin purificación adicional.

Preparación XCIV

Ester metílico del ácido 3-[(2-cianofenil)amino]propanoico

Se prepara una solución de 0,66 g (3,47 mmoles) del ácido 3-[(2-cianofenil)amino]propanoico en 10 ml de metanol, y se añaden 0,3 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se agita durante 48 horas a reflujo suave de metanol, y se concentra a continuación a presión reducida. El sólido residual se resuspende en acetato de etilo y la fase orgánica obtenida se lava con agua a pH 7, y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite beige con un rendimiento del 90%.

^1H RMN (DMSO , 300 MHz) δ : 7,50-7,35 (m, 2H); 6,80 (d, 1H); 6,66 (t, 1H); 6,07 (t, NH); 3,61 (s, 3H); 3,50-3,35 (m, 2H); 2,63 (t, 2H).

ES 2 322 620 T3

Preparación XCV

Ester metílico del ácido 3-[[2-(aminometil)fenil]amino]propanoico

5 Se prepara una solución de 0,64 g (3,13 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XCIV en 10 ml de metanol en un reactor adaptado para la hidrogenación a presión, y se añaden 0,26 ml de ácido clorhídrico concentrado y 128 mg de carbono paladiado al 10%. La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 10.000 hPa, y a continuación se filtra y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se resuspende en acetato de etilo y se extrae con ácido clorhídrico N. La fase acuosa ácida se lava con acetato de etilo y a continuación se lleva a pH básico con una solución de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lava con agua y se seca a continuación y se concentra a presión reducida. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite marrón claro con un rendimiento del 55%.

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,18 (td, 1H); 7,03 (d, 1H); 6,75-6,60 (m, 2H); 3,87 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,49 (t, 2H); 2,68 (t, 2H).

Preparación XCVI

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido [2-(5-metil-2-nitrofenoxi)etil]carbámico

25 Se prepara una solución de 1 g (6,53 mmoles) de 5-metil-2-nitrofenol en 40 ml de THF, y se añaden 1,61 g (10 mmoles) del éster t-butilico del ácido 2-hidroxietilcarbámico y 2,62 g (10 mmoles) de trifenilfosfina. La mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se añaden 1,98 g (9,8 mmoles) de DIAD a 0°C. El medio de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y se concentra a continuación a presión reducida. El aceite amarillo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/acetato de etilo (98/2; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 91%.

30 P. f. = 68°C.

Preparación XCVII

Clorhidrato de 2-(5-metil-2-nitrofenoxi)etanamina

Operando de forma análoga a la Preparación XXVIII, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XCVI, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido beige con un rendimiento del 93%.

40 P. f. = 184°C.

Preparación XCVIII

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido [2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)etil]carbámico

Operando de forma análoga a la Preparación XCVI, comenzando a partir del 5-fluoro-2-nitrofenol, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco fino con un rendimiento del 96%.

50 ^1H RMN (DMSO, 250 MHz) δ : 7,99 (dd, 1H); 7,33 (dd, 1H); 6,95 (ddd, 1H); 4,18 (t, 2H); 3,40-3,20 (m, 2H); 1,37 (s, 9H).

Preparación IC

Clorhidrato de 2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)etanamina

Operando de forma análoga a la Preparación XXVIII, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XCVIII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 84%.

60 ^1H RMN (DMSO, 250 MHz) δ : 8,40-8,10 (s ancho, NH_3); 8,05 (dd, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,03 (ddd, 1H); 4,42 (t, 2H); 3,30-3,10 (m, 2H).

65

ES 2 322 620 T3

Preparación C

Ester etílico del ácido 3-[[3-(hidroximetil)fenil]tio]propanoico

- 5 Se prepara una solución de 1,27 g (9,07 mmoles) de 3-mercaptobencenometanol en 20 ml de etanol en atmósfera de argón, y se añade una solución de 0,93 g (13,7 mmoles) de etilato de sodio en 6 ml de etanol. La mezcla se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente y a continuación se añade una solución de 1,81 g (10 mmoles) del éster etílico del ácido 3-bromopropanoico en 6 ml de etanol. La mezcla se agita durante 72 horas a la temperatura de reflujo del disolvente y a continuación se enfría, se vierte en agua y se extrae tres veces con éter etílico. Las fases orgánicas
10 combinadas se lavan con agua y a continuación se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El aceite naranja obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de DCM/metilciclohexano (98/2; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 65%.
- 15 ^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 7,35-7,10 (m, 4H); 5,21 (t, OH); 4,47 (d, 2H); 4,06 (c, 2H); 3,15 (t, 2H); 2,60 (t, 2H), 1,17 (t, 3H).

Preparación CI

- 20 *Ester etílico del ácido 3-[[3-(clorometil)fenil]tio]propanoico*

- Se prepara una solución de 1,3 g (5,4 mmoles) del éster obtenido de acuerdo con la Preparación C en 15 ml de DCM, y se añaden 0,9 ml de cloruro de tionilo a 0°C. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se
25 concentra a continuación a presión reducida. El producto residual se resuspende en tolueno y se concentra nuevamente a presión reducida. El aceite amarillo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de acetato de etilo/metilciclohexano (1/9; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 93%.
- 30 ^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 7,50-7,20 (m, 4H); 4,74 (... , 2H); 4,06 (c, 2H); 3,18 (t, 2H); 2,62 (t, 2H), 1,17 (t, 3H).

Preparación CII

- 35 *Ester etílico del ácido 3-[[3-[[bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]metil]fenil]tio]propanoico*

- Operando de forma análoga a la Preparación XXVII, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CI, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite translúcido con un rendimiento del 68%.
- 40 ^1H RMN (DMSO, 250 MHz) δ : 7,40-7,00 (m, 4H); 4,66 (s, 2H); 4,05 (c, 2H); 3,14 (t, 2H); 2,59 (t, 2H), 1,38 (s, 18H); 1,17 (t, 3H).

- 45 Preparación CIII

Clorhidrato del éster etílico del ácido 3-[[3-(aminometil)fenil]tio]propanoico

- Operando de forma análoga a la Preparación XXVIII, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 22%.
- 50 ^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 7,40-7,10 (m, 4H); 4,05 (c, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,15 (t, 2H); 2,60 (t, 2H), 1,88 (s ancho, NH_2); 1,17 (t, 3H).

- 55 Preparación CIV

Ácido 2,3-dihidro-1-[[4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico

- 60 Operando de forma análoga a la Preparación IV, comenzando a partir del ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 95%.

P. f. = 62-67°C.

65

ES 2 322 620 T3

Preparación CV

Ácido 2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico

- 5 Operando de forma análoga a la Preparación IV, comenzando a partir del ácido 2,4-difluorofenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 74%.

P. f. = 88-92°C.

10

Preparación CVI

Ácido 2,3-dihidro-1-[[3'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico

- 15 Operando de forma análoga a la Preparación IV, comenzando a partir del ácido 3-metilfenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 98%.

P. f. = 123-128°C.

20

Preparación CVII

Ácido 2,3-dihidro-1-[[2'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico

- 25 Operando de forma análoga a la Preparación IV, comenzando a partir del ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido mal cristalizado con un rendimiento del 97%.

30 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,15 (d, 2H); 7,90-7,50 (m, 6H); 7,50-7,30 (m, 2H); 7,21 (t, 1H); 5,20 (dd, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,27 (dd, 1H).

Preparación CVIII

- 35 *Ácido 2,3-dihidro-1-[[3'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico*

Operando de forma análoga a la Preparación IV, comenzando a partir del ácido 3-clorofenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 73%.

- 40 P. f. = 78°C.

Preparación CIX

- 45 *Ácido 2,3-dihidro-1-[[3'-etil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico*

Operando de forma análoga a la Preparación IV, comenzando a partir del ácido 3-etilfenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 78%.

- 50 P. f. = 70-72°C.

Preparación CX

- 55 *Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético*

60 792 mg (8,08 mmoles) de acetato de potasio, 66 mg (0,081 mmoles) de PdCl₂dppf, 753 mg (2,96 mmoles) de bis(pinacolato)diboro (o 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano) y 18 ml de DMSO previamente desgasificado se cargan en un matraz de fondo redondo. 1,67 g (2,70 mmoles) del compuesto yodado obtenido de acuerdo con la Preparación VIIa se añaden a continuación a temperatura ambiente, con agitación. La mezcla de reacción se agita posteriormente a 80°C durante 3 horas y a continuación se enfría y se diluye en tolueno. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. De este modo se

65 obtiene el producto esperado en forma de un aceite marrón claro con un rendimiento del 98%.

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,37 (t, NH); 7,78 (s, 4H); 7,45 (d, 1H); 7,30-6,80 (m, 7H); 4,83 (dd, 1H); 4,00 (t, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,60-3,35 (m, 2H); 3,07 (dd, 1H); 2,89 (dd, 1H); 2,30 (s, 2H); 1,28 (s, 12H).

ES 2 322 620 T3

Preparación CXI

Ácido 2,3-dihidro-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico

- 5 Operando de forma análoga a la Preparación IV, comenzando a partir del ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido beige con un rendimiento del 97%.

P. f. = 93-100°C.

10

Preparación CXII

Ácido 2,3-dihidro-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico

- 15 Operando de forma análoga a la Preparación IV, comenzando a partir del ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)fenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido beige con un rendimiento del 93%.

P. f. = 79-83°C.

20

Ejemplo 172

- 25 *Ester metílico del ácido 4-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]benzoico*

Se prepara una solución de 150 mg (0,38 mmoles) del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación LXIII en 5 ml de DCM, y se añaden 160 mg (0,84 mmoles) de EDCI, 114 mg (0,84 mmoles) de HOAT, 3,32 ml (2,26 mmoles) de trietilamina y finalmente 76 mg (0,38 mmoles) del éster metílico del ácido 4-(aminometil)benzoico (en forma de su clorhidrato). La mezcla de reacción se agita posteriormente a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación se diluye en 10 ml de DCM. La fase orgánica se lava con una solución de ácido clorhídrico N y a continuación con una solución de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/acetato de etilo/ácido acético (8/2/0,1; volumen/volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un polvo beige con un rendimiento del 57%.

35

P. f. = 66-73°C.

Ejemplo 173

- 40 *Ester 1,1-dimetilestérico del ácido β-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]-(βS)-bencenobutanoico*

45 Operando de forma análoga al Ejemplo 172, comenzando a partir del éster t-butilico del ácido (βS)-β-aminobenzenobutanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo beige (rendimiento = 62%).

P. f. = 67-73°C.

Ejemplo 174

- 50 *N-[(2-clorofenil)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida*

55 a) *Cloruro del ácido 2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico*

El cloruro de ácido se obtiene a partir del ácido correspondiente operando de forma análoga a la Preparación VI.

60 b) *N-[(2-clorofenil)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida*

Operando de forma análoga al Ejemplo 17, comenzando a partir del cloruro ácido anterior y de 2-clorobencilamina, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco fino (rendimiento = 70%).

65

P. f. = 142-144°C.

Los compuestos siguientes se obtienen operando de forma análoga al Ejemplo 174:

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 175

N-[(2-fluorofenil)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

5 Sólido blanco (rendimiento = 83%).

P. f. = 68-74°C.

10 Ejemplo 176

N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

15 Sólido blanco (rendimiento = 70%).

P. f. = 127-129°C.

20 Ejemplo 177

N-[(2-metilfenil)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Sólido blanco (rendimiento = 85%).

25 P. f. = 146-148°C.

Ejemplo 178

N-[(2-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Sólido blanco (rendimiento = 76%).

35 P. f. = 153-155°C.

Ejemplo 179

N-[(2-piridinil)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Sólido blanco (rendimiento = 65%).

P. f. = 77-79°C.

45

Ejemplo 180

N-[(1-fenilciclopropil)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

50

Operando de forma análoga a la Preparación I, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV y de 1-fenilciclopropanmetanamina, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite beige (rendimiento = 56%).

55

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,08 (t, NH); 8,05-7,95 (m, 2H); 7,94 (d, 2H); 7,88 (d, 2H); 7,85-7,65 (m, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,30-7,05 (m, 7H); 7,02 (td, 1H); 4,87 (dd, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,27 (dd, 1H); 3,08 (dd, 1H); 2,75 (dd, 1H); 1,00-0,60 (m, 4H).

60

Ejemplo 181

N-[(2-hidroxifenil)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

65

Operando de forma análoga al Ejemplo 64, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV y de 2-hidroxibencilamina, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco fino (rendimiento = 99%).

ES 2 322 620 T3

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 9,55 (s, OH); 8,54 (t, NH); 8,10-7,60 (m, 8H); 7,51 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,20-7,00 (m, 4H); 6,85-6,70 (m, 2H); 4,96 (dd, 1H); 4,40-4,15 (m, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,98 (dd, 1H).

5 Ejemplo 182

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]butanoico

10 302 mg (0,55 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 181 y 5 ml de acetonitrilo se mezclan en un tubo de reacción de microondas, y se añaden 105 mg (0,55 mmoles) de carbonato de cesio y 198 mg (1,1 mmoles) del éster metílico del ácido 4-bromobutanoico. El medio de reacción se calienta durante 1 hora a 110°C en un horno microondas y el acetonitrilo se desecha a continuación mediante evaporación a presión reducida. El residuo se resuspende en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de DCM/acetato de etilo (99/1; volumen/volumen). Se obtiene el producto en forma de una espuma blanca (rendimiento = 49%).

20 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,50 (t, NH); 8,10-7,60 (m, 8H); 7,51 (d, 1H); 7,30-7,10 (m, 4H); 7,10-6,85 (m, 3H); 4,95 (dd, 1H); 4,40-4,15 (m, 2H); 4,2 (t, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,18 (dd, 1H); 2,98 (dd, 1H); 2,52 (t, 2H); 2,10-1,90 (m, 2H).

Ejemplo 183

25 *Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]butanoico*

30 Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 182, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite translúcido (rendimiento = 93%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 12,12 (s ancho, COOH); 8,51 (t, NH); 8,10-7,60 (m, 8H); 7,52 (d, 1H); 7,30-7,10 (m, 4H); 7,10-6,85 (m, 3H); 4,95 (dd, 1H); 4,40-4,15 (m, 2H); 4,02 (t, 2H); 3,17 (dd, 1H); 2,99 (dd, 1H); 2,43 (t, 2H); 2,10-1,90 (m, 2H).

Ejemplo 184

40 *Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético*

a) *Cloruro del ácido 2,3-dihidro-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil)-(2S)-1H-indol-2-carboxílico*

45 El cloruro de ácido se obtiene a partir del ácido correspondiente (Preparación CIV) operando de forma análoga a la Preparación VI.

50 b) *Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético*

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir del cloruro ácido anterior y del clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(2-aminoetoxi)bencenoacético, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 25%).

55 P. f. = 58-62°C.

Ejemplo 185

60 *Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético*

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 184, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido beige (rendimiento = 89%).

65 P. f. = 99-105°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 186

Ester metílico del ácido 4-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 184, comenzando a partir de un equivalente del clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(aminometil)bencenoacético, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 35%).

P. f. = 71-75°C.

Ejemplo 187

Ácido 4-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 186, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido beige (rendimiento = 86%).

P. f. = 95-100°C.

Ejemplo 188

Ester metílico de la N-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 186, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XCV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 30%).

P. f. = 78-80°C.

Ejemplo 189

N-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 188, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 94%).

P. f. = 118-126°C.

Ejemplo 190

Ester metílico de la N-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XCV y del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CVII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 46%).

P. f. = 70-73°C.

Ejemplo 191

N-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 190, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 87%).

P. f. = 105-111°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 192

Ester metílico de la N-[2-[[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 184, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CXI y del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XCV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 28%).

P. f. = 78-80°C.

Ejemplo 193

N-[2-[[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 192, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 49%).

P. f. = 121-125°C.

Ejemplo 194

Ester metílico de la N-[2-[[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 192, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 51%).

P. f. = 63-66°C.

Ejemplo 195

N-[2-[[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 194, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 87%).

P. f. = 106-110°C.

Ejemplo 196

Ester etílico del ácido 3-[[4-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]fenil]tio]propanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir de la amina obtenida de acuerdo con la Preparación LXXXIX, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite (rendimiento = 30%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,78 (t, NH); 8,10-8,00 (m, 2H); 8,00-7,85 (m, 4H); 7,85-7,65 (m, 2H); 7,51 (d, 1H); 7,35-7,20 (m, 5H); 7,15 (d, 1H); 7,04 (t, 1H); 4,90 (dd, 1H); 4,32 (t, 2H); 4,05 (c, 2H); 3,30-3,05 (m, 3H); 2,95 (dd, 1H); 2,58 (t, 2H); 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 197

Ácido 3-[[4-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]fenil]tio]propanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 196, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 53%).

P. f. = 77-81°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 198

Ester etílico del ácido 3-[[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]tio]propanoico

5

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV y del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XCIII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite (rendimiento = 53%).

10 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,80-7,05 (m, 16H); 4,73 (dd, 1H); 4,75-4,50 (m, 2H); 4,14 (c, 2H); 3,32 (dd, 1H); 3,14 (t, 2H); 2,84 (dd, 1H); 2,60 (t, 2H); 1,25 (t, 3H).

Ejemplo 199

15

Ácido 3-[[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]tio]propanoico

20 Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 198, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 51%).

P. f. = 85-89°C.

25 Ejemplo 200

Ester metílico del ácido 3,5-dimetil-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

30 Operando de forma análoga al Ejemplo 198, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXI, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 51%).

P. f. = 81-83°C.

35

Ejemplo 201

Ácido 3,5-dimetil-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

40

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 200, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 59%).

P. f. = 120-126°C.

45

Ejemplo 202

Ester metílico del ácido 3,5-dimetil-4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

50

Operando de forma análoga al Ejemplo 200, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación LXIII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 68%).

55

P. f. = 91°C.

Ejemplo 203

Ácido 3,5-dimetil-4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

60

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 202, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 59%).

65

P. f. = 124-128°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 204

Ester metílico del ácido 3-cloro-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

5 Operando de forma análoga al Ejemplo 172, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV y el compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXIII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 42%).

10 P. f. = 84-88°C.

Ejemplo 205

15 *Ácido 3-cloro-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico*

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 204, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 46%).

20 P. f. = 135-140°C.

Ejemplo 206

25 *Ester metílico del ácido 3-cloro-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico*

Operando de forma análoga al Ejemplo 204, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación LXIII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 55%).

30 P. f. = 84-90°C.

Ejemplo 207

Ácido 3-cloro-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

40 Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 206, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 56%).

P. f. = 175-182°C.

Ejemplo 208

Ester metílico del ácido 3-fluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

50 Operando de forma análoga al Ejemplo 204, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 50%).

55 P. f. = 65-70°C.

Ejemplo 209

60 *Ácido 3-fluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico*

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 208, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 64%).

65 P. f. = 96-104°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 210

Ester metílico del ácido 3-fluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 206, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 56%).

P. f. = 82-87°C.

Ejemplo 211

Ácido 3-fluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 210, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 56%).

P. f. = 118°C.

Ejemplo 212

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-α-metilbencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 204, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXVII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 49%).

P. f. = 71-74°C.

Ejemplo 213

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-α-metilbencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 212, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 93%).

P. f. = 92-96°C.

Ejemplo 214

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-metoxibencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir de un equivalente del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXIX, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 40%).

P. f. = 52-60°C.

Ejemplo 215

Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-metoxibencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 214, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 86%).

P. f. = 89-98°C.

Ejemplo 216

Ester metílico de la N-[4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]glicina

Operando de forma análoga al Ejemplo 198, comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico de la N-[4-(aminometil)fenil]glicina, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 32%).

P. f. = 85°C.

Ejemplo 217

N-[4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]glicina

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 216, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 40%).

P. f. = 139°C.

Ejemplo 218

Ester metílico del ácido 2,6-difluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 198, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXXI, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 65%).

P. f. = 68-71°C.

Ejemplo 219

Ester metílico del ácido 2,6-difluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 218, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación LXIII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 55%).

P. f. = 83°C.

Ejemplo 220

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-(trifluorometil)benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 198, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXXIII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 74%).

P. f. = 92-98°C.

Ejemplo 221

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-(trifluorometil)benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 220, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 51%).

P. f. = 111-116°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 222

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]-3-(trifluorometil)benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 220, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación LXIII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 69%).

P. f. = 90-95°C.

Ejemplo 223

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]-3-(trifluorometil)benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 222, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 85%).

P. f. = 139-142°C.

Ejemplo 224

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]-2-(trifluorometil)-benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 198, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXXV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 48%).

P. f. = 75-79°C.

Ejemplo 225

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]-2-(trifluorometil)benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 224, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación LXIII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 83%).

P. f. = 62-70°C.

Ejemplo 226

Ester metílico del ácido 3-metil-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 198, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXXVII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 21%).

P. f. = 68-74°C.

Ejemplo 227

Ácido 3-metil-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 226, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 83%).

P. f. = 102-108°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 228

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]-3-metilbenzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 226, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación LXIII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido rosa (rendimiento = 61%).

P. f. = 81-85°C.

Ejemplo 229

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]-3-metilbenzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 226, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 48%).

P. f. = 112-118°C.

Ejemplo 230

Ester metílico del ácido 2-fluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 228, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXIX, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 58%).

P. f. = 77-81°C.

Ejemplo 231

Ácido 2-fluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 230, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido beige (rendimiento = 52%).

P. f. = 109-113°C.

Ejemplo 232

Ester metílico del ácido 2-fluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 198, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXIX, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 22%).

P. f. = 63-70°C.

Ejemplo 233

Ácido 2-fluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 232, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 90%).

P. f. = 97-105°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 234

2,3-Dihidro-N-[2-(5-metil-2-nitrofenoxi)etil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Se prepara una solución de 480 mg (1,07 mmoles) del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV en 10 ml de diclorometano, y a continuación se añaden 226 mg (1,18 mmoles) de EDCI y 30 mg (0,22 mmoles) de HOAT. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añaden 250 mg (1,07 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XCVII y 0,315 ml (2,25 mmoles) de trietilamina. El medio de reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se trata a continuación mediante adición de diclorometano y la fase orgánica se lava con agua. A continuación la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a continuación a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica a continuación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (99/1; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de una espuma beige (rendimiento = 42%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,37 (t, NH); 8,10-7,60 (m, 9H); 7,49 (d, 1H); 7,30-6,85 (m, 5H); 4,86 (dd, 1H); 4,30-4,10 (m, 2H); 3,70-3,40 (m, 2H); 3,12 (dd, 1H); 2,94 (dd, 1H); 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 235

2,3-Dihidro-N-[2-(2-amino-5-metilfenoxi)etil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 61, comenzando a partir del derivado nitrado obtenido de acuerdo con el Ejemplo 234, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 86%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,46 (t, NH); 8,10-7,60 (m, 8H); 7,49 (d, 1H); 7,24 (td, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,02 (td, 1H); 6,70-6,40 (m, 3H); 4,86 (dd, 1H); 4,57 (s ancho, NH₂); 3,95 (t, 2H); 3,70-3,40 (m, 2H); 3,18 (dd, 1H); 2,96 (dd, 1H); 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 236

2,3-Dihidro-N-[2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)etil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 234, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación IC, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma amarilla brillante (rendimiento = 54%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,37 (t, NH); 8,10-7,60 (m, 9H); 7,49 (d, 1H); 7,37 (dd, 1H); 7,24 (td, 1H); 7,20-6,90 (m, 3H); 4,85 (dd, 1H); 4,30-4,10 (m, 2H); 3,70-3,40 (m, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,94 (dd, 1H).

Ejemplo 237

2,3-Dihidro-N-[2-(2-amino-5-fluorofenoxi)etil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 235, comenzando a partir del derivado nitrado obtenido de acuerdo con el Ejemplo 236, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma rosa pálido (rendimiento = 90%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,49 (t, NH); 8,10-7,65 (m, 8H); 7,49 (d, 1H); 7,24 (td, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,02 (td, 1H); 6,73 (dd, 1H); 6,65-6,40 (m, 2H); 4,85 (dd, 1H); 4,72 (s ancho, NH₂); 3,98 (t, 2H); 3,70-3,40 (m, 2H); 3,18 (dd, 1H); 2,96 (dd, 1H).

Ejemplo 238

2,3-Dihidro-N-[2-(2-nitrofenoxi)etil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 234, comenzando a partir de la 2-(2-nitrofenoxi)etanamina, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma amarilla (rendimiento = 51%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,39 (t, NH); 8,10-7,65 (m, 9H); 7,63 (td, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,25 (td, 1H); 7,20-7,10 (m, 2H); 7,02 (td, 1H); 4,86 (dd, 1H); 4,30-4,15 (m, 2H); 3,65-3,40 (m, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,94 (dd, 1H).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 239

2,3-Dihidro-*N*-[2-(2-aminofenoxi)etil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 235, comenzando a partir del derivado nitrado obtenido de acuerdo con el Ejemplo 238, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 59%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,48 (t, NH); 8,10-7,65 (m, 8H); 7,49 (d, 1H); 7,23 (td, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,02 (td, 1H); 6,78 (dd, 1H); 6,75-6,60 (m, 2H); 6,55-6,40 (m, 1H); 4,86 (dd, 1H); 4,76 (s ancho, NH₂); 3,96 (t, 2H); 3,65-3,40 (m, 2H); 3,18 (dd, 1H); 2,96 (dd, 1H).

Ejemplo 240

Ester etílico del ácido 3-[[3-[[[(2*S*)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1*H*-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]tio]propanoico

Se prepara una solución de 129 mg (0,29 mmoles) del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV en 3 ml de diclorometano, y a continuación se añaden 61 mg (0,32 mmoles) de EDCI y 44 mg (0,32 mmoles) de HOAT. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añaden 69 mg (0,29 mmoles) del clorhidrato del éster etílico del ácido 3-[[3-(aminometil)fenil]tio]propanoico (Preparación CIII). El medio de reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se trata a continuación mediante adición de diclorometano y la fase orgánica se lava con agua. A continuación la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica a continuación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (98/2; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite translúcido (rendimiento = 49%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,79 (t, NH); 8,10-7,65 (m, 8H); 7,51 (d, 1H); 7,35-7,00 (m, 7H); 4,91 (dd, 1H); 4,34 (d, 2H); 4,05 (c, 2H); 3,30-3,10 (m, 3H); 2,97 (dd, 1H); 2,60 (t, 2H); 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 241

Ácido 3-[[3-[[[(2*S*)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1*H*-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]tio]propanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 240, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite translúcido (rendimiento = 22%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 12,30 (s ancho, COOH); 8,79 (t, NH); 8,10-7,65 (m, 8H); 7,51 (d, 1H); 7,35-7,00 (m, 7H); 4,90 (dd, 1H); 4,34 (dd, 2H); 3,30-3,05 (m, 3H); 2,97 (dd, 1H); 2,60-2,40 (m, 2H).

Ejemplo 242

Ester etílico del ácido 3-[[[(2*S*)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il]carbonil]amino]-4,4,4-trifluorobutanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CVII y del éster etílico del ácido 3-amino-4,4,4-trifluorobutanoico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 55%).

P. f. = 57-60°C.

Ejemplo 243

N-[(3-amino-4-piridinil)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 234 (con 3 equivalentes de trietilamina), comenzando a partir del diclorhidrato de la 3-amino-4-piridinmetanamina, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 85%).

P. f. = 105-108°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 244

Ester metílico del ácido 4-[3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]propil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 234, comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(3-aminopropil)bencenoacético, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite blanco (rendimiento = 98%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,25 (t, NH); 8,10-7,65 (m, 8H); 7,49 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,20-7,10 (m, 5H); 7,02 (td, 1H); 4,81 (dd, 1H); 3,62 (s, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,25-3,05 (m, 3H); 2,94 (dd, 1H); 2,57 (t, 2H); 1,80-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 245

Ácido 4-[3-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]propil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 244, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 99%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,25 (t, NH); 8,10-7,65 (m, 8H); 7,49 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,20-7,10 (m, 5H); 7,02 (td, 1H); 4,81 (dd, 1H); 3,50 (s, 2H); 3,25-3,05 (m, 3H); 2,94 (dd, 1H); 2,57 (t, 2H); 1,80-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 246

1-[[2',4'-Difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-N-[(2-nitrofenil)metil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga a la Preparación XXXV, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CV, se obtiene el cloruro de ácido, el cual se hace reaccionar con (2-nitrofenil)metanamina de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 98. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 64%).

P. f. = 99-102°C.

Ejemplo 247

N-[(2-aminofenil)metil]-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga a la Preparación XCIII, pero sin la adición del cloruro de hidrógeno, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 246, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 49%).

P. f. = 93-96°C.

Ejemplo 248

2,3-Dihidro-1-[[4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-N-[(2-nitrofenil)metil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 246, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CIV, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido naranja (rendimiento = 87%).

P. f. = 64-66°C.

Ejemplo 249

N-[(2-aminofenil)metil]-2,3-dihidro-1-[[4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 247, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 248, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 58%).

P. f. = 92-96°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 250

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 192, comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(2-aminoetoxy)bencenoacético, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 64%).

P. f. = 70-75°C.

Ejemplo 251

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 250, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 82%).

P. f. = 102-110°C.

Ejemplo 252

Ester metílico del ácido 4-[[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 192, comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(aminometil)bencenoacético, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 62%).

P. f. = 77-79°C.

Ejemplo 253

Ácido 4-[[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 252, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 95%).

P. f. = 106-111°C.

Ejemplo 254

N-[(2-aminofenil)metil]-1-[[[4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 240, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CXI y de (2-aminofenil)metanamina, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 64%).

P. f. = 92-97°C.

Ejemplo 255

Ester metílico del ácido 4-[[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 186, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 59%).

P. f. = 68-72°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 256

Ácido 4-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 255, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 81%).

P. f. = 117-121°C.

Ejemplo 257

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 250, comenzando a partir del cloruro de ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CV, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 49%).

P. f. = 60-64°C.

Ejemplo 258

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 257, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 82%).

P. f. = 92-99°C.

Ejemplo 259

Ester metílico del ácido 4-[[[(2S)-1-[(3'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 186, comenzando a partir del cloruro de ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CVI, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 62%).

P. f. = 66-68°C.

Ejemplo 260

Ácido 4-[[[(2S)-1-[(3'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 259, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 98%).

P. f. = 118-120°C.

Ejemplo 261

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 184, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CVII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido rosa (rendimiento = 57%).

P. f. = 68°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 262

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 261, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 92%).

P. f. = 90°C.

Ejemplo 263

Ester metílico del ácido 4-[[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 186, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CVII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido beige (rendimiento = 62%).

P. f. = 70°C.

Ejemplo 264

Ácido 4-[[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 263, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 85%).

P. f. = 119°C.

Ejemplo 265

N-[(2-aminofenil)metil]-1-[[[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 254, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CVII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 53%).

P. f. = 85-90°C.

Ejemplo 266

Ester metílico del ácido 4-[[[[(2S)-1-[(3'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 186, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CVIII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido color blanco crudo (rendimiento = 64%).

P. f. = 70°C.

Ejemplo 267

Ácido 4-[[[[(2S)-1-[(3'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 266, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 85%).

P. f. = 120°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 268

Ester metílico del ácido 4-[[[(2S)-1-[(3'-etil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 186, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CIX, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo beige (rendimiento = 60%).

P. f. = 70-75°C.

Ejemplo 269

Ácido 4-[[[(2S)-1-[(3'-etil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 268, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 74%).

P. f. = 98°C.

Ejemplo 270

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-fluoro-2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 1, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CX y de 1-bromo-4-fluoro-2-(trifluorometil)benceno, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 44%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,41 (t, NH); 7,90-7,70 (m, 3H); 7,60 (td, 1H); 7,55-7,40 (m, 4H); 7,30-7,10 (m, 4H); 7,03 (t, 1H); 6,88 (d, 2H); 4,88 (dd, 1H); 4,10-3,95 (m, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,60-3,30 (m, 2H); 3,03 (dd, 1H); 2,93 (dd, 1H).

Ejemplo 271

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-fluoro-2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 270, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 99%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,41 (t, NH); 7,90-7,70 (m, 3H); 7,60 (td, 1H); 7,55-7,40 (m, 4H); 7,23 (td, 1H); 7,20-7,10 (m, 3H); 7,03 (td, 1H); 6,86 (dd, 2H); 4,88 (dd, 1H); 4,10-3,95 (m, 2H); 3,45 (s, 2H); 3,60-3,30 (m, 2H); 3,03 (dd, 1H); 2,93 (dd, 1H).

Ejemplo 272

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-ciano-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 270, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CX y de 2-bromo-5-fluorobenzonitrilo, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 73%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,44 (t, NH); 8,10-7,85 (m, 3H); 7,80-7,65 (m, 4H); 7,48 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,20-7,10 (m, 3H); 7,03 (t, 1H); 6,89 (d, 2H); 4,90 (dd, 1H); 4,02 (t, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,60-3,30 (m, 2H); 3,14 (dd, 1H); 2,94 (dd, 1H).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 273

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-ciano-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 272, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 99%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 12,24 (s ancho, COOH); 8,44 (t, NH); 8,05-7,9 (m, 3H); 7,80-7,65 (m, 4H); 7,48 (d, 1H); 7,24 (td, 1H); 7,20-7,10 (m, 3H); 7,02 (t, 1H); 6,89 (d, 2H); 4,91 (dd, 1H); 4,10-3,90 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 3,60-3,30 (m, 2H); 3,14 (dd, 1H); 2,94 (dd, 1H).

Ejemplo 274

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 1, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación VIIa y del ácido 4-clorofenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite marrón (rendimiento = 96%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,41 (t, NH); 7,87 (d, 2H); 7,85 (d, 2H); 7,74 (dd, 2H); 7,60-7,40 (m, 3H); 7,30-7,10 (m, 4H); 7,02 (td, 1H); 6,89 (d, 2H); 4,87 (dd, 1H); 4,10-3,95 (m, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,60-3,40 (m, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,94 (dd, 1H).

Ejemplo 275

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 274, comenzando a partir del ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)fenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma beige (rendimiento = 51%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,44 (t, NH); 7,90 (d, 2H); 7,90-7,80 (m, 3H); 7,67 (d, 2H); 7,47 (d, 1H); 7,23 (td, 1H); 7,20-7,10 (m, 3H); 7,03 (td, 1H); 6,89 (dd, 2H); 4,89 (dd, 1H); 4,02 (t, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,60-3,40 (m, 2H); 3,16 (dd, 1H); 2,94 (dd, 1H).

Ejemplo 276

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-fluoro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 274, comenzando a partir del ácido 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo rosa (rendimiento = 89%).

P. f. = 52-55°C.

Ejemplo 277

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-fluoro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 276, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 94%).

P. f. = 81-84°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 278

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-fluoro-5'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 274, comenzando a partir del ácido 2-fluoro-5-metilfenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo rosa (rendimiento = 90%).

P. f. = 55-58°C.

Ejemplo 279

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-fluoro-5'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 278, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo beige (rendimiento = 95%).

P. f. = 82-85°C.

Ejemplo 280

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-metoxi-5'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 274, comenzando a partir del ácido 2-metoxi-5-metilfenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo rosa (rendimiento = 91%).

P. f. = 57-60°C.

Ejemplo 281

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-metoxi-5'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 280, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo amarillo (rendimiento = 96%).

P. f. = 85-88°C.

Ejemplo 282

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',5'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 274, comenzando a partir del ácido 2,5-dimetilfenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo rosa (rendimiento = 91%).

P. f. = 56-59°C.

Ejemplo 283

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',5'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 282, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo beige (rendimiento = 96%).

P. f. = 81-84°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 284

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-metoxi-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 274, comenzando a partir del ácido 2-metoxi-5-(trifluorometil)fenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo rosa (rendimiento = 85%).

P. f. = 61-64°C.

Ejemplo 285

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-metoxi-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 284, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 99%).

P. f. = 85-88°C.

Ejemplo 286

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-metil-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 274, comenzando a partir del ácido 2-metil-5-(trifluorometil)fenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo rosa (rendimiento = 80%).

P. f. = 46-49°C.

Ejemplo 287

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-metil-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 286, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 95%).

P. f. = 80-84°C.

Ejemplo 288

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-5'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 274, comenzando a partir del ácido 2-cloro-5-metilfenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo rosa (rendimiento = 69%).

P. f. = 50-53°C.

Ejemplo 289

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-5'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 288, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 96%).

P. f. = 77-81°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 290

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',5'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 274, comenzando a partir del ácido 2,5-diclorofenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo amarillo (rendimiento = 82%).

P. f. = 61-65°C.

Ejemplo 291

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',5'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 290, el producto esperado se obtiene en forma de polvo amarillo (rendimiento = 82%).

P. f. = 80-86°C.

Ejemplo 292

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-5'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 272, comenzando a partir del 1-bromo-2-cloro-5-fluorobenceno, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 60%).

P. f. = 52-56°C.

Ejemplo 293

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-5'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 292, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 97%).

P. f. = 78-84°C.

Ejemplo 294

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir del ácido 1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-(2S)-indol-2-carboxílico (Preparación CXII) y del éster *t*-butílico del ácido 4-(2-aminoetoxi)benzoico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 87%).

P. f. = 75-80°C.

Ejemplo 295

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 25, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 294, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 87%).

P. f. = 117-121°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 296

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 4-[[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]amino]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, reemplazando el HOAT por HOBt, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CXII y del éster t-butilico del ácido 4-[(2-aminoetil)amino]benzoico, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 59%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,40 (t, NH); 7,90 (d, 2H); 7,85-7,75 (m, 2H); 7,75-7,60 (m, 4H); 7,51 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,15-7,05 (m, 2H); 7,02 (t, 1H); 6,60 (d, 2H); 4,93 (dd, 1H); 3,50-3,00 (m, 5H); 2,96 (dd, 1H); 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 297

Ester metílico del ácido 4-[[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]amino]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 296, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CXII y del éster metílico del ácido 4-[(2-aminoetil)amino]benzoico (obtenido haciendo reaccionar el éster metílico del ácido 4-aminobenzoico con 2-bromoetilamina a 120°C), el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 53%).

P. f. = 96-98°C.

Ejemplo 298

Ácido 4-[[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]amino]benzoico

Se prepara una solución de 220 mg (0,31 mmoles) del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 296 en 5 ml de acetato de etilo. Se añaden 1,5 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano a 0°C. El medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra a continuación a presión reducida y el producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (98/2; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de una espuma blanca (rendimiento = 23%).

P. f. = 130°C.

Ejemplo 299

Ester etílico del ácido 4-[[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]amino]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 296, comenzando a partir del éster etílico del ácido 4-[(2-aminoetil)amino]bencenoacético, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 72%).

P. f. = 55-63°C.

Ejemplo 300

Ácido 4-[[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etil]amino]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 299, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 41%).

P. f. = 110-118°C.

Ejemplo 301

Ester etílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-metoxibencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 296, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación LXXIX, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco fino (rendimiento = 62%).

P. f. = 51-58°C.

Ejemplo 302

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-metoxibencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 301, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 96%).

P. f. = 74-76°C.

Preparación CXIII

Ester metílico del ácido 1-[4-[2-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]etoxi]fenil]ciclopropanocarboxílico

Operando de forma análoga a la Preparación LXVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxílico, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 58%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,40-7,30 (m, 7H); 6,82 (d, 2H); 5,22 (s ancho, 1H); 5,22 (s, 2H); 4,03 (t, 2H); 3,65-3,55 (m, 5H); 1,65-1,55 (m, 2H); 1,20-1,10 (m, 2H).

Preparación CXIV

Ester metílico del ácido 1-[4-(2-aminoetoxi)fenil]ciclopropanocarboxílico (clorhidrato)

Operando de forma análoga a la Preparación LXXI, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXIII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 96%).

P. f. = 119-122°C.

Ejemplo 303

Ester metílico del ácido 1-[4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]fenil]ciclopropanocarboxílico

Operando de forma análoga al Ejemplo 296, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXIV, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco fino (rendimiento = 78%).

P. f. = 64-72°C.

Ejemplo 304

Ácido 1-[4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]fenil]ciclopropanocarboxílico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 303, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 22%).

P. f. = 111°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 305

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-2-fluorobenzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 296, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXIX, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco fino (rendimiento = 38%).

P. f. = 84-85°C.

Ejemplo 306

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-2-metoxibenzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 305, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 72%).

P. f. = 98-104°C.

Ejemplo 307

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-2-(trifluorometil)benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 296, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXXV, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco fino (rendimiento = 71%).

P. f. = 79°C.

Ejemplo 308

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-2-(trifluorometil)benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 307, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 20%).

P. f. = 102-109°C.

Ejemplo 309

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-2,6-difluorobenzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 296, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación LXXXI, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco fino (rendimiento = 61%).

P. f. = 78°C.

Ejemplo 310

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-2,6-difluorobenzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 309, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 56%).

P. f. = 103-114°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 311

Ácido 4-[[[1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]benzoico

5 El cloruro del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CV se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación VI y se le hace reaccionar con el ácido 4-(aminometil)benzoico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 69%).

10 P. f. = 115°C.

Ejemplo 312

15 *Ácido 4-[[[1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]benzoico*

Operando de forma análoga al Ejemplo 311, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CVII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 61%).

20 P. f. = 111-124°C.

Ejemplo 313

25 *Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]-α-metilbencenoacético*

Operando de forma análoga al Ejemplo 296, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación LXXVII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco fino (rendimiento = 30%).

30 P. f. = 55-63°C.

Ejemplo 314

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]-α-metilbencenoacético

40 Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 313, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 98%).

P. f. = 91-100°C.

Preparación CXV

Ester metílico del ácido 3-fluoro-4-[2-[[[fenilmetoxi]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

50 Operando de forma análoga a la Preparación LXVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 3-fluoro-4-hidroxibencenoacético, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 69%.

P. f. = 44-45°C.

Preparación CXVI

Ester metílico del ácido 4-(2-aminoetoxi)-3-fluorobencenoacético (clorhidrato)

60 Operando de forma análoga a la Preparación LXXI, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 94%.

P. f. = 143-144°C.

65

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 315

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]-3-fluorobencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 296, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CXVI, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco fino (rendimiento = 86%).

P. f. = 56-62°C.

Ejemplo 316

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]-3-fluorobencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 315, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 86%).

P. f. = 100°C.

Preparación CXVII

Ester metílico del ácido 2-metil-4-[2-[[[fenilmetoxi]carbonyl]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga a la Preparación LXVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 2-metil-4-hidroxibencenoacético, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 22%.

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,47 (t, 1H); 7,45-7,25 (m, 5H); 7,07 (d, 1H); 6,80-6,60 (m, 2H); 5,03 (s, 2H); 3,95 (t, 2H); 3,70-3,50 (m, 5H); 3,45-3,25 (m, 2H); 2,18 (s, 3H).

Preparación CXVIII

Ester metílico del ácido 4-(2-aminoetoxi)-2-metilbencenoacético (clorhidrato)

Operando de forma análoga a la Preparación LXXI, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXVII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido beige con un rendimiento del 75%.

P. f. = 168-171°C.

Ejemplo 317

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]-2-metilbencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 296, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CXVIII, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 53%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,80-7,20 (m, 9H); 7,15-7,05 (m, 3H); 6,75-6,65 (m, 2H); 4,68 (dd, 1H); 4,10-3,95 (m, 2H); 3,80-3,50 (m, 5H); 3,57 (s, 2H); 3,28 (dd, 1H); 2,82 (dd, 1H); 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 318

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]-2-metilbencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 317, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 46%).

P. f. = 110-115°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 319

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-clorobencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 296, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación LXI, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 63%).

P. f. = 68-76°C.

Ejemplo 320

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-clorobencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 319, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 89%).

P. f. = 108-112°C.

Ejemplo 321

Ester metílico del ácido 3-cloro-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 319, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación LXIII, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 63%).

P. f. = 68-76°C.

Ejemplo 322

Ácido 3-cloro-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 321, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 85%).

P. f. = 102-110°C.

Preparación CXIX

Ester metílico del ácido α,α -dimetil-4-[2-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga a la Preparación LXVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido α,α -dimetil-4-hidroxibencenoacético, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 62%.

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 7,48 (t, 1H); 7,40-7,25 (m, 5H); 7,20 (d, 2H); 6,87 (d, 2H); 5,02 (s, 2H); 3,97 (t, 2H); 3,56 (s, 3H); 3,35 (c, 2H); 1,47 (s, 6H).

Preparación CXX

Ester metílico del ácido α,α -dimetil-4-(2-aminoetoxi)bencenoacético (clorhidrato)

Operando de forma análoga a la Preparación LXXI, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXIX, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 88%.

P. f. = 108-112°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 323

Ester metílico del ácido α,α -dimetil-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 296, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CXX, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 61%).

P. f. = 66-72°C.

Ejemplo 324

Ácido α,α -dimetil-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 323, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 23%).

P. f. = 92-100°C.

Preparación CXXI

Ester metílico del ácido 2-cloro-4-[2-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga a la Preparación LXVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 2-cloro-4-hidroxibenzoico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 84%.

P. f. = 88-90°C.

Preparación CXXII

Ester metílico del ácido 4-(2-aminoetoxi)-2-clorobenzoico (bromhidrato)

Se prepara una solución de 500 mg (1,37 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXXI en 5 ml de diclorometano, y se añaden 3,7 ml (20 mmoles) de una solución al 45% de bromuro de hidrógeno en ácido acético a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se diluye con éter etílico. El precipitado obtenido se filtra y se aclara en el filtro con éter etílico y a continuación se seca a 40°C al vacío. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 91%.

P. f. = 195-197°C.

Ejemplo 325

Ester metílico del ácido 2-cloro-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 296, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CXXII, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 73%).

P. f. = 70-76°C.

Ejemplo 326

Ácido 2-cloro-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 325, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 46%).

P. f. = 106-112°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 327

Ester metílico del ácido 2-cloro-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 325, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación LXIII, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo rosa (rendimiento = 70%).

P. f. = 70-79°C.

Ejemplo 328

Ester metílico del ácido 2-cloro-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 325, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 83%).

P. f. = 63-67°C.

Ejemplo 329

Ácido 2-cloro-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 328, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 39%).

P. f. = 104-108°C.

Preparación CXXIII

Ester metílico del ácido α -(1-metiletil)-4-[2-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga a la Preparación LXVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido α -(1-metiletil)-4-hidroxibencenoacético, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 79%.

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 7,48 (t, 1H); 7,45-7,00 (m, 7H); 6,88 (d, 2H); 5,03 (s, 2H); 3,97 (t, 2H); 3,57 (s, 3H); 3,45-3,25 (m, 2H); 3,18 (d, 1H); 2,30-2,10 (m, 1H); 0,95 (d, 3H); 0,64 (d, 3H).

Preparación CXXIV

Ester metílico del ácido α -(1-metiletil)-4-(2-aminoetoxi)bencenoacético (bromhidrato)

Operando de forma análoga a la Preparación CXXII, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXXIII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite con un rendimiento del 37%.

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 7,94 (s ancho, NH₂); 7,25 (d, 2H); 6,94 (d, 2H); 4,14 (t, 2H); 3,56 (s, 3H); 3,20 (c, 2H); 2,30-2,10 (m, 1H); 0,94 (d, 3H); 0,63 (d, 3H).

Ejemplo 330

Ester metílico del ácido α -(1-metiletil)-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 296, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CXXIV, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 56%).

P. f. = 68-75°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 331

Ácido α -(1-metiletil)-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 330, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 18%).

P. f. = 134-143°C.

Ejemplo 332

Ester metílico del ácido α -(1-metiletil)-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 330, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 63%).

P. f. = 68-76°C.

Ejemplo 333

Ácido α -(1-metiletil)-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 332, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 14%).

P. f. = 84-88°C.

Ejemplo 334

Ester metílico del ácido 2-[[[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenopentanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV y del clorhidrato del éster metílico del ácido 2-(aminometil)bencenopentanoico, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 80%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,61 (t, NH); 8,10-8,00 (m, 2H); 8,00-7,85 (m, 4H); 7,85-7,70 (m, 2H); 7,50 (d, 1H); 7,30-7,10 (m, 6H); 7,03 (td, 1H); 4,93 (dd, 1H); 4,45-4,25 (m, 2H); 3,57 (s, 3H); 3,18 (dd, 1H); 2,96 (dd, 1H); 2,62 (t, 2H); 2,34 (t, 2H); 1,65-1,45 (m, 4H).

Ejemplo 335

Ácido 2-[[[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenopentanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 334, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 98%).

P. f. = 98-99°C.

Preparación CXXV

Ester fenilmetílico del ácido [[2-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]metil]carbámico

Operando de forma análoga a la Preparación XCVI, comenzando a partir del éster bencílico del ácido [(2-hidroxifenil)metil]carbámico y de 3-(dimetilamino)propanol, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 81%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 7,63 (t, 1H); 7,40-7,15 (m, 7H); 6,95-6,80 (m, 2H); 5,04 (s, 2H); 4,19 (d, 2H); 4,00 (t, 2H); 2,39 (t, 2H); 2,14 (s, 6H); 1,85 (t, 2H).

ES 2 322 620 T3

Preparación CXXVI

2-[3-(Dimetilamino)propoxi]bencenometanamina

- 5 Operando de forma análoga al Ejemplo 61, pero trabajando en etanol, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXXV, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 97%).

10 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,29 (d, 1H); 7,18 (td, 1H); 6,95-6,85 (m, 2H); 4,00 (t, 2H); 3,69 (s, 1H); 2,39 (t, 2H); 2,14 (s, 6H); 1,90-1,80 (m, 2H).

Ejemplo 336

- 15 *2,3-Dihidro-N-[[2-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]metil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida (clorhidrato)*

Operando de forma análoga a la Preparación I, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV y de la amina obtenida de acuerdo con la Preparación CXXVI, se obtiene un aceite, el cual se acidifica con una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo para obtener el clorhidrato en forma de un sólido blanco (rendimiento = 86%).

P. f. = 129-132°C.

25

Preparación CXXVII

Ester metílico del ácido 4-[[2-[[[(fenilmetoxi)carbonil]amino]metil]fenil]amino]butanoico

- 30 Se prepara una solución de 1 g (3,9 mmoles) del éster bencílico del ácido [(2-aminofenil)-metil]carbámico en 10 ml de acetonitrilo en un reactor adaptado para las reacciones en microondas, y se añaden 1,06 g (5,85 mmoles) del éster metílico del ácido 4-bromobutanoico y 0,81 g (5,85 mmoles) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calienta con microondas durante 1 hora a 150°C, y a continuación se enfría y se resuspende en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida.
- 35 El aceite amarillo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de metilciclohexano/acetato de etilo (7/3; volumen/volumen). De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 35%.

40 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,68 (t, NH); 7,40-7,25 (m, 5H); 7,06 (td, 1H); 6,99 (dd, 1H); 6,60-6,50 (m, 2H); 5,05 (s ancho, NH + 2H); 4,07 (d, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,06 (c, 2H); 2,42 (t, 2H); 1,78 (quintuplete, 2H).

Preparación CXXVIII

- 45 *Ácido 4-[[2-[[[(fenilmetoxi)carbonil]amino]metil]fenil]amino]butanoico*

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CXXVII, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite (rendimiento = 93%).

50 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 12,06 (s, COOH); 7,69 (t, NH); 7,40-7,25 (m, 5H); 7,04 (td, 1H); 6,97 (dd, 1H); 6,60-6,50 (m, 2H); 5,05 (s ancho, NH + 2H); 4,07 (d, 2H); 3,05 (t, 2H); 2,33 (t, 2H); 1,78 (quintuplete, 2H).

Preparación CXXIX

55

Ácido 4-[[2-(aminometil)fenil]amino]butanoico

Operando de forma análoga a la Preparación XXXVII, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXXVIII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 80%).

60

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,10-7,00 (m, 2H); 6,50-6,54 (m, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,08 (t, 2H); 2,24 (t, 2H); 1,81 (c, 2H).

65

ES 2 322 620 T3

Preparación CXXX

Cloruro del ácido 2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxílico

- 5 Este compuesto se obtiene de forma análoga a la Preparación VI, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV, y se utiliza directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 337

- 10 *Ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]amino]butanoico*

- 15 Operando de forma análoga al Ejemplo 17, comenzando a partir de los compuestos obtenidos de acuerdo con las Preparaciones CXXIX y CXXX, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 17%).

P. f. = 77-81°C.

20 Ejemplo 338

N-[(2,3-dihidro-2-oxo-1H-indol-7-il)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

- 25 Operando de forma análoga a la Preparación I, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV y de la 7-(aminometil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido naranja (rendimiento = 12%).

P. f. = 50°C.

30

Ejemplo 339

- 35 *Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-2-fluorobenzoico*

Operando de forma análoga al Ejemplo 230, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CVII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 52%).

- 40 P. f. = 71-76°C.

Ejemplo 340

- 45 *Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-2-fluorobenzoico*

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 339, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 71%).

50

P. f. = 98-102°C.

Ejemplo 341

- 55 *Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-2-fluorobenzoico*

- 60 Operando de forma análoga al Ejemplo 230, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CXI, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 66%).

P. f. = 73-80°C.

65

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 342

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]eto-
xi]-2-fluorobenzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 341, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 62%).

P. f. = 88-95°C.

Ejemplo 343

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]eto-
xi]-2-fluorobenzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 230, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 53%).

P. f. = 65-68°C.

Ejemplo 344

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]eto-
xi]-2-fluorobenzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 343, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 85%).

P. f. = 91-94°C.

Ejemplo 345

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]eto-
xi]-2-fluorobenzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 230, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CIV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 83%).

P. f. = 66-75°C.

Ejemplo 346

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]eto-
xi]-2-fluorobenzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 345, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 80%).

P. f. = 109-118°C.

Ejemplo 347

Ester metílico del ácido 6-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]hexanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 98, comenzando a partir del éster metílico del ácido 6-aminohexanoico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una pasta incolora (rendimiento = 52%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,16 (t, NH); 8,10-8,00 (m, 2H); 8,00-7,85 (m, 4H); 7,85-7,72 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,24 (td, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,02 (td, 1H); 4,80 (dd, 1H); 3,57 (s, 3H); 3,20-3,00 (m, 3H); 2,92 (dd, 1H); 2,28 (t, 2H); 1,60-1,35 (m, 4H); 1,35-1,20 (m, 2H).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 348

Ácido 6-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]hexanoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 347, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 81%).

P. f. = 50°C.

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 11,97 (s, COOH), 8,17 (t, NH); 8,10-8,00 (m, 2H); 8,00-7,85 (m, 4H); 7,85-7,72 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,24 (td, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,02 (td, 1H); 4,80 (dd, 1H); 3,20-3,00 (m, 3H); 2,92 (dd, 1H); 2,19 (t, 2H); 1,60-1,35 (m, 4H); 1,35-1,20 (m, 2H).

Ejemplo 349

Ester metílico del ácido 2-metil-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación IV y de la amina obtenida de acuerdo con la Preparación CXVIII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 61%).

P. f. = 53-57°C.

Ejemplo 350

Ácido 2-metil-4-[2-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 349, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 51%).

P. f. = 87-90°C.

Ejemplo 351

Ester metílico del ácido 2-metil-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 349, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación V, el producto esperado se obtiene en forma de una pasta blanca (rendimiento = 90%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,40 (t, NH); 7,90-7,80 (m, 3H); 7,80-7,70 (m, 2H); 7,50-7,45 (m, 3H); 7,39 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,04 (t, 2H); 6,80-6,70 (m, 2H); 4,88 (dd, 1H); 3,99 (t, 2H); 3,58 (s, 5H); 3,58-3,40 (m, 2H); 3,10-2,90 (m, 2H); 2,17 (s, 3H).

Ejemplo 352

Ácido 2-metil-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 351, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 68%).

P. f. = 85-95°C.

Preparación CXXXI

Ester metílico del ácido 2-metil-4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]bencenoacético

Se añaden 0,85 ml (6,11 mmoles) de trietilamina a una solución de 0,55 g (3,06 mmoles) de éster metílico del ácido 2-metil-4-hidroxibencenoacético en 22 ml de DCM. La mezcla se enfría a 0°C, y se añaden 0,62 ml (3,67 mmoles)

ES 2 322 620 T3

de anhídrido trifluorometanosulfónico. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 hora y a continuación se diluye con 60 ml de DCM y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (9/1; volumen/volumen): De este modo se obtienen 670 mg del producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 70%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ : 7,38 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,26 (dd, 1H); 3,77 (s, 2H); 3,63 (s, 3H); 2,27 (s, 3H).

10 Preparación CXXXII

Ester metílico del ácido 4-ciano-2-metilbencenoacético

0,564 mg (1,8 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXXXI, 5 ml de DMF, 208 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y 211 mg (1,8 mmoles) de cianuro de zinc se introducen en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se agita a 150°C durante 5 minutos y a continuación se diluye con 25 ml de acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (8/2; volumen/volumen). De este modo se obtienen 150 mg del producto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 44%).

P. f. = 52-54°C.

25 Preparación CXXXIII

Ester metílico del ácido 4-(aminometil)-2-metilbencenoacético (clorhidrato)

Operando de forma análoga a la Preparación LXIX, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CXXXII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 98%).

P. f. = 218-220°C.

35 Ejemplo 353

Ester metílico del ácido 2-metil-4-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 349, comenzando a partir de la amina obtenida de acuerdo con la Preparación CXXXIII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 80%).

P. f. = 60-67°C.

45 Preparación CXXXIV

Ester metílico del ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[(4-yodofenil)sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Operando de forma análoga a la Preparación VIIa, comenzando a partir del éster metílico del ácido 4-(aminometil)benzoico, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 92%).

P. f. = 80-85°C.

55 Preparación CXXXV

Ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[(4-yodofenil)sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CXXXIV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 98%).

P. f. = 110-120°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 354

Ácido 4-[[[[(2S)-1-[(2'-metoxi-5'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 1, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CXXXV y del ácido 2-metoxi-5-metilfenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 23%).

P. f. = 153-165°C.

Los productos siguientes se obtienen operando de forma análoga al Ejemplo 354, comenzando a partir de diferentes ácidos fenilborónicos:

Ejemplo 355

Ácido 4-[[[[(2S)-1-[(2'-fluoro-5'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]benzoico

Sólido blanco (rendimiento = 62%).

P. f. = 105-120°C.

Ejemplo 356

Ácido 4-[[[[(2S)-1-[(2'-fluoro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]benzoico

Sólido blanco (rendimiento = 84%).

P. f. = 115-120°C.

Ejemplo 357

Ácido 4-[[[[(2S)-1-[(2',5'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]benzoico

Sólido blanco (rendimiento = 81%).

P. f. = 126-136°C.

Ejemplo 358

Ácido 4-[[[[(2S)-1-[(2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]benzoico

Sólido beige (rendimiento = 71%).

P. f. = 120-130°C.

Ejemplo 359

Ácido 4-[[[[(2S)-1-[(3'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]benzoico

Sólido beige (rendimiento = 51%).

P. f. = 118-130°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 360

Ácido 4-[[[(2S)-1-[[2'-metoxi-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Sólido amarillo (rendimiento = 74%).

P. f. = 122-130°C.

Ejemplo 361

Ácido 4-[[[(2S)-1-[[2'-metil-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Sólido beige (rendimiento = 76%).

P. f. = 120-128°C.

Ejemplo 362

Ácido 4-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-5'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Sólido blanco (rendimiento = 37%).

P. f. = 104-110°C.

Los compuestos siguientes se obtienen operando de forma análoga a las Preparaciones CXXXI a CXXXIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 4-hidroxi-3-metoxibencenoacético:

Preparación CXXXVI

Ester metílico del ácido 3-metoxi-4-[[[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]bencenoacético

Sólido blanco (rendimiento = 94%).

P. f. = 57-59°C.

Preparación CXXXVII

Ester metílico del ácido 4-ciano-3-metoxibencenoacético

Sólido blanco (rendimiento = 36%).

P. f. = 57-60°C.

Preparación CXXXVIII

Ester metílico del ácido 4-(aminometil)-3-metoxibencenoacético (clorhidrato)

Sólido amarillo claro (rendimiento = 98%).

P. f. = 180-184°C.

Ejemplo 363

Ester metílico del ácido 3-metoxi-4-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 353, comenzando a partir de la amina obtenida de acuerdo con la Preparación CXXXVIII, el producto esperado se obtiene en forma de una pasta blanca (rendimiento = 82%).

ES 2 322 620 T3

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,48 (t, NH); 8,10-8,00 (m, 2H); 8,00-7,85 (m, 4H); 7,85-7,70 (m, 2H); 7,50 (d, 1H); 7,15 (td, 1H); 7,20-7,10 (m, 2H); 7,03 (td, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,79 (dd, 1H); 4,95 (dd, 1H); 4,30-4,15 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,65 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,16 (dd, 1H); 2,97 (dd, 1H).

Ejemplo 364

Ácido 3-metoxi-4-[[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 363, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 95%).

P. f. = 99-105°C.

Ejemplo 365

Ester metílico del ácido 3-fluoro-4-[[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 353, comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(aminometil)-3-fluorobencenoacético, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 85%).

P. f. = 50-57°C.

Ejemplo 366

Ácido 3-fluoro-4-[[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 365, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 95%).

P. f. = 99-105°C.

Ejemplo 367

Ester metílico del ácido 3-cloro-4-[[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 353, comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(aminometil)-3-clorobencenoacético, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 59%).

P. f. = 124-126°C.

Ejemplo 368

Ácido 3-cloro-4-[[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 367, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 85%).

P. f. = 95-106°C.

Ejemplo 369

Ester metílico del ácido 3-cloro-4-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 353, comenzando a partir del éster metílico del ácido 4-(aminometil)-3-clorobenzoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 89%).

P. f. = 78-87°C.

Ejemplo 370

Ácido 3-cloro-4-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 369, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 88%).

P. f. = 110-120°C.

Ejemplo 371

Ester metílico del ácido 3-metoxi-4-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 353, comenzando a partir del éster metílico del ácido 4-(aminometil)-3-metoxibenzoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 76%).

P. f. = 78-85°C.

Ejemplo 372

Ácido 3-metoxi-4-[[[(2S)-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 371, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 93%).

P. f. = 108-120°C.

Ejemplo 373

N-[2-(4-cianofenoxi)etil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 349, comenzando a partir del 4-(2-aminoetoxi)benzonitrilo, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 71%).

P. f. = 70-80°C.

Ejemplo 374

Ester metílico del ácido 2,6-difluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CV y de la amina obtenida de acuerdo con la Preparación LXXXI, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 59%).

P. f. = 69-77°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 375

Ester metílico del ácido 2,6-difluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 374, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CXI, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 58%).

P. f. = 65-76°C.

Ejemplo 376

Ester metílico del ácido 2,6-difluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 374, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CVII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 60%).

P. f. = 68-74°C.

Ejemplo 377

Ácido 2,6-difluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 376, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 55%).

P. f. = 75-80°C.

Ejemplo 378

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 1, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación XI y del ácido 4-metilfenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco fino (rendimiento = 81%).

P. f. = 60°C.

Ejemplo 379

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-metil-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 378, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 95%).

P. f. = 92°C.

Ejemplo 380

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-cloro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 378, comenzando a partir del ácido 4-clorofenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco fino (rendimiento = 80%).

P. f. = 60°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 381

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-cloro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 380, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 92%).

P. f. = 92°C.

Ejemplo 382

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 378, comenzando a partir del ácido 4-fluorofenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco fino (rendimiento = 80%).

P. f. = 60°C.

Ejemplo 383

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[4'-fluoro-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 382, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 97%).

P. f. = 92°C.

Preparación CXXXIX

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4-bromo-3-fluorofenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga a la Preparación XI, comenzando a partir del cloruro de 4-bromo-3-fluorobencenosulfonylo, el compuesto esperado se obtiene en forma de una pasta blanca (rendimiento = 67%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,42 (t, NH); 7,95-7,81 (m, 2H); 7,55 (dd, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,35-7,10 (m, 4H); 7,03 (td, 1H); 6,95-6,80 (m, 2H); 4,89 (dd, 1H); 4,10-3,90 (m, 2H); 3,59 (s, 5H); 3,59-3,40 (m, 2H); 3,20 (dd, 1H); 2,93 (dd, 1H).

Ejemplo 384

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2-fluoro-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 378, comenzando a partir del ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico y del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXXXIX, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma rosa (rendimiento = 69%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,46 (t, NH); 7,92-7,70 (m, 7H); 7,48 (d, 1H); 7,30-7,10 (m, 4H); 7,03 (td, 1H); 6,95-6,85 (m, 2H); 4,95 (dd, 1H); 4,02 (t, 2H); 3,59 (s, 5H); 3,59-3,40 (m, 2H); 3,25 (dd, 1H); 2,96 (dd, 1H).

Ejemplo 385

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2-fluoro-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 384, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo amarillo (rendimiento = 93%).

P. f. = 82°C.

ES 2 322 620 T3

Preparación CXL

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]bencenoacético

Operando de forma análoga a la Preparación XI, comenzando a partir del cloruro de 4-bromo-3-clorobencenosulfonyl, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 87%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,44 (t, NH); 8,01 (d, 1H); 7,97 (d, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,30-7,10 (m, 4H); 7,04 (td, 1H); 6,95-6,85 (m, 2H); 4,91 (dd, 1H); 4,00 (t, 2H); 3,59 (s, 5H); 3,59-3,40 (m, 2H); 3,20 (dd, 1H); 2,92 (dd, 1H).

Ejemplo 386

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2-cloro-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 384, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXL, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma amarilla (rendimiento = 84%).

P. f. = 60°C.

Ejemplo 387

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2-fluoro-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 386, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 98%).

P. f. = 92°C.

Preparación CXLI

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]bencenoacético

Operando de forma análoga a la Preparación XI, comenzando a partir del cloruro de 4-bromo-3-metilbencenosulfonyl, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 87%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,36 (t, NH); 7,80 (d, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,50-7,40 (m, 2H); 7,35-7,10 (m, 4H); 7,02 (td, 1H); 6,95-6,85 (m, 2H); 4,86 (dd, 1H); 4,00 (t, 2H); 3,60 (s, 5H); 3,60-3,35 (m, 2H); 3,13 (dd, 1H); 2,91 (dd, 1H).

Ejemplo 388

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2-metil-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 384, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXLI, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 84%).

P. f. = 60°C.

Ejemplo 389

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2-metil-3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 388, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 94%).

P. f. = 92°C.

ES 2 322 620 T3

Preparación CXLII

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 5-ciano-2-piridinacético

5 0,715 g (10 mmoles) de zinc, una cuantas escamas de yodo y 0,845 ml (5,4 mmoles) de bromoacetato de *t*-butilo en 10 ml de THF se introducen en un reactor de microondas. La mezcla se calienta mediante microondas durante 5 minutos a 110°C, y a continuación se filtra y se añade a una solución de 0,5 g (2,7 mmoles) de 6-bromo-3-piridincarbonitrilo en 15 ml de THF.

10 Se añaden 316 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y la mezcla de reacción se agita con microondas a 120°C durante 5 minutos, y a continuación se enfría, se diluye con una solución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de metilciclohexano/acetato de etilo (9/1; volumen/volumen). De este modo se obtienen 254 mg del producto
15 esperado en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 43%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,95 (d, 1H); 8,27 (dd, 1H); 7,57 (d, 1H); 3,87 (s, 2H); 1,39 (s, 9H).

20 Preparación CXLIII

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 5-(aminometil)-2-piridinacético

25 Se prepara una solución de 90 mg (0,41 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXLII en 5 ml de metanol, y se añaden 1520 mg de níquel Raney. La mezcla se agita a presión atmosférica de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se filtra y se concentra a presión reducida. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 90%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,41 (d, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,24 (d, 1H); 3,70 (s, 2H); 3,68 (s, 2H); 1,39 (s, 9H).

30

Ejemplo 390

35 *Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 5-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]-2-piridinacético*

Operando de forma análoga al Ejemplo 349, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXLIII, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma amarilla (rendimiento = 75%).

40 P. f. = 70°C.

Ejemplo 391

45 *N-[(3-cianofenil)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida*

Operando de forma análoga al Ejemplo 349, comenzando a partir de 3-(aminometil)benzonitrilo, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 96%).

50 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,88 (t, NH); 8,10-8,00 (m, 2H); 8,00-7,90 (m, 4H); 7,80 (d, 1H); 7,75-7,70 (m, 3H); 7,70-7,60 (m, 1H); 7,60-7,50 (m, 2H); 7,26 (td, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,04 (td, 1H); 4,91 (dd, 1H); 4,41 (d, 2H); 3,20 (dd, 1H); 2,99 (dd, 1H).

55 Ejemplo 392

N-[[3-(aminometil)fenil]metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida (clorhidrato)

60 Operando de forma análoga a la Preparación XV, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 391, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 96%).

P. f. = 116°C.

65

Ejemplo 393

N-[(2-amino-3-piridinil)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 349, comenzando a partir de la 2-amino-3-piridinmetanamina, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 32%).

P. f. = 94°C.

Preparación CXLIV

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[2-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Se prepara una solución de 33 g (0,17 mol) del éster t-butilico del ácido 4-hidroxibenzoico en 550 ml de acetonitrilo, y se añaden 43,8 g (0,17 moles) de éster bencílico del ácido 2-bromoetilcarbámico y 55,3 g (0,17 moles) de carbonato de cesio. La mezcla se agita durante 1 hora a 50°C y a continuación durante 16 horas a temperatura ambiente. Este medio de reacción se filtra a continuación y se concentra a presión reducida. El residuo de la evaporación se resuspende en acetato de etilo, se lava con una solución de hidróxido de sodio 2 N y a continuación con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración de esta fase orgánica a presión reducida, el producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (98/2; volumen/volumen). De este modo se obtienen 37 g del compuesto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 58%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,83 (d, 2H); 7,50 (t, NH); 7,40-7,35 (m, 5H); 7,01 (d, 2H); 5,03 (s, 2H); 4,06 (t, 2H); 2,39 (c, 2H); 1,52 (s, 9H).

Preparación CXLV

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[2-(amino)etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 61, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CXLIV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido rosa (rendimiento = 96%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,84 (d, 2H); 7,01 (d, 2H); 4,00 (t, 2H); 2,91 (t, 2H); 2,80 (s ancho, NH₂); 1,52 (s, 9H).

Preparación CXLVI

*Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[2-[[[(2*S*)-2,3-dihidro-1-[(4-yodofenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico*

Operando de forma análoga a la Preparación I, comenzando a partir de los compuestos obtenidos de acuerdo con las Preparaciones IVa y CXLV, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 96%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,42 (t, NH); 7,93 (d, 2H); 7,84 (d, 2H); 7,53 (d, 2H); 7,42 (d, 1H); 7,22 (td, 1H); 7,13 (d 1H); 7,05-6,95 (m, 3H); 4,81 (dd, 1H); 4,10 (t, 2H); 3,60-3,40 (m, 2H); 3,13 (dd, 1H); 2,90 (dd, 1H); 1,53 (s, 9H).

Ejemplo 394

*Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[2-[[[(2*S*)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico*

Operando de forma análoga al Ejemplo 1, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CXLVI y del ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 91%).

P. f. = 84°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 395

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 298, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 394, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 98%).

P. f. = 96°C.

Ejemplo 396

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 394, comenzando a partir del ácido 2,4-difluorofenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo beige (rendimiento = 88%).

P. f. = 80°C.

Ejemplo 397

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 298, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 396, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo amarillo (rendimiento = 99%).

P. f. = 92°C.

Ejemplo 398

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 394, comenzando a partir del ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 95%).

P. f. = 78°C.

Ejemplo 399

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 298, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 398, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo amarillo (rendimiento = 98%).

P. f. = 90°C.

Ejemplo 400

Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 394, comenzando a partir del ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 94%).

P. f. = 86°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 401

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]eto-
xi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 298, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 400, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 94%).

P. f. = 102°C.

Preparación CXLVII

Ácido 2,3-dihidro-1-[[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga a la Preparación IV, comenzando a partir del ácido 1,2-dihidroindol-2-carboxílico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo rosa (rendimiento = 73% para el derivado del intermedio yodado y 60% para el compuesto esperado).

P. f. = 166-170°C.

Ejemplo 402

Ester metílico del ácido 4-[[[2,3-dihidro-1-[[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 84, comenzando a partir del ácido racémico obtenido de acuerdo con la Preparación CXLVII, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 90%).

P. f. = 74°C.

Ejemplo 403

Ácido 4-[[[2,3-dihidro-1-[[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 402, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 84%).

P. f. = 96°C.

Ejemplo 404

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[2,3-dihidro-1-[[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]eto]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir del ácido racémico obtenido de acuerdo con la Preparación CXLVII y del clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(2-aminoeto)benzoacético, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo amarillo claro (rendimiento = 62%).

P. f. = 85°C.

Ejemplo 405

Ácido 4-[2-[[[2,3-dihidro-1-[[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]eto]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 404, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 75%).

P. f. = 92°C.

Ejemplo 406

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[2,3-dihidro-4-metoxi-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 170, comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(2-aminoetoxi)bencenoacético, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo amarillo claro (rendimiento = 81%).

P. f. = 64°C.

Ejemplo 407

Ácido 4-[2-[[[2,3-dihidro-4-metoxi-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 406, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 78%).

P. f. = 96°C.

Preparación CXLVIII

Ácido 2,3-dihidro-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga a la Preparación CXLVII, comenzando a partir del ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)fenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 95% para la segunda parte del procedimiento).

P. f. = 90°C.

Ejemplo 408

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[2,3-dihidro-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 404, comenzando a partir del ácido racémico obtenido de acuerdo con la Preparación CXLVIII, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 76%).

P. f. = 60°C.

Ejemplo 409

Ácido 4-[2-[[[2,3-dihidro-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 408, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 75%).

P. f. = 84°C.

Preparación CIL

2,3-Dihidro-N-[2-[4-[(hidroxiamino)iminometil]fenoxi]etil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Se prepara una mezcla de 208 mg (0,35 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 373 en 4 ml de etanol, y se añaden 100 mg (1,54 mmoles) de hidroxilamina y 0,23 ml (1,6 mmoles) de trietilamina. La mezcla se agita durante 7 horas a la temperatura de reflujo del disolvente. Este medio de reacción se filtra a continuación y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/etanol (97/3; volumen/volumen). De este modo se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido gris (rendimiento = 84%).

Ejemplo 410

N-[2-[4-(4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Se prepara una solución de 182 mg (0,29 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CIL en 8 ml de piridina, y se añaden 0,07 ml (0,73 mmoles) de cloroformiato de etilo. La mezcla se agita durante 24 horas a 100°C y a continuación se enfría y se diluye en 50 ml de acetato de etilo, se lava con una solución ácido clorhídrico N y a continuación con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración de esta fase orgánica a presión reducida, el producto en bruto se purifica mediante cromatografía HPLC de fase inversa en una columna de sílice injertada C18 eluyendo con ayuda de una mezcla de acetonitrilo/agua/TFA al 0,1% en gradiente. De este modo se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 30%).

P. f. = 123-130°C.

Ejemplo 411

N-[(4-cianofenil)metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 373, comenzando a partir de 4-(aminometil)benzonitrilo, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 39%).

P. f. = 80-89°C.

Preparación CL

2,3-Dihidro-*N*-[[4-[(hidroxiamino)iminometil]fenil]metil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga a la Preparación CIL, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 411, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 88%).

P. f. = 110-115°C.

Ejemplo 412

N-[[4-(4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 410, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CL, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 58%).

P. f. = 171-173°C.

Preparación CLI

4-(Aminometil)bencenoacetonitrilo

a) 4-(Azidometil)bencenoacetonitrilo

Se prepara una solución de 3,10 g (14,8 mmoles) de 4-(bromometil)bencenoacetonitrilo en 15 ml de etanol, y se añaden 20 mg de yoduro de litio, 25 mg de sulfato de tetrabutilamonio y 1,06 g (16,3 mmoles) de azida de sodio. La mezcla se agita durante 1 hora a reflujo y se concentra a continuación a presión reducida y se resuspende en 50 ml de MTBE. El precipitado blanco formado se elimina por filtración en un lecho de sílice y el filtrado se concentra a presión reducida. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un aceite naranja (rendimiento = 96%).

b) 4-(Aminometil)bencenoacetonitrilo

2,45 g (14,2 mmoles) del compuesto obtenido anterior y 33 ml de THF se mezclan y se añaden 5,58 g (21,3 mmoles) de trifetilfosfina. El medio de reacción se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añaden 1,3 ml de agua y la mezcla se agita durante 12 horas. La mezcla se concentra a temperatura ambiente a presión reducida y se resuspende en 150 ml de ácido clorhídrico N. Esta fase acuosa se lava dos veces con 50 ml de DCM y a continuación se lleva a pH básico mediante adición de una solución de hidróxido de sodio diluido, y se extrae

ES 2 322 620 T3

con 100 ml de DCM. La fase orgánica se lava una vez con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 80%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,35 (d, 2H); 7,27 (d, 2H); 3,98 (s, 2H); 3,47 (s, 2H); 2,70 (s ancho, 2H).

Ejemplo 413

N-[[4-(cianometil)fenil]metil]-2,3-dihidro-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 198, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CLI, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 76%).

P. f. = 75-80°C.

Ejemplo 414

2,3-Dihidro-*N*-[2-(3-piridaziniloxi)etil]-1-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-(2*S*)-1*H*-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 198, comenzando a partir de la 2-(3-piridaziniloxi)etanamina, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 37%).

P. f. = 65-71°C.

Ejemplo 415

Ester metílico del ácido 2,6-difluoro-4-[2-[[[(2*S*)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir de los compuestos obtenidos de acuerdo con las Preparaciones CIV y LXXXI, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 42%).

P. f. = 65-72°C.

Ejemplo 416

Ácido 2,6-difluoro-4-[2-[[[(2*S*)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 415, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 58%).

P. f. = 97-111°C.

Preparación CLII

Ester metílico del ácido 2-fluoro-4-[2-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga a la Preparación CXLIV, comenzando a partir del éster metílico del ácido 2-fluoro-4-hidroxibencenoacético, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 51%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,50 (t, NH); 7,45-7,30 (m, 5H); 7,23 (t, 1H); 6,85-6,70 (m, 2H); 5,03 (s, 2H); 3,99 (t, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,45-3,30 (m, 2H).

Preparación CLIII

Ester metílico del ácido 4-(2-aminoetoxi)-2-fluorobencenoacético (clorhidrato)

Operando de forma análoga al Ejemplo 61, en presencia de ácido clorhídrico N en el medio de hidrogenación, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CLII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo claro (rendimiento = 98%).

P. f. = 199°C.

Ejemplo 417

Ester metílico del ácido 2-fluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir de los compuestos obtenidos de acuerdo con las Preparaciones CXII y CLIII, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 22%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,85-7,35 (m, 6H); 7,35-20 (m, 3H); 7,20-7,05 (m, 3H); 6,70-6,50 (m, 2H); 4,66 (dd, 1H); 4,10-3,95 (m, 2H); 3,80-3,55 (m, 7H); 3,32 (dd, 1H); 2,83 (dd, 1H).

Ejemplo 418

Ácido 2-fluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-cloro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 417, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 80%).

P. f. = 105°C.

Los compuestos siguientes se obtienen operando de forma análoga al Ejemplo 21, pero reemplazando el HOAT por HOBT, para el acoplamiento, y al Ejemplo 22 para obtener los Ejemplos en forma ácida, comenzando a partir de los ácidos y aminas descritas anteriormente:

Ejemplo 419

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-metilbenzoico

Polvo blanco (rendimiento = 60%).

P. f. = 82-84°C.

Ejemplo 420

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-metilbenzoico

Polvo blanco (rendimiento = 50%).

P. f. = 114°C.

Ejemplo 421

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-(trifluorometil)benzoico

Polvo blanco (rendimiento = 47%).

P. f. = 81°C.

Ejemplo 422

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-(trifluorometil)benzoico

Polvo blanco (rendimiento = 67%).

P. f. = 123°C.

Ejemplo 423

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3,5-dimetilbenzoico

Polvo beige (rendimiento = 70%).

P. f. = 90-93°C.

Ejemplo 424

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3,5-dimetilbenzoico

Polvo blanco (rendimiento = 63%).

P. f. = 129°C.

Ejemplo 425

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-(trifluorometil)benzoico

Polvo blanco (rendimiento = 53%).

P. f. = 65°C.

Ejemplo 426

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-(trifluorometil)benzoico

Polvo blanco (rendimiento = 88%).

P. f. = 113-118°C.

Ejemplo 427

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3,5-dimetilbenzoico

Polvo blanco (rendimiento = 68%).

P. f. = 85-89°C.

Ejemplo 428

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3,5-dimetilbenzoico

Polvo blanco (rendimiento = 67%).

P. f. = 122°C.

Ejemplo 429

Ester metílico del ácido 3-fluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Polvo blanco (rendimiento = 65%).

P. f. = 87°C.

Ejemplo 430

Ácido 3-fluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]benzoico

Polvo blanco (rendimiento = 73%).

P. f. = 106-108°C.

Ejemplo 431

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]-3-fluorobenzoico

Polvo blanco (rendimiento = 69%).

P. f. = 84°C.

Ejemplo 432

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]-3-fluorobenzoico

Polvo blanco (rendimiento = 64%).

P. f. = 118°C.

Ejemplo 433

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]-3-fluorobenzoico

Polvo blanco (rendimiento = 51%).

P. f. = 58-61°C.

Ejemplo 434

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]-3-fluorobenzoico

Polvo blanco (rendimiento = 76%).

P. f. = 105-110°C (descomposición).

Ejemplo 435

Ester metílico del ácido 3-fluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]benzoico

Polvo blanco (rendimiento = 67%).

P. f. = 74-79°C.

Ejemplo 436

Ácido 3-fluoro-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]benzoico

Polvo blanco (rendimiento = 76%).

P. f. = 118°C.

Ejemplo 437

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonylamino]etoxy]-3-(trifluorometil)benzoico

Polvo blanco (rendimiento = 51%).

P. f. = 97°C.

Ejemplo 438

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonylamino]etoxy]-3-(trifluorometil)benzoico

Polvo blanco (rendimiento = 72%).

P. f. = 202-205°C.

Ejemplo 439

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonylamino]etoxy]-3-(trifluorometil)benzoico

Polvo blanco (rendimiento = 56%).

P. f. = 65-70°C.

Ejemplo 440

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonylamino]etoxy]-3-(trifluorometil)benzoico

Polvo blanco (rendimiento = 69%).

P. f. = 218-222°C.

Ejemplo 441

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonylamino]etoxy]-3,5-dimetilbenzoico

Polvo blanco (rendimiento = 50%).

P. f. = 87°C.

Ejemplo 442

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonylamino]etoxy]-3,5-dimetilbenzoico

Polvo blanco (rendimiento = 46%).

P. f. = 124°C.

Ejemplo 443

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonylamino]etoxy]-3-metilbenzoico

Polvo blanco (rendimiento = 51%).

P. f. = 88°C.

Ejemplo 444

*Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]eto-
xi]-3-metilbenzoico*

Polvo blanco (rendimiento = 47%).

P. f. = 116°C.

Ejemplo 445

*Ester metílico del ácido 3,5-dimetil-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-in-
dol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]benzoico*

Polvo blanco (rendimiento = 67%).

P. f. = 74°C.

Ejemplo 446

*Ácido 3,5-dimetil-4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]
amino]etoxi]benzoico*

Polvo blanco (rendimiento = 49%).

P. f. = 119°C.

Ejemplo 447

*Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]car-
bonil]amino]etoxi]-3-metilbenzoico*

Aceite incoloro (rendimiento = 34%).

Ejemplo 448

*Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]eto-
xi]-3-metilbenzoico*

Este ácido se obtiene mediante la saponificación del éster anterior con sosa.

Polvo blanco (rendimiento = 40%).

P. f. = 108-112°C.

Ejemplo 449

*1-[[2'-Cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-N-[3-(4-metil-1-piperidinil)propil]-(2S)-1H-indol-2-
carboxamida*

Sólido blanco (rendimiento = 45%).

P. f. = 67°C.

Ejemplo 450

*1-[[2'-Cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-N-[3-(1-pirrolidinil)propil]-(2S)-1H-indol-2-carboxa-
mida*

Sólido blanco amorfo (rendimiento = 32%).

P. f. = 70°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 451

1-[[2'-Cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-N-[4-(1-pirrolidinil)butil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Sólido amarillo (rendimiento = 59%).

P. f. = 60°C.

Ejemplo 452

1-[[2'-Cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-N-[2-(1-piperidinil)etil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Sólido blanco amorfo (rendimiento = 57%).

P. f. = 84°C.

Ejemplo 453

1-[[2'-Cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-N-[4-(dimetilamino)butil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Sólido blanco amorfo (rendimiento = 52%).

P. f. = 59-63°C.

Ejemplo 454

Ester metílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[(4'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-metilbenzoico

Polvo blanco (rendimiento = 60%).

P. f. = 82-84°C.

Ejemplo 455

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-metilbenzoico

Polvo blanco (rendimiento = 47%).

P. f. = 68-72°C.

Ejemplo 456

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-metilbenzoico

Este ácido se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 298, comenzando a partir del éster anterior.

Polvo blanco (rendimiento = 80%).

P. f. = 106-111°C.

Ejemplo 457

1-[[2'-Cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-N-[(2-amino-3-piridinil)metil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Sólido blanco (rendimiento = 48%).

P. f. = 88-100°C.

Ejemplo 458

1-[[2'-Cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-N-[(2-amino-N-oxido-3-piridinil)metil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Se prepara una solución de 80 mg (0,14 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 457 en 2 ml de cloroformo, y se añaden 51 mg (0,28 mmoles) del ácido 3-cloroperbenzoico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se diluye con una solución de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de DCM/metanol (95/5; volumen/volumen). Se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 43%).

P. f. = 135-147°C.

Preparación CLIV

Ester metílico del ácido 6-[2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etoxi]-3-piridincarboxílico

Operando de forma análoga a la Preparación LVII (reemplazando el DIAD por DBAD), comenzando a partir del éster metílico del ácido 6-hidroxi-3-piridincarboxílico y de (2-hidroxietil)carbamato de *t*-butilo, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite, que cristaliza (rendimiento = 45%).

Preparación CLV

Ester metílico del ácido 6-(2-aminoetoxi)-3-piridincarboxílico (trifluoroacetato)

Operando de forma análoga a la Preparación II, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CLIV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 99%).

Ejemplo 459

Ester metílico del ácido 6-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-piridincarboxílico

Operando de forma análoga al Ejemplo 296, comenzando a partir de los compuestos obtenidos de acuerdo con las Preparaciones CVII y CLV, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 89%).

P. f. = 78-85°C.

Ejemplo 460

Ácido 6-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-3-piridincarboxílico

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 459, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 81%).

P. f. = 88-98°C.

Preparación CLVI

Ester metílico de la N-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[(4-yodofenil)sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 66, comenzando a partir de los compuestos obtenidos de acuerdo con las Preparaciones IVa y XXIII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 93%).

P. f. = 67-75°C.

Preparación CLVII

Ester metílico de la N-[2-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[(4-yodofenil)sulfonyl]-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]metil]fenil]-N-metil-β-alanina

Se prepara una solución de 300 mg (0,48 mmoles) del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CLVI en 4 ml de acetonitrilo, y se añaden 0,18 ml (2,4 mmoles) de paraformaldehído, seguido, después de la agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente, de 60 mg (0,96 mmoles) de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y a continuación se añaden 0,15 ml de ácido acético. El medio de reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se diluye en DCM y se lava con una solución de hidróxido de sodio N y a continuación con agua. Se obtiene el producto en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 98%).

Ejemplo 461

Ester metílico de la N-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]metil]fenil]-N-metil-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 1, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CLVII y del ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 96%).

P. f. = 88°C.

Ejemplo 462

N-[2-[[[(2S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-yl]carbonyl]amino]metil]fenil]-N-metil-β-alanina

Operando de forma análoga al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 461, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 96%).

P. f. = 75-83°C.

Ejemplo 463

1-[[2'-Cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonyl]-2,3-dihidro-N-[(3-amino-4-piridinil)metil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 21, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CVII y del diclorhidrato de la (3-amino-4-piridinil)metanamina, el compuesto esperado se obtiene en forma de una pasta blanca (rendimiento = 80%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,75 (t, NH); 7,94 (s, 1H); 7,89 (d, 2H); 7,72 (d, 1H); 7,65-7,55 (m, 3H); 7,55-7,40 (m, 2H); 7,40-7,10 (m, 3H); 7,05 (t, 1H); 6,96 (d, 1H); 5,22 (s, NH₂); 4,93 (dd, 1H); 4,17 (t, 2H); 3,19 (dd, 1H); 2,99 (dd, 1H).

Ejemplo 464

1-[[2'-Cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonyl]-2,3-dihidro-N-[(3-amino-N-oxido-4-piridinil)metil]-(2S)-1H-indol-2-carboxamida

Operando de forma análoga al Ejemplo 458, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 463, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo amarillo (rendimiento = 58%).

P. f. = 142-148°C.

Preparación CLVIII

Ester metílico del ácido 1-[(4-yodofenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga a la Preparación LXV, comenzando a partir del éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido beige (rendimiento = 81%).

P. f. = 154°C.

Preparación CLIX

Ester metílico del ácido 2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

- 5 Operando de forma análoga al Ejemplo 1, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CLVIII y del ácido 2,4-difluorofenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma (rendimiento = 77%).

10 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,87 (d, 2H); 7,71 (d, 2H); 7,70-7,55 (m, 1H); 7,45-7,30 (m, 2H); 7,22 (td, 1H); 6,85-6,70 (m, 2H); 5,08 (dd, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 3,23 (dd, 1H); 3,04 (dd, 1H).

Preparación CLX

- 15 *Ácido 2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico*

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CLIX, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma amarilla (rendimiento = 83%).

20 ¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 7,87 (d, 2H); 7,70 (d, 2H); 7,70-7,55 (m, 1H); 7,45-7,30 (m, 2H); 7,22 (td, 1H); 6,85-6,70 (m, 2H); 4,92 (dd, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,17 (dd, 1H); 2,98 (dd, 1H).

Preparación CLXI

- 25 *Cloruro del ácido 2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico*

30 Operando de forma análoga a la Preparación VI, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CLX, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma amarilla (utilizada sin purificación adicional para el siguiente acoplamiento).

Ejemplo 465

- 35 *Ácido 4-[[[1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-5-metoxi-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico*

40 Operando de forma análoga al Ejemplo 17, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CLXI y del ácido 4-(aminometil)benzoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 36%).

P. f. = 143°C.

45 Este compuesto racémico se resuelve mediante cromatografía HPLC preparativa en una columna llena de 250 x 20 mm de una fase quiral de 5 μm Chiralpack AD-H (Daicel). El eluyente utilizado es una mezcla que consiste en el 20% de hexano y el 80% de 2-propanol con el 0,05% de ácido fórmico, y el caudal es de 18,9 ml/minuto. La detección se efectúa mediante UV a 205 nm, y la temperatura de trabajo se ajusta a 40°C. Los compuestos separados se analizan mediante cromatografía en una columna quiral de 5 μm de 250 x 4,6 mm Chiralpack AD-H. El eluyente es una mezcla que consiste en el 50% de hexano y el 50% de 2-propanol con el 0,05% de ácido fórmico, y el caudal es de 1 ml/minuto. La detección se efectúa mediante UV a 205 nm y la temperatura de trabajo es de 40°C. En estas condiciones, los tiempos de retención son de 10,70 minutos y 12,42 minutos, respectivamente. El exceso enantiomérico es mayor del 95,5% para cada uno de los enantiómeros.

- 55 Ejemplo 466

Ester 1,1-dimetilestérico del ácido 4-[2-[[[1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-5-metoxi-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

60 Operando de forma análoga al Ejemplo 294, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CLX, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 73%).

65 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,38 (t, NH); 7,90-7,75 (m, 4H); 7,69 (dd, 2H); 7,62 (td, 1H); 7,42 (d, 2H); 7,20 (td, 1H); 7,01 (d, 2H); 6,81 (dd, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,83 (dd, 1H); 4,09 (t, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,60-3,35 (m, 2H); 3,05-2,80 (m, 2H); 1,52 (s, 9H).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 467

Ácido 4-[2-[[[1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-5-metoxi-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]eto-
xi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 298, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 466, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido beige (rendimiento = 76%).

P. f. = 91°C.

Preparación CLXII

Ester metílico del ácido 2,3-dihidro-1-[[4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga a la Preparación LXVI, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación LXV y del ácido 4-fluorofenilborónico, el compuesto esperado se obtiene en forma de una espuma naranja (rendimiento = 64%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 7,91 (d, 2H); 7,84 (d, 2H); 7,80-7,65 (m, 2H); 7,32 (t, 2H); 7,22 (t, 1H); 7,04 (d, 1H); 6,68 (d, 1H); 5,11 (dd, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,26 (dd, 1H); 2,94 (dd, 1H).

Preparación CLXIII

Ácido 2,3-dihidro-1-[[4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CLXII, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 94%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 7,92 (d, 2H); 7,89 (d, 2H); 7,80-7,65 (m, 2H); 7,32 (t, 2H); 7,20 (t, 1H); 7,03 (d, 1H); 6,67 (d, 1H); 4,97 (dd, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,24 (dd, 1H); 2,89 (dd, 1H).

Ejemplo 468

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[2-[[[1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-4-metoxi-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 294, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CLXIII, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 70%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,42 (t, NH); 7,90-7,70 (m, 8H); 7,40-7,15 (m, 3H); 7,10 (d, 1H); 7,02 (d, 2H); 6,68 (d, 1H); 4,88 (dd, 1H); 4,11 (t, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,65-3,40 (m, 2H); 3,02 (dd, 1H); 2,78 (dd, 1H); 1,53 (s, 9H).

Ejemplo 469

Ácido 4-[2-[[[1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-4-metoxi-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 298, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 468, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 80%).

P. f. = 113°C.

Preparación CLXIV

Ester metílico del ácido 2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga a la Preparación CLXII, comenzando a partir del ácido 2,4-difluorofenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido marrón (rendimiento = 98%).

P. f. = 162°C.

Preparación CLXV

Ácido 2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CLXIV, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite (rendimiento = 95%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,94 (d, 2H); 7,71 (d, 2H); 7,75-7,55 (m, 1H); 7,50-7,35 (m, 1H); 7,30-7,15 (m, 2H); 7,02 (d, 1H); 6,67 (d, 1H); 4,97 (dd, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,25 (dd, 1H); 2,90 (dd, 1H).

Ejemplo 470

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[2-[[[1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-4-metoxi-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 294, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CLXV, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 66%).

P. f. = 135°C.

Ejemplo 471

Ácido 4-[2-[[[1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-4-metoxi-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 298, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 470, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido beige (rendimiento = 84%).

P. f. = 206°C.

Preparación CLXVI

Cloruro del ácido 2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga a la Preparación VI, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CLXV, el producto esperado se obtiene en forma de una pasta beige (utilizada sin purificación adicional para el siguiente acoplamiento).

Ejemplo 472

Ácido 4-[[[[1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-4-metoxi-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 17, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CLXVI y del ácido 4-(aminometil)benzoico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 10%).

P. f. = 139°C.

Ejemplo 473

Ester metílico del ácido 4-[[[[1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-4-metoxi-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 472, comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido 4-(aminometil)bencenoacético, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite (rendimiento = 77%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,72 (t, NH); 7,91 (dd, 2H); 7,71 (dd, 2H); 7,70-7,55 (m, 1H); 7,45-7,30 (m, 1H); 7,30-7,15 (m, 6H); 7,12 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 4,91 (dd, 1H); 4,32 (t, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,65 (s, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,07 (dd, 1H); 2,82 (dd, 1H).

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 474

Ácido 4-[[[1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-4-metoxi-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]bencenoacético

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 473, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma blanca (rendimiento = 98%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,70 (t, NH); 7,90 (dd, 2H); 7,71 (dd, 2H); 7,70-7,55 (m, 1H); 7,50-7,35 (m, 1H); 7,30-7,15 (m, 6H); 7,12 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 4,91 (dd, 1H); 4,32 (t, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,54 (s, 2H); 3,07 (dd, 1H); 2,82 (dd, 1H).

Preparación CLXVII

Ester metílico del ácido 7-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga a la Preparación LXIV, comenzando a partir del éster metílico del ácido 7-metoxi-2-indolcarboxílico, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite beige (rendimiento = 98%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 6,75-6,50 (m, 3H); 5,33 (d, NH); 4,37 (ddd, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,32 (dd, 1H); 3,08 (dd, 1H).

Preparación CLXVIII

Ester metílico del ácido 1-[(4-yodofenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-7-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga a la Preparación CLVIII, comenzando a partir del éster metílico del ácido 2,3-dihidro-7-metoxi-1H-indol-2-carboxílico, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 62%).

P. f. = 161°C.

Preparación CLXIX

Ester metílico del ácido 2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-7-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga a la Preparación CLXIV, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CLXVIII, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite beige (rendimiento = 57%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,01 (d, 2H); 7,76 (d, 2H); 7,75-7,65 (m, 1H); 7,50-7,35 (m, 1H); 7,30-7,15 (m, 1H); 7,05 (t, 1H); 6,84 (d, 2H); 5,50 (dd, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 3,45 (dd, 1H); 3,15 (dd, 1H).

Preparación CLXX

Ácido 2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-7-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CLXIX, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma beige (rendimiento = 98%).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 8,05 (d, 2H); 7,80-7,60 (m, 3H); 7,50-7,35 (m, 1H); 7,30-7,15 (m, 1H); 7,04 (t, 1H); 6,83 (d, 2H); 5,35 (dd, 1H); 3,49 (s, 3H); 3,33 (dd, 1H); 3,11 (dd, 1H).

Ejemplo 475

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[2-[[[1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-7-metoxi-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 470, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CLXX, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 81%).

¹H RMN (DMSO, 250 MHz) δ: 8,25 (t, NH); 7,91 (dd, 2H); 7,80 (dd, 2H); 7,70-7,50 (m, 3H); 7,45-7,30 (m, 1H); 7,28-7,10 (m, 1H); 7,10-6,90 (m, 3H); 6,90-6,75 (m, 2H); 5,26 (dd, 1H); 4,08 (t, 2H); 3,53 (s, 3H); 3,60-3,40 (m, 2H); 3,19 (dd, 1H); 2,92 (dd, 1H); 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 476

Ácido 4-[2-[[[1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-7-metoxi-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]eto-
xi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 298, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 475, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 83%).

P. f. = 234°C.

Ejemplo 477

Ácido 4-[[[1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-7-metoxi-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil] benzoico

Operando de forma análoga a la Preparación CLXVI y al Ejemplo 472, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CLXX, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 24%).

P. f. = 218°C.

Preparación CLXXI

Ester metílico del ácido 2,3-dihidro-1-[[2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga al Ejemplo 2, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación LXV y del ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 78%).

P. f. = 80°C.

Preparación CLXXII

Ácido 2,3-dihidro-1-[[2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga al Ejemplo 5, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con la Preparación CLXXI, el producto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco (rendimiento = 82%).

P. f. = 137-138°C.

Ejemplo 478

Ácido 4-[[[1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-4-metoxi-1H-indol-2-il]carbonyl]amino] metil]benzoico

Operando de forma análoga a la Preparación CLXVI y el Ejemplo 472, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CLXXII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 36%).

P. f. = 225-234°C.

Ejemplo 479

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[2-[[[1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-4-metoxi-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxi]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 470, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CLXXII, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 94%).

P. f. = 79-85°C.

ES 2 322 620 T3

Ejemplo 480

Ácido 4-[2-[[[1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]-2,3-dihidro-4-metoxi-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 298, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 479, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido naranja pálido (rendimiento = 65%).

P. f. = 190-204°C.

Preparación CLXXIII

2-(Difluorometoxi)-4-fluorobromobenceno

Este compuesto se obtuvo en forma de un aceite (sin purificar) calentando a la temperatura de reflujo una mezcla de 2-bromo-5-fluorofenol y bromodifluoroacetato de etilo en acetona durante una noche en presencia de carbonato de potasio.

Preparación CLXXIV

Ácido (2S)-2,3-dihidro-1-[[2'-(difluorometoxi)-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-1H-indol-2-carboxílico

Operando de forma análoga a la Preparación CX, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación IVa, se obtiene el ácido (2S)-2,3-dihidro-1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonyl]-1H-indol-2-carboxílico; que se hace reaccionar a continuación de acuerdo con el Ejemplo 1 con el compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CLXXIII, para obtener el producto esperado en forma de un sólido beige (rendimiento = 52%).

Ejemplo 481

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-(difluorometoxi)-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 470, comenzando a partir del ácido obtenido de acuerdo con la Preparación CLXXIV, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 61%).

P. f. = 60-70°C.

Ejemplo 482

Ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[[2'-(difluorometoxi)-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]etoxy]benzoico

Operando de forma análoga al Ejemplo 298, comenzando a partir del éster obtenido de acuerdo con el Ejemplo 481, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 78%).

P. f. = 70°C.

Ejemplo 483

Ácido 4-[[[[(2S)-1-[[2'-(difluorometoxi)-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonyl]amino]metil]benzoico

Operando de forma análoga a la Preparación CLXVI y el Ejemplo 472, comenzando a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la Preparación CLXXIV, el producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco (rendimiento = 26%).

P. f. = 92-97°C.

Los compuestos siguientes se obtienen operando de forma análoga a la Preparación CLXXIV y a los Ejemplos 481 a 483:

Ejemplo 484

Ester 1,1-dimetileílico del ácido 4-[2-[[[1-[[2'-(difluorometoxi)-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-4-metoxi-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Sólido blanco (rendimiento = 71%).

P. f. = 60-76°C.

Ejemplo 485

Ácido 4-[2-[[[1-[[2'-(difluorometoxi)-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-4-metoxi-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi]benzoico

Sólido blanco (rendimiento = 98%).

P. f. = 69-73°C.

Ejemplo 486

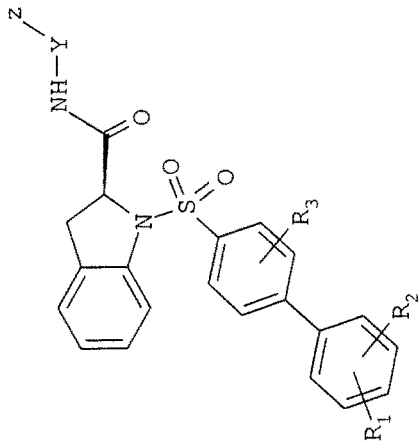
Ácido 4-[2-[[[1-[[2'-(difluorometoxi)-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-2,3-dihidro-4-metoxi-1H-indol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico

Sólido blanco (rendimiento = 60%).

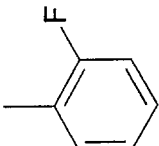
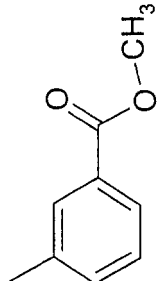
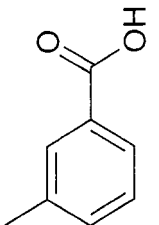
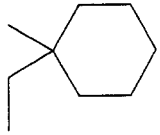
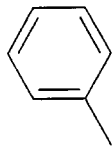
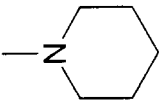
P. f. = 230-240°C.

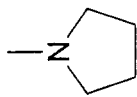
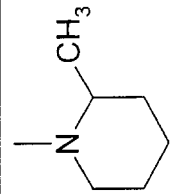
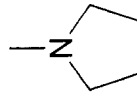
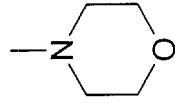
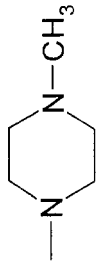
(Tabla pasa a página siguiente)

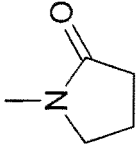
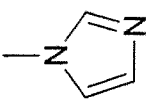
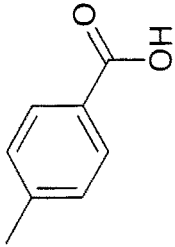
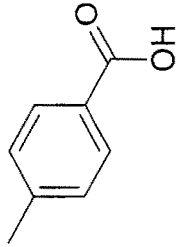
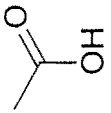
Las estructuras químicas de los compuestos descritos anteriormente se enumeran en la siguiente tabla:

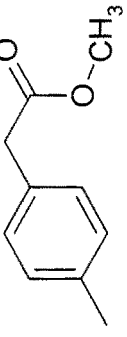
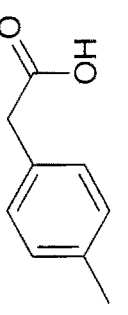
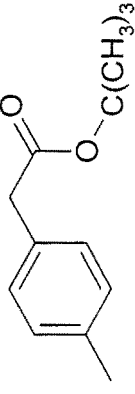
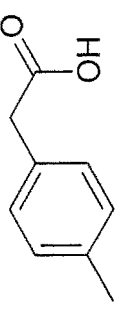
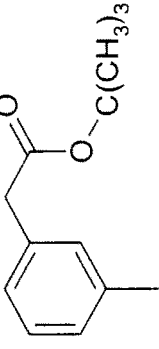


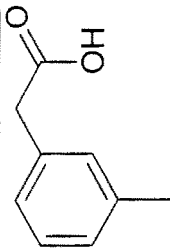
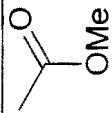
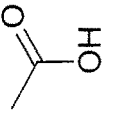
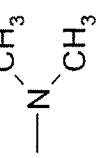
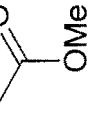
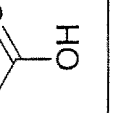
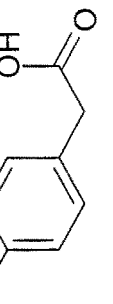
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	Y	Z
1	4'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
2	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	

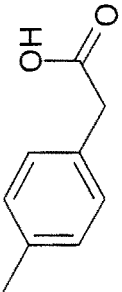
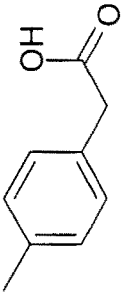
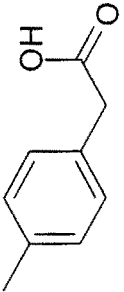
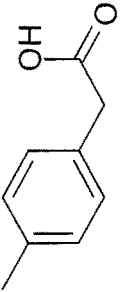
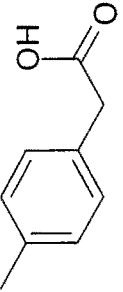
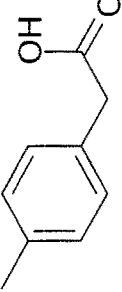
3	2'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂	
4	3'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂	
5	3'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂	
6	3'-CF ₃	H		
7	2'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂	

8		2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	
9		2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	
10		2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₄	
11		2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
12		2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	
13		2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃ -O-	

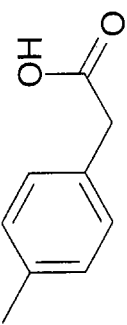
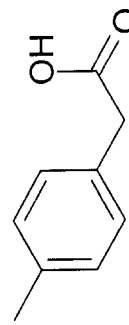
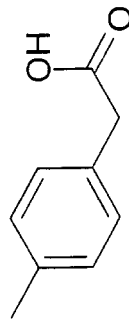
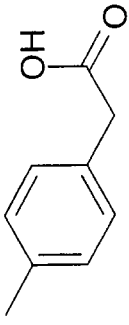
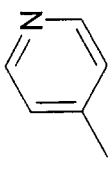
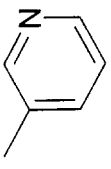
14	2'-CF ₃	H	(CH ₂) ₃		
15	2'-CF ₃	H	CH ₂	CF ₃	
16	2'-CF ₃	H	(CH ₂) ₃		
17	2'-CF ₃	H	CH ₂		
18	2'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-		
19	2'-CF ₃	H	(CH ₂) ₄		
20	2'-CF ₃	H	(CH ₂) ₃	CF ₃	

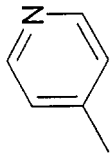
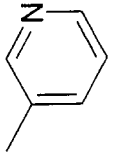
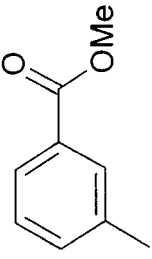
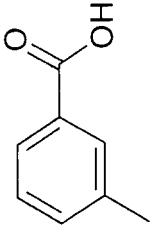
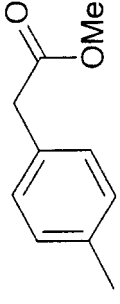
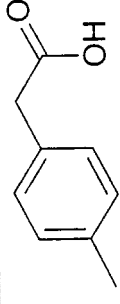
21	2'-CF ₃	H	H	CH ₂	
22	2'-CF ₃	H	H	CH ₂	
23	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	CF ₃
24	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
25	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
26	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	

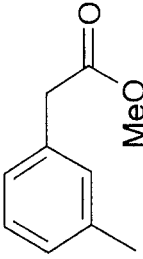
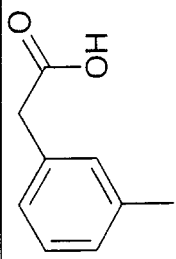
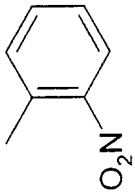
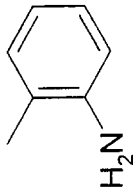
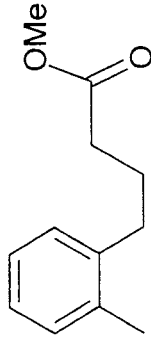
27	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
28	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅	
29	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅	
30	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₄	
31	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	
32	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	
33	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

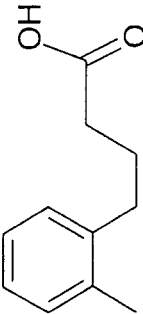
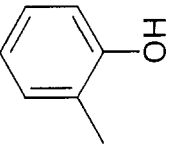
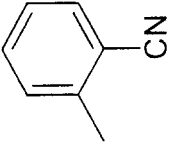
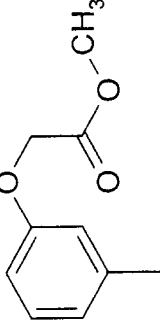
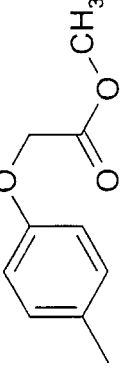
34	3'-CF ₃	4'-Cl	H	(CH ₂) ₂ -O-	
35	5'-CF ₃	2'-Cl	H	(CH ₂) ₂ -O-	
36	4'-CF ₃	3'-Cl	H	(CH ₂) ₂ -O-	
37	2'-O-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
38	3'-O-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
39	3'-O-CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

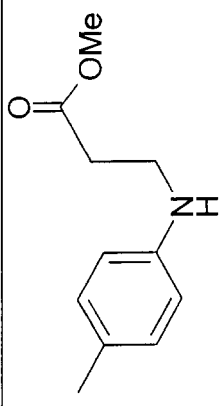
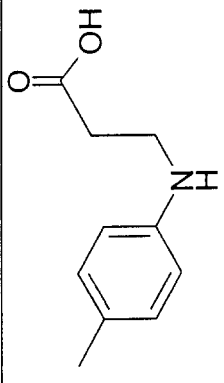
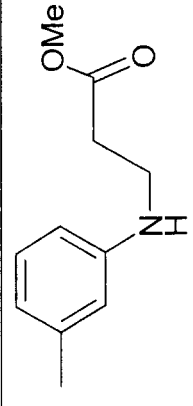
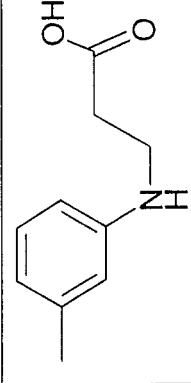
40	2'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
41	2'-CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
42	3'-iPr	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
43	2'-O-CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
44	3'-Cl	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
45	4'-Cl	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

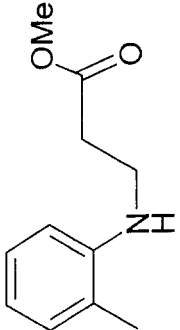
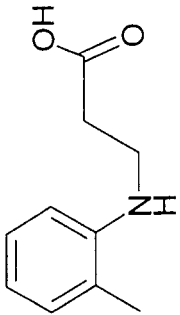
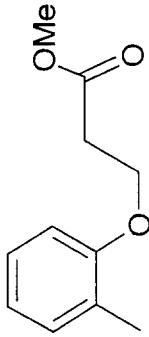
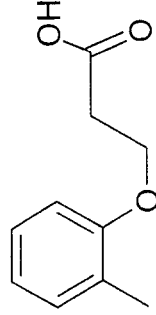
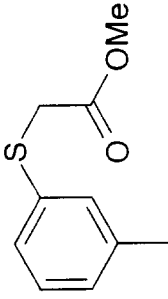
46	2'-Cl	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
47	3'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
48	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
49	3'-CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
50	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
51	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	

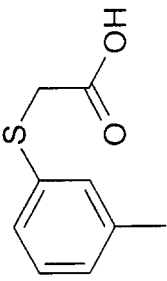
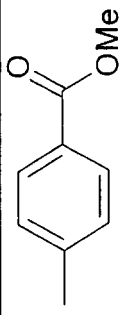
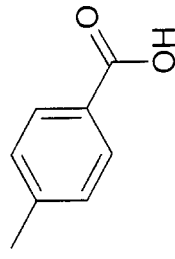
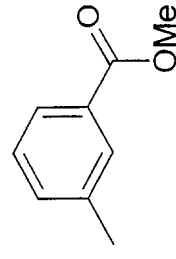
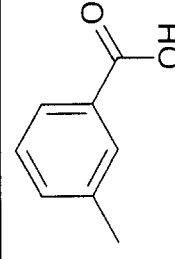
52	3'-CF ₃	H	H	H	CH ₂	
53	3'-CF ₃	H	H	H	CH ₂	
54	3'-CF ₃	H	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
55	3'-CF ₃	H	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
56	H	H	H	2-CF ₃	(CH ₂) ₂ -O-	
57	H	H	H	2-CF ₃	(CH ₂) ₂ -O-	

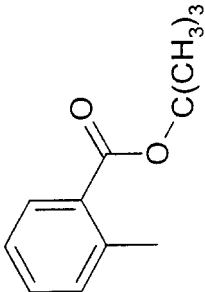
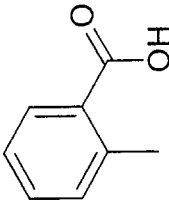
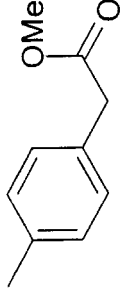
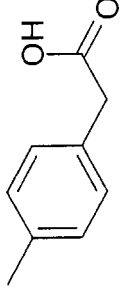
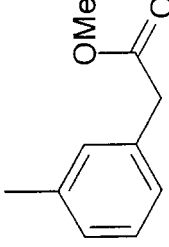
58		3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
59		3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
60		3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
61		3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
62		3'-CF ₃	H	H	CH ₂	

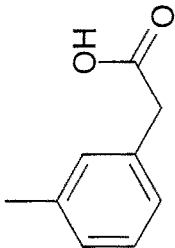
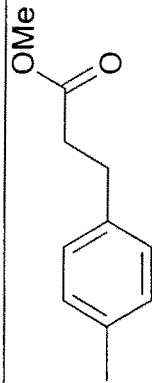
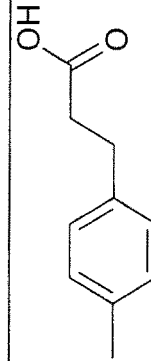
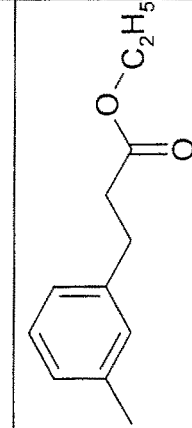
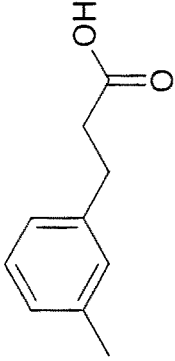
63	3'-CF ₃	H	CH ₂	
64	3'-CF ₃	H	CH ₂	
65	3'-CF ₃	H	CH ₂	
66	3'-CF ₃	H	CH ₂	
67	3'-CF ₃	H	CH ₂	

68		3'-CF ₃	H	CH ₂	
69		3'-CF ₃	H	CH ₂	
70		3'-CF ₃	H	CH ₂	
71		3'-CF ₃	H	CH ₂	

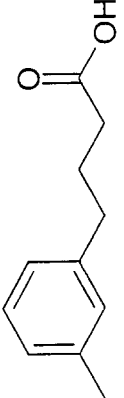
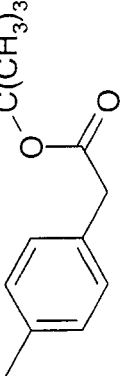
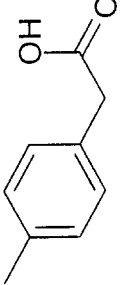
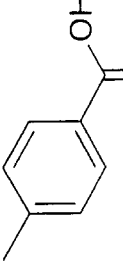
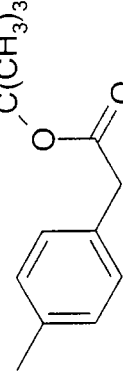
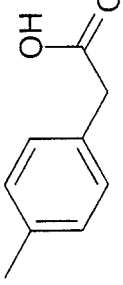
72	3'-CF ₃	H	CH ₂	
73	3'-CF ₃	H	CH ₂	
74	3'-CF ₃	H	CH ₂	
75	3'-CF ₃	H	CH ₂	
76	3'-CF ₃	H	CH ₂	

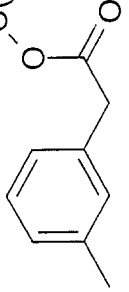
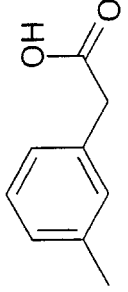
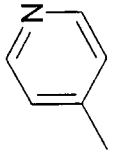
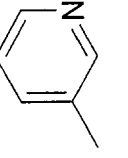
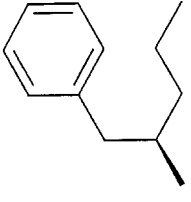
77	3'-CF ₃	H	CH ₂	
78	3'-CF ₃	H	CH ₂	
79	3'-CF ₃	H	CH ₂	
80	3'-CF ₃	H	CH ₂	
81	3'-CF ₃	H	CH ₂	

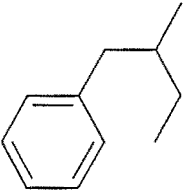
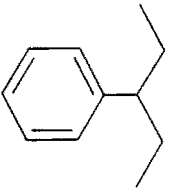
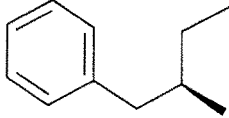
82	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
83	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
84	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
85	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
86	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	

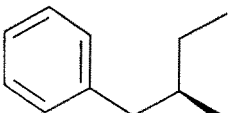
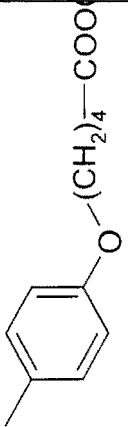
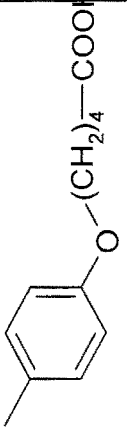
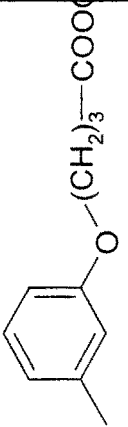
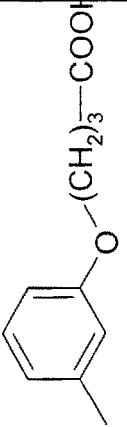
87	3'-CF ₃	H	CH ₂	
88	3'-CF ₃	H	CH ₂	
89	3'-CF ₃	H	CH ₂	
90	3'-CF ₃	H	CH ₂	
91	3'-CF ₃	H	CH ₂	

92		3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
93		3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
94		3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
95		3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
96		3'-CF ₃	H	H	CH ₂	

97	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
98	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
99	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
100	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
101	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
102	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	

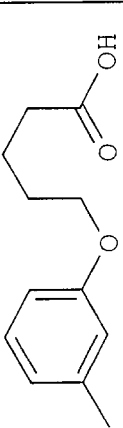
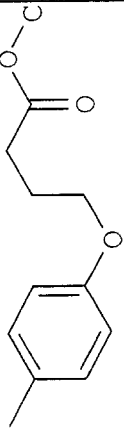
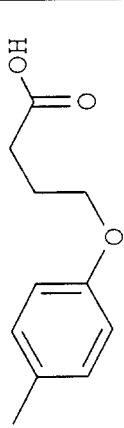
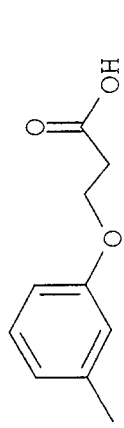
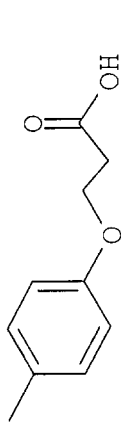
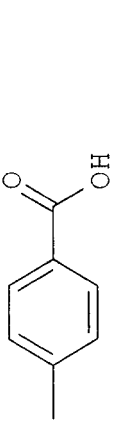
103	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
104	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
105	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
106	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
107	3'-CF ₃	H	H		-COOH

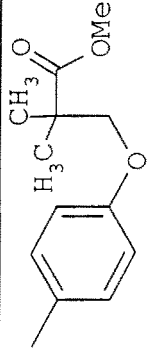
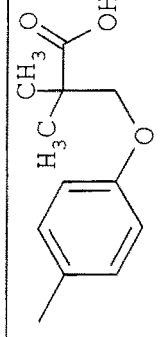
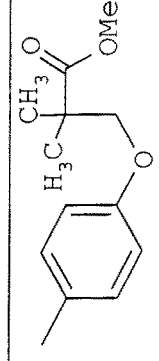
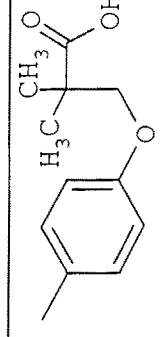
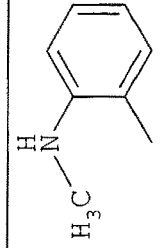
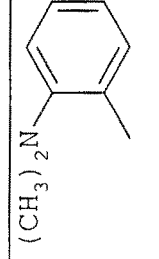
108	3'-CF ₃	H	H		-COOH
109	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₆	-COOH
110	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₈	-COOH
111	3'-CF ₃	H	H		-COOH
112	3'-CF ₃	H	H		-COOC(CH ₃) ₃

113	3'-CF ₃	H	H		-COOH
114	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
115	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
116	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
117	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	

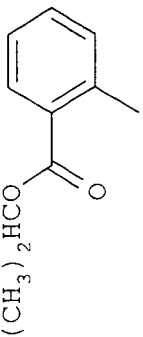
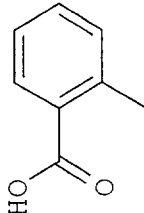
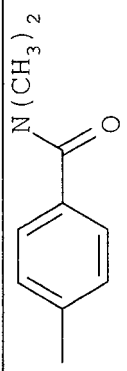
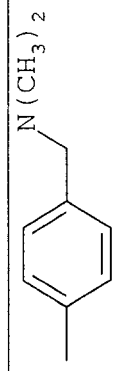
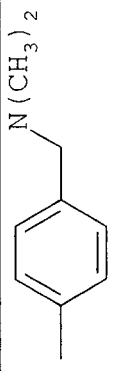
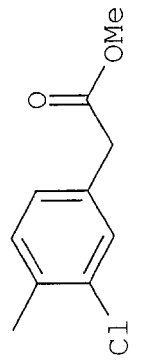
118	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
119	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
120	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
121	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
122	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	

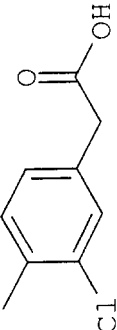
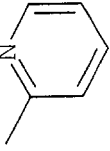
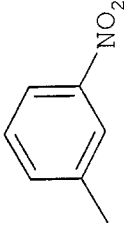
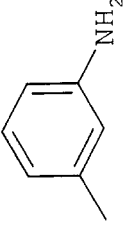
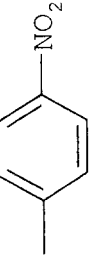
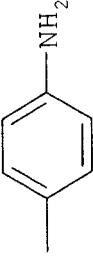
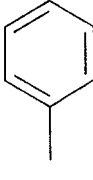
123	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
124	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
125	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
126	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
127	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
128	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	

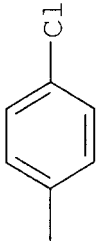
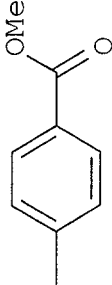
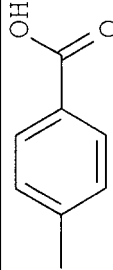
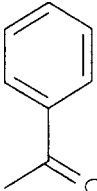
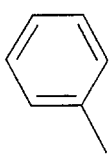
129	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
130	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
131	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
132	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
133	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
134	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	

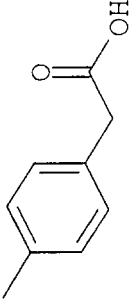
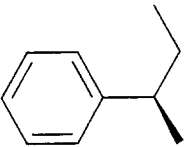
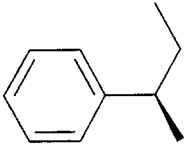
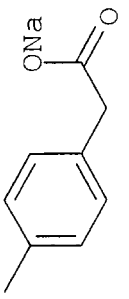
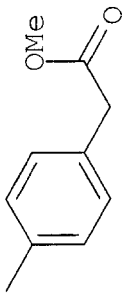
135	2'-CF ₃	H	H	CH ₂	
136	2'-CF ₃	H	H	CH ₂	
137	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
138	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
139	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
140	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	

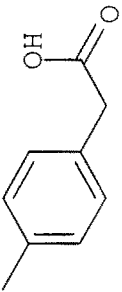
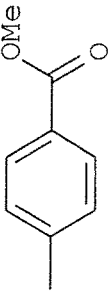
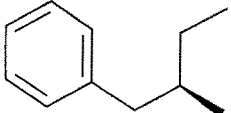
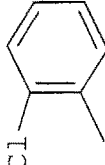
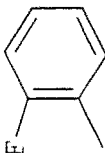
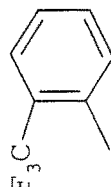
141	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
142	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂	
143	2'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -S-	
144	2'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -S-	
145	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -S-	
146	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -S-	

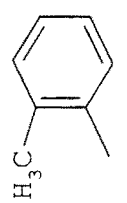
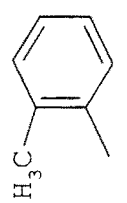
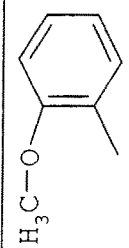
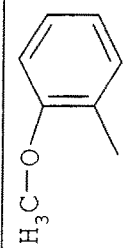
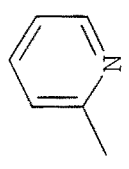
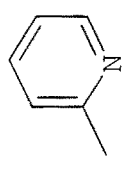
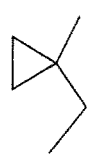
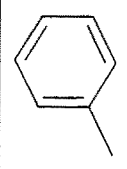
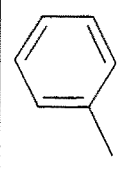
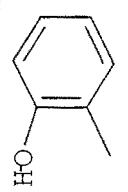
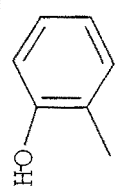
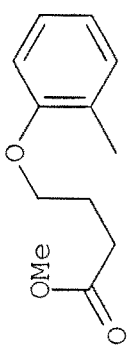
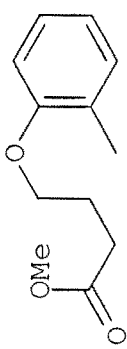
147	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
148	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
149	2'-CF ₃	H	H	CH ₂	
150	2'-CF ₃	H	H	CH ₂	
151	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
152	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

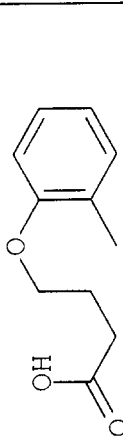
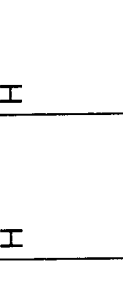
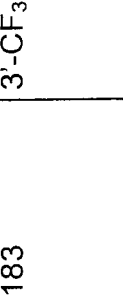
153	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
154	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
155	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
156	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
157	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
158	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
159	4'-F	H	H	CH ₂	

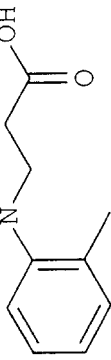
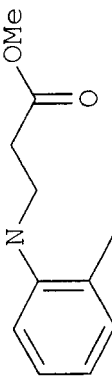
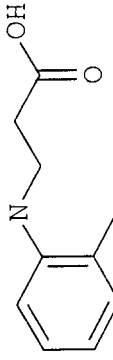
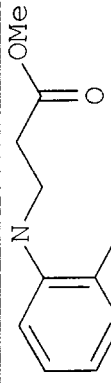
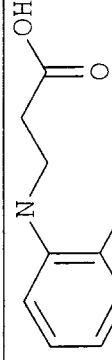
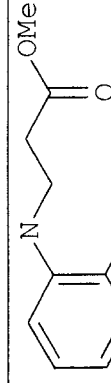
160	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂	
161	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
162	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
163	4'-F	H	H	CH ₂	
164	4'-F	H	H		
165	4'-F	H	H		

166	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
167	4'-F	H		-COOC(CH ₃) ₃
168	4'-F	H		-COOH
169	3'-CF ₃	H	CH ₂	
170*	3'-CF ₃	H	CH ₂	

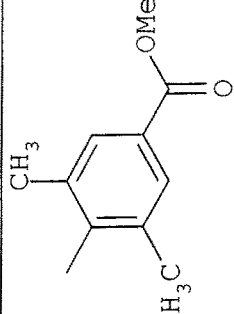
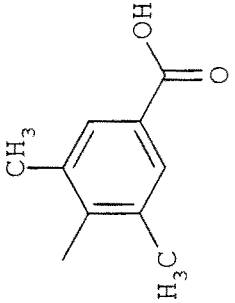
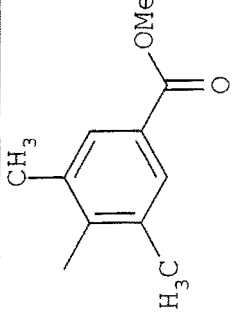
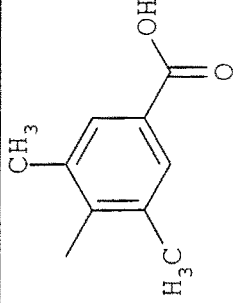
171		3'-CF ₃	H	CH ₂	
172		4'-F	H	CH ₂	
173		4'-F	H		-COOC(CH ₃) ₃
174		3'-CF ₃	H	CH ₂	
175		3'-CF ₃	H	CH ₂	
176		3'-CF ₃	H	CH ₂	

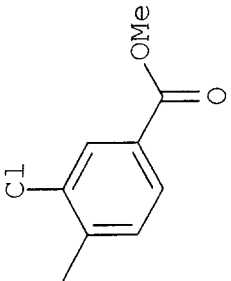
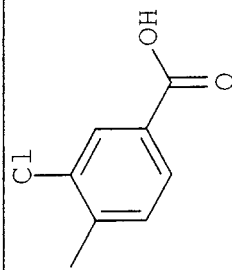
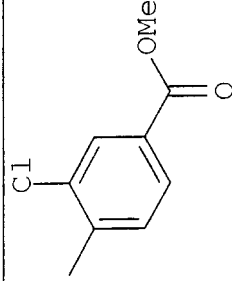
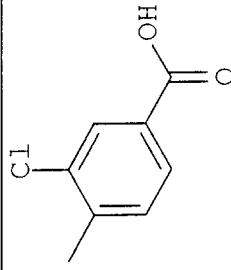
177	3'-CF ₃	H	CH ₂		
178	3'-CF ₃	H	CH ₂		
179	3'-CF ₃	H	CH ₂		
180	3'-CF ₃	H			
181	3'-CF ₃	H	CH ₂		
182	3'-CF ₃	H	CH ₂		

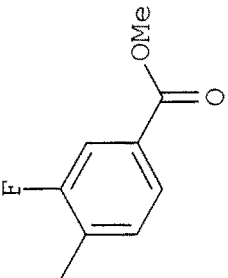
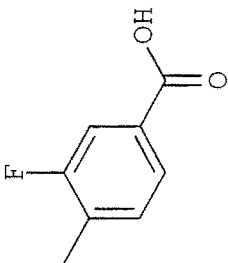
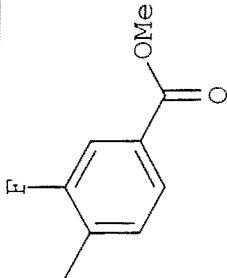
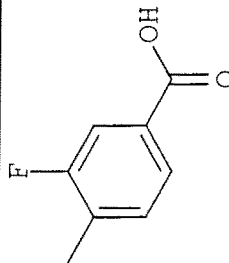
183	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
184	2'-CH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
185	2'-CH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
186	2'-CH ₃	4'-F	H	CH ₂	
187	2'-CH ₃	4'-F	H	CH ₂	
188	2'-CH ₃	4'-F	H	CH ₂	

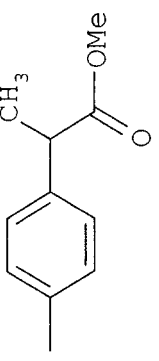
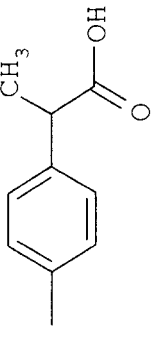
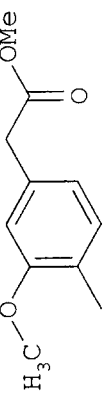
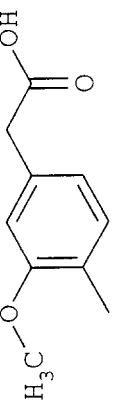
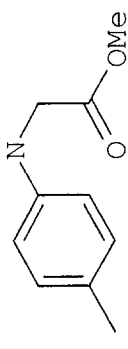
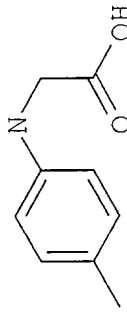
189	2'-CH ₃	4'-F	H	CH ₂	
190	2'-Cl	4'-F	H	CH ₂	
191	2'-Cl	4'-F	H	CH ₂	
192	2'-OCH ₃	4'-F	H	CH ₂	
193	2'-OCH ₃	4'-F	H	CH ₂	
194	2'-F	4'-F	H	CH ₂	

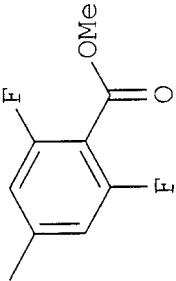
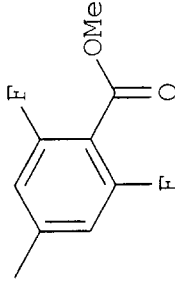
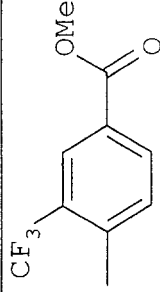
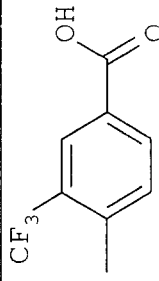
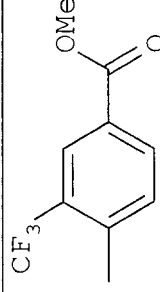
195	2'-F	4'-F	H	CH ₂	
196	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
197	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
198	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
199	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	

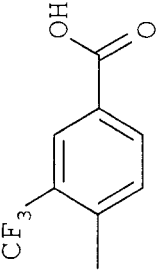
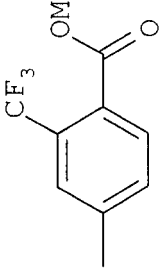
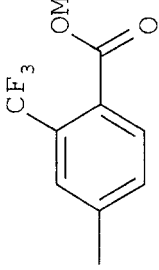
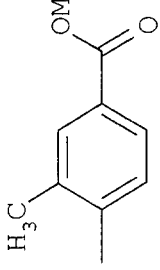
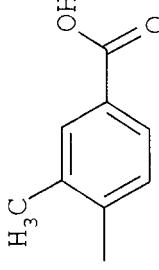
200	3'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
201	3'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
202	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
203	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	

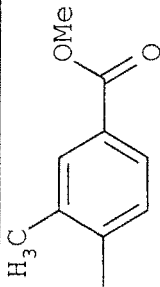
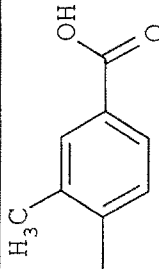
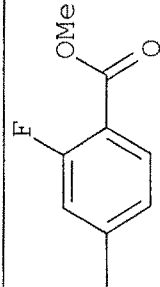
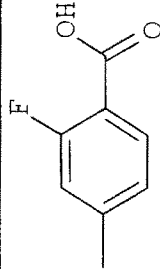
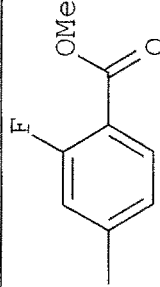
204	3'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
205	3'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
206	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
207	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	

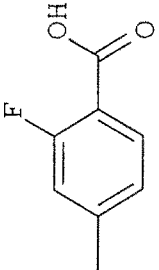
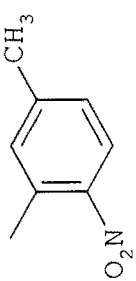
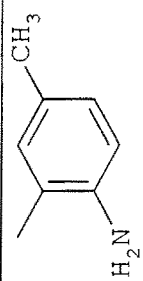
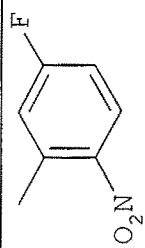
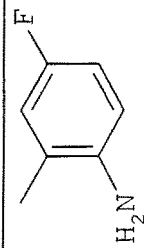
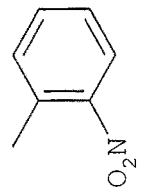
208	3'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
209	3'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
210	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
211	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	

212	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
213	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
214	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
215	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
216	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
217	3'-CF ₃	H	H	CH ₂	

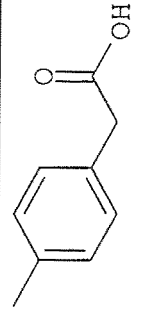
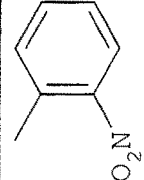
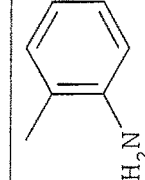
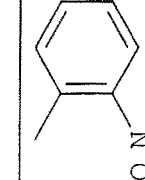
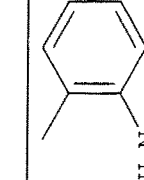
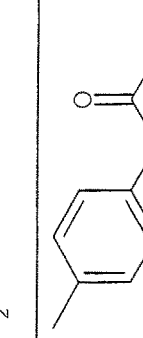
218	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
219	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
220	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
221	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
222	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

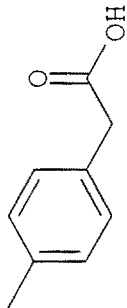
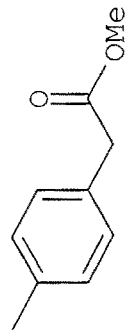
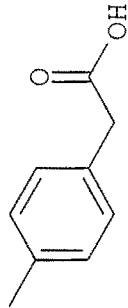
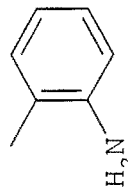
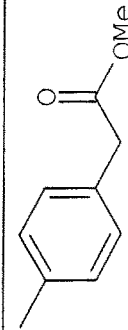
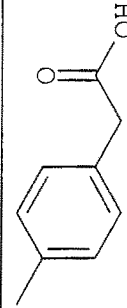
223	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
224	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
225	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
226	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
227	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

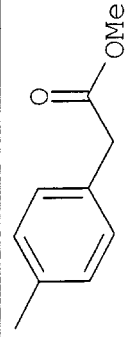
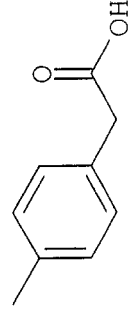
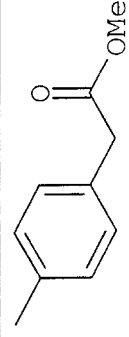
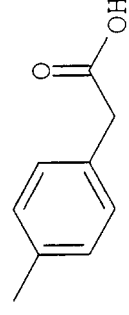
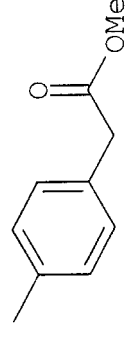
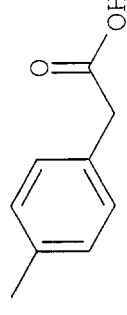
228	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
229	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
230	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
231	4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
232	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

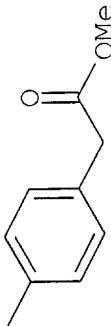
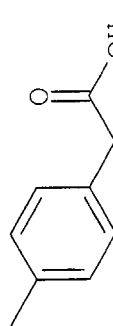
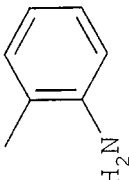
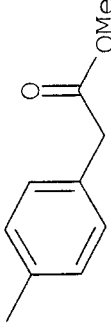
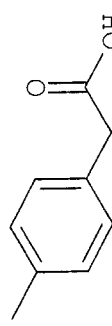
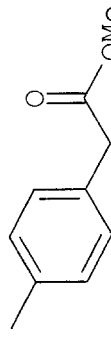
233	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
234	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
235	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
236	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
237	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
238	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

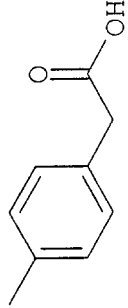
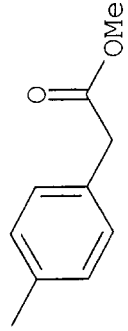
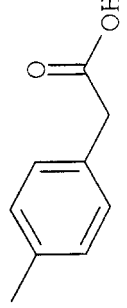
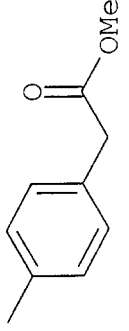
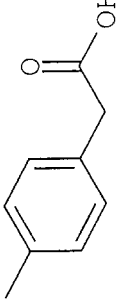
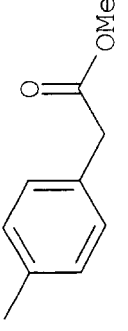
239		3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
240		3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
241		3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
242		2'-Cl	4'-F	H		-COOH
243		3'-CF ₃	H	H	CH ₂	
244		3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	

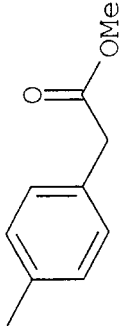
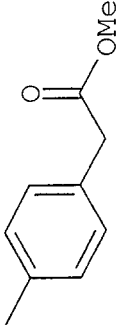
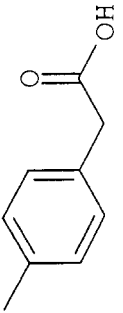
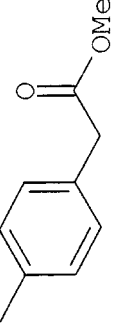
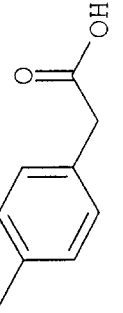
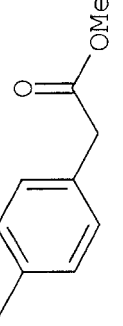
245	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₃	
246	2'-F	4'-F	H	CH ₂	
247	2'-F	4'-F	H	CH ₂	
248	2'-CH ₃	4'-F	H	CH ₂	
249	2'-CH ₃	4'-F	H	CH ₂	
250	2'-OCH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	

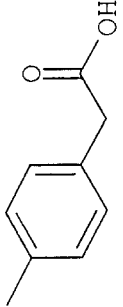
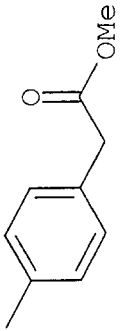
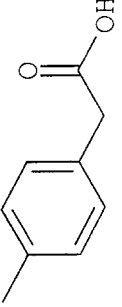
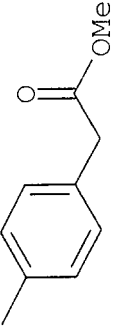
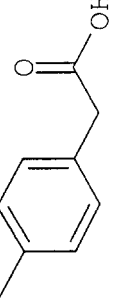
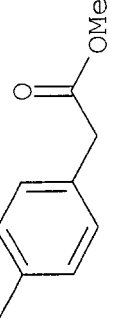
251	2'-OCH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
252	2'-OCH ₃	4'-F	H	CH ₂	
253	2'-OCH ₃	4'-F	H	CH ₂	
254	2'-OCH ₃	4'-F	H	CH ₂	
255	2'-F	4'-F	H	CH ₂	
256	2'-F	4'-F	H	CH ₂	

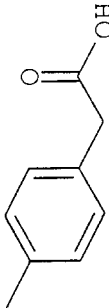
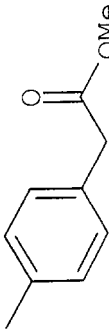
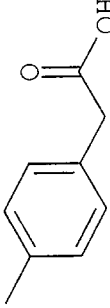
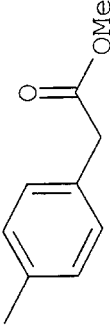
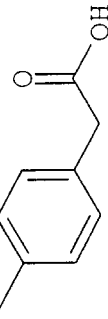
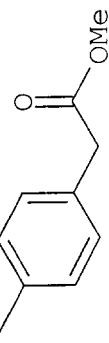
257	2'-F	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
258	2'-F	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
259	3'-CH ₃	H	H	CH ₂	
260	3'-CH ₃	H	H	CH ₂	
261	2'-Cl	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
262	2'-Cl	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	

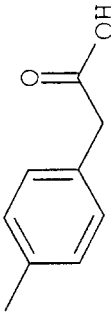
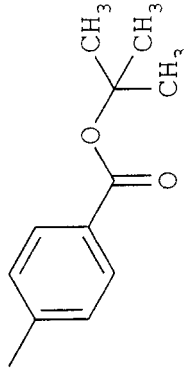
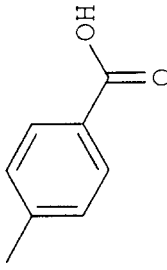
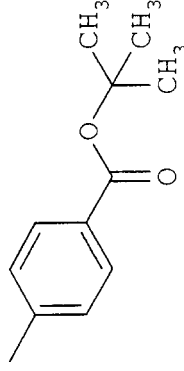
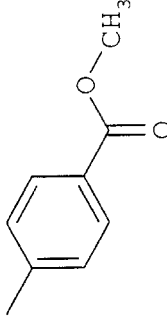
263		2'-Cl	4'-F	H	CH ₂	
264		2'-Cl	4'-F	H	CH ₂	
265		2'-Cl	4'-F	H	CH ₂	
266		3'-Cl	H	H	CH ₂	
267		3'-Cl	H	H	CH ₂	
268		3'-C ₂ H ₅	H	H	CH ₂	

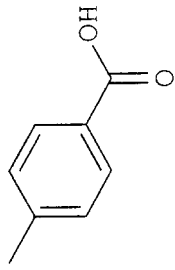
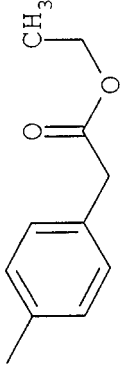
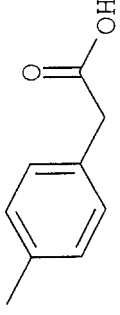
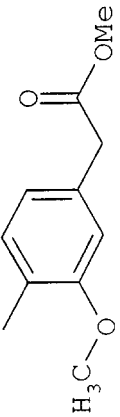
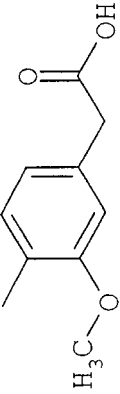
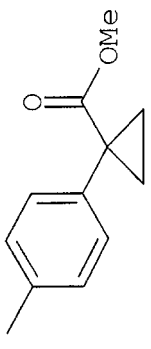
269	3'-C ₂ H ₅	H	H	H	CH ₂	
270	2'-CF ₃	4'-F	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
271	2'-CF ₃	4'-F	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
272	2'-CN	4'-F	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
273	2'-CN	4'-F	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
274	4'-Cl	H	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

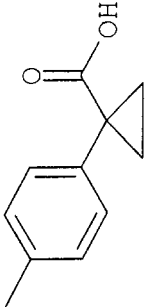
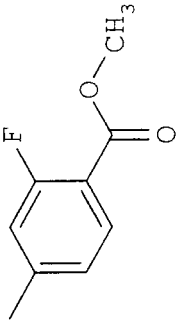
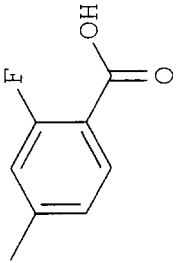
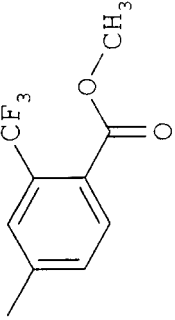
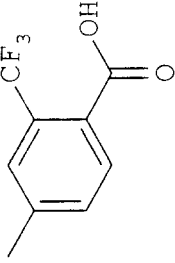
275		2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
276		2'-F	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
277		2'-F	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
278		2'-F	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
279		2'-F	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
280		2'-OCH ₃	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	

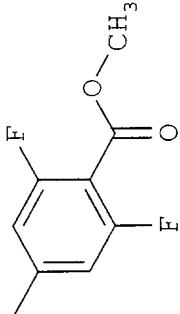
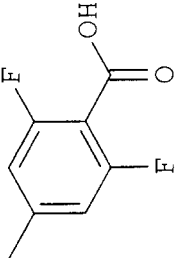
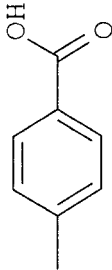
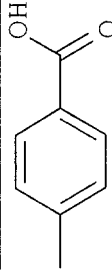
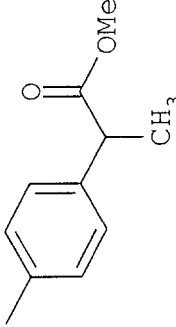
281		2'-OCH ₃	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
282		2'-CH ₃	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
283		2'-CH ₃	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
284		2'-OCH ₃	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
285		2'-OCH ₃	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
286		2'-CH ₃	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	

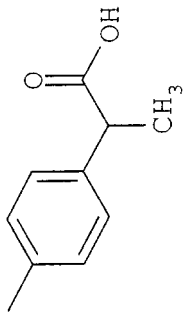
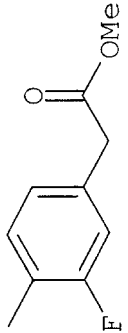
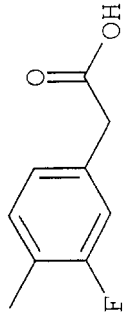
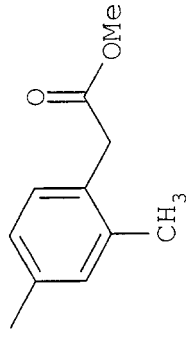
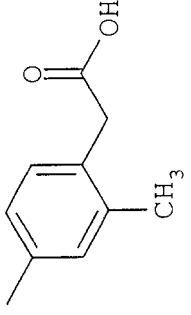
287	2'-CH ₃	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
288	2'-Cl	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
289	2'-Cl	5'-CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
290	2'-Cl	5'-Cl	H	(CH ₂) ₂ -O-	
291	2'-Cl	5'-Cl	H	(CH ₂) ₂ -O-	
292	2'-Cl	5'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	

293	2'-Cl	5'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
294	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
295	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
296	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -NH-	
297	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -NH-	

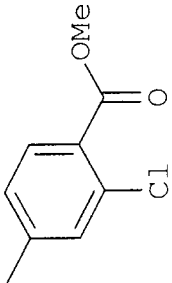
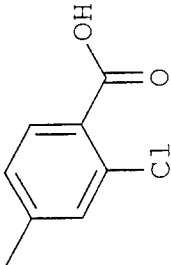
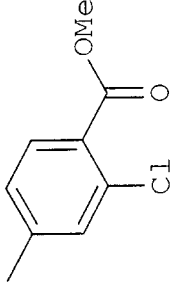
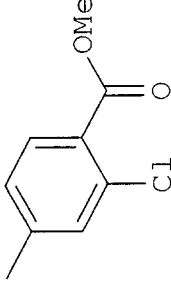
298	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -NH-	
299	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -NH-	
300	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -NH-	
301	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
302	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
303	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	

304		2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
305		2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
306		2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
307		2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
308		2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	

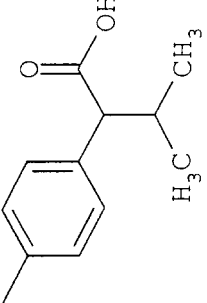
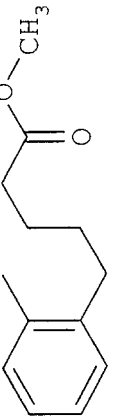
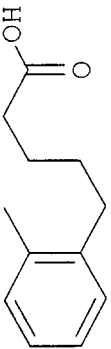
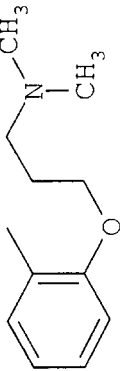
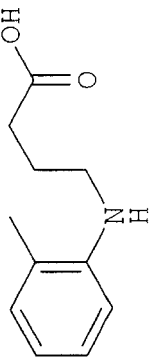
309	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
310	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
311	4'-F	2'-F	H	-CH-	
312	4'-F	2'-Cl	H	-CH ₂ -	
313	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	

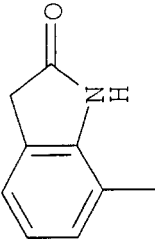
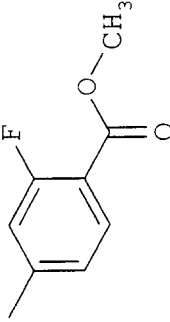
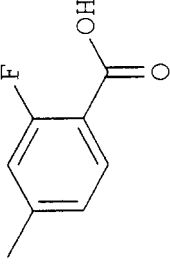
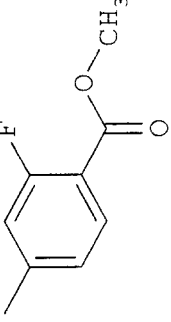
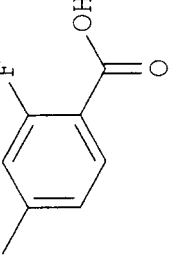
314	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
315	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
316	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
317	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
318	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	

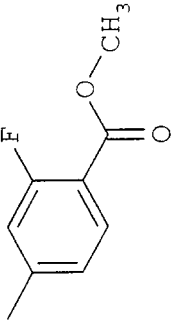
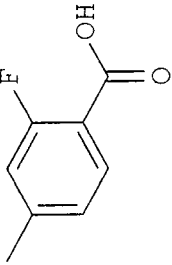
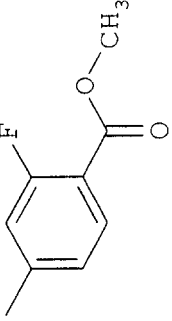
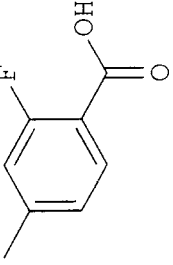
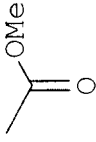
319		2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
320		2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
321		4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
322		4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
323		2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
324		2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	

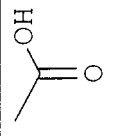
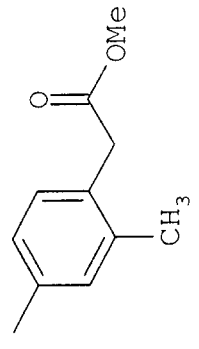
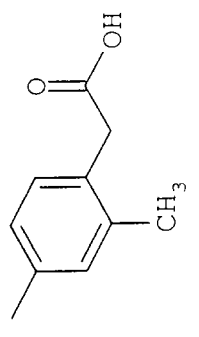
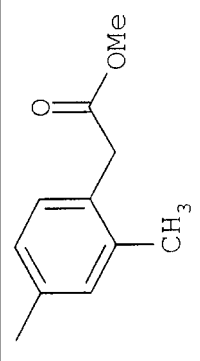
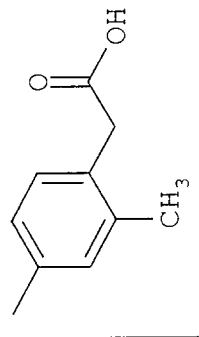
325		2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
326		2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
327		4'-F	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
328		3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

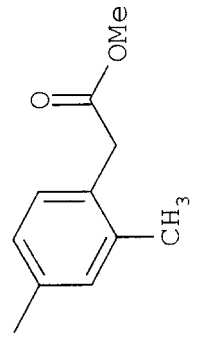
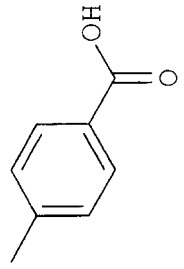
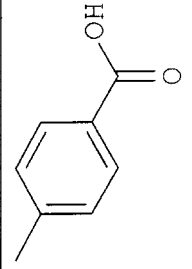
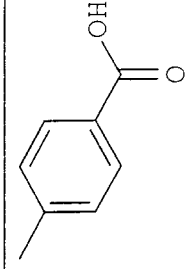
329	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
330	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
331	2'-Cl	5'-CF ₃	H	(CH ₂) ₂ -O-	
332	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

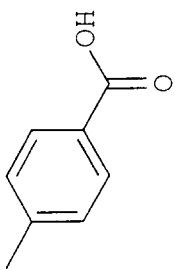
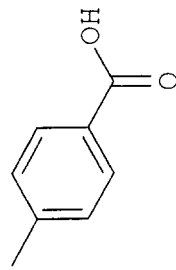
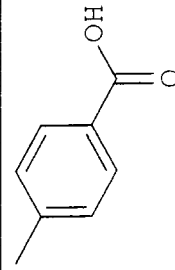
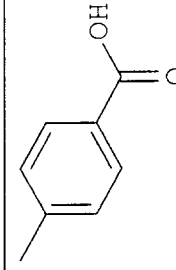
333	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
334	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
335	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
336	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
337	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	

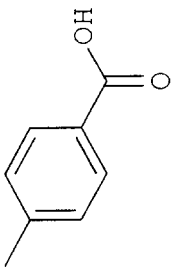
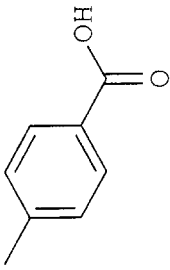
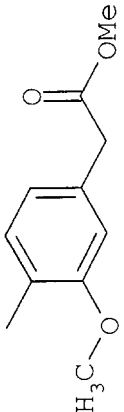
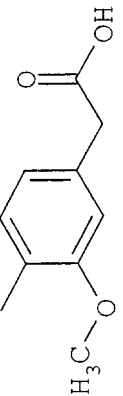
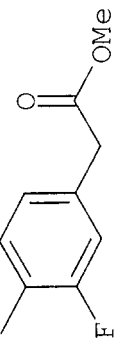
338	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
339	2'-Cl	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
340	2'-Cl	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
341	2'-OCH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
342	2'-OCH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	

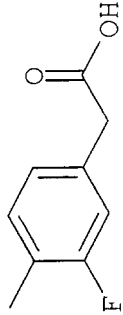
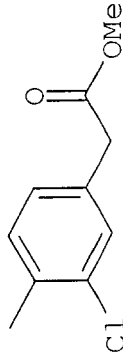
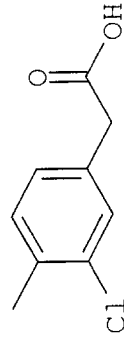
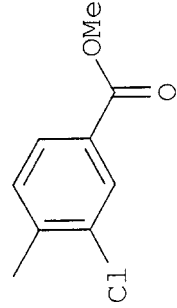
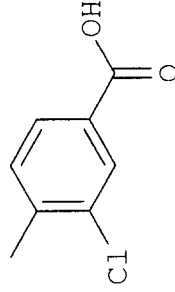
343	2'-F	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
344	2'-F	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
345	2'-CH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
346	2'-CH ₃	4'-F	H	(CH ₂) ₂ -O-	
347	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₅ -	

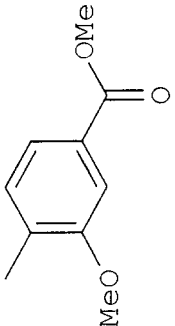
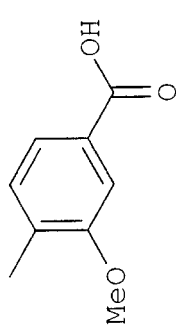
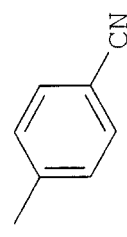
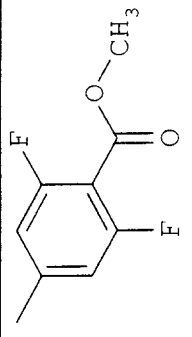
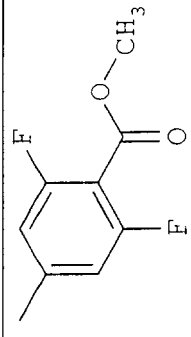
348	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₅ -	
349	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
350	3'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
351	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	
352	2'-CF ₃	H	H	(CH ₂) ₂ -O-	

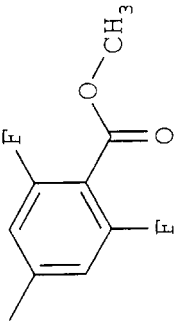
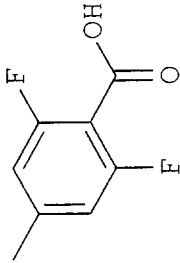
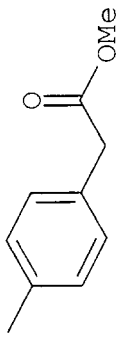
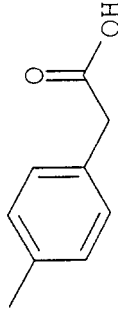
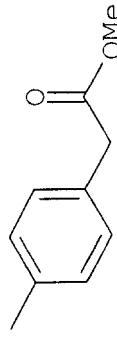
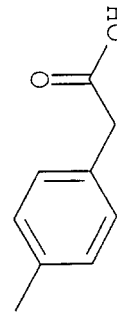
353		3'-CF ₃	H	-CH ₂ -	
354		2'-OCH ₃	5'-CH ₃	-CH ₂ -	
355		2'-F	5'-CH ₃	-CH ₂ -	
356		2'-F	5'-CF ₃	-CH ₂ -	

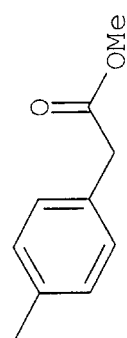
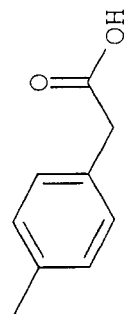
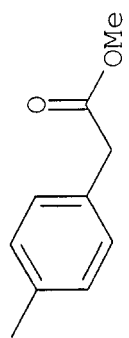
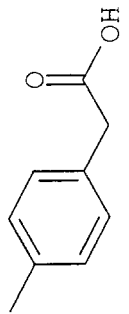
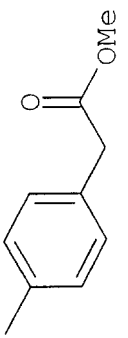
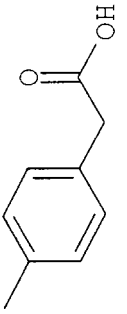
357		2'-CH ₃	5'-CH ₃	H	-CH ₂ -	
358		2'-Cl	5'-CF ₃	H	-CH ₂ -	
359		3'-CH ₃	H	H	-CH ₂ -	
360		2'-OCH ₃	5'-CF ₃	H	-CH ₂ -	

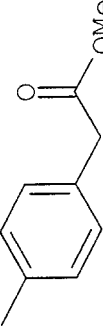
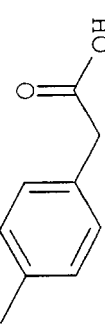
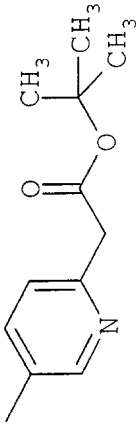
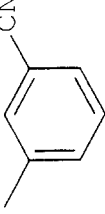
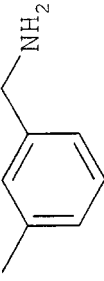
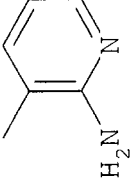
361		2'-CH ₃	5'-CF ₃	H	-CH ₂ -	
362		2'-Cl	5'-CH ₃	H	-CH ₂ -	
363		3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
364		3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
365		3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	

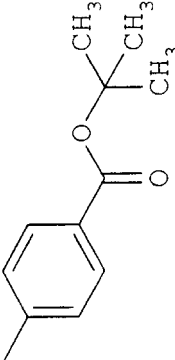
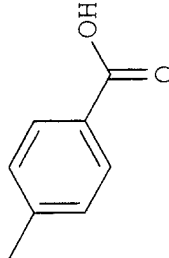
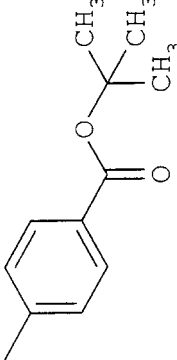
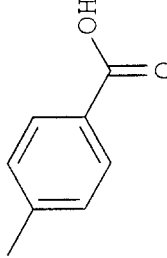
366	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
367	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
368	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
369	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
370	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	

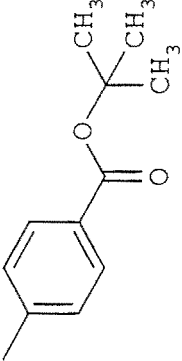
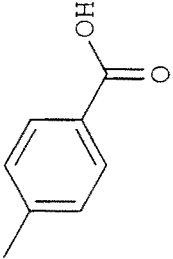
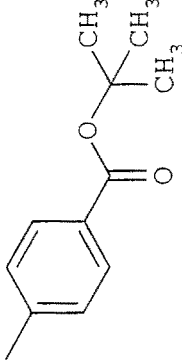
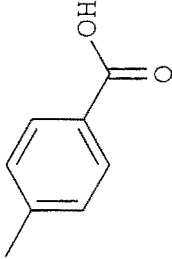
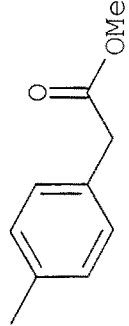
371	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
372	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
373	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
374	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
375	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

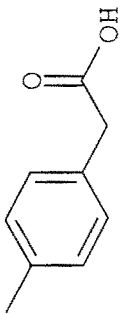
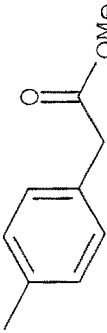
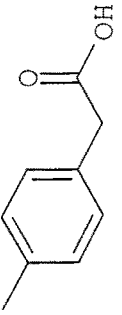
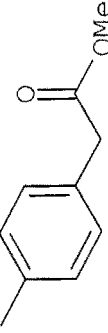
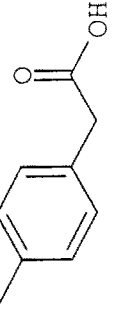
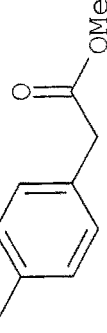
376	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
377	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
378	4'-CH ₃	H	2-CF ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	
379	4'-CH ₃	H	2-CF ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	
380	4'-Cl	H	2-CF ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	
381	4'-Cl	H	2-CF ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	

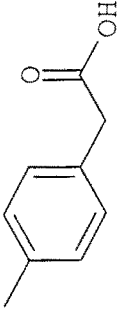
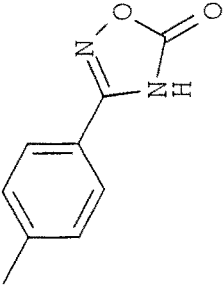
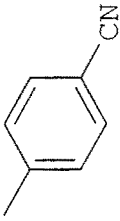
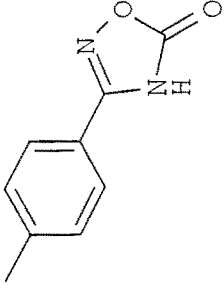
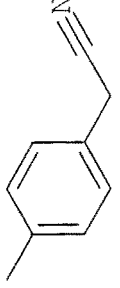
382	4'-F	H	2-CF ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	
383	4'-F	H	2-CF ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	
384	3'-CF ₃	H	2-F	-(CH ₂) ₂ -O-	
385	3'-CF ₃	H	2-F	-(CH ₂) ₂ -O-	
386	3'-CF ₃	H	2-Cl	-(CH ₂) ₂ -O-	
387	3'-CF ₃	H	2-Cl	-(CH ₂) ₂ -O-	

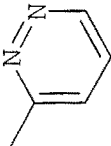
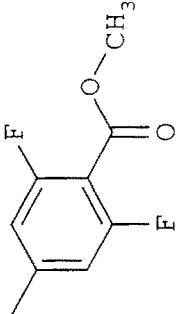
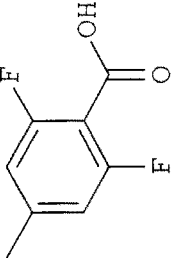
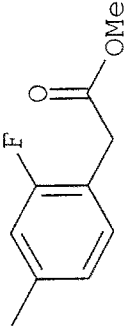
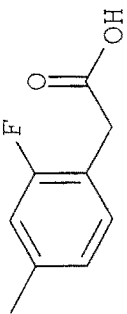
388	3'-CF ₃	H	2-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	
389	3'-CF ₃	H	2-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-	
390	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂)-	
391	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂)-	
392	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂)-	
393	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂)-	

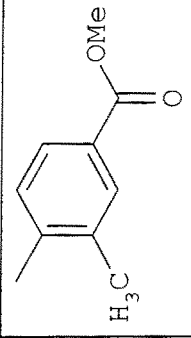
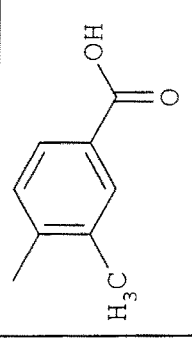
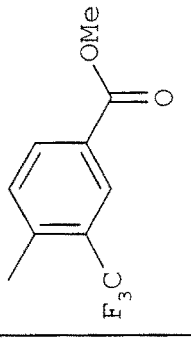
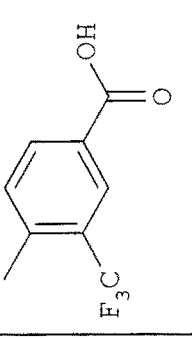
394	4'-F	2'-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
395	4'-F	2'-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
396	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
397	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

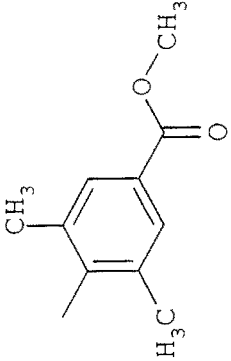
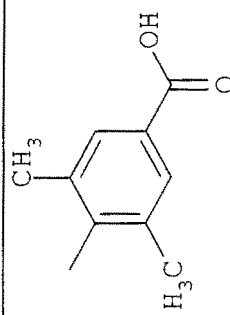
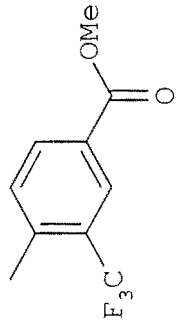
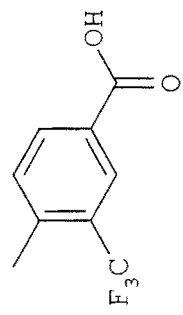
398	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
399	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
400	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
401	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
402	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	

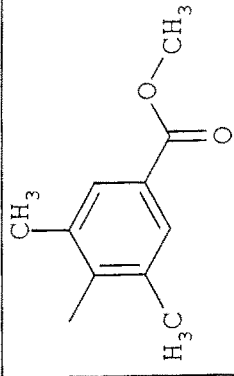
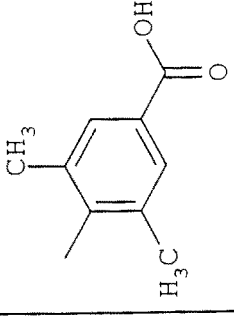
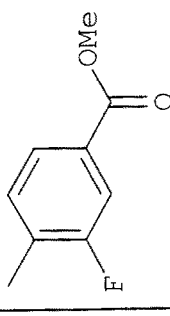
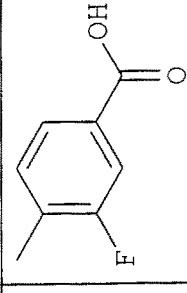
403	3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
404	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
405	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
406*	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
407*	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
408	2'-Cl	5'-CF ₃	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

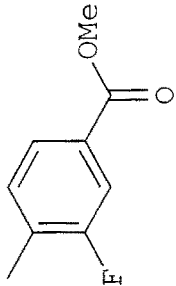
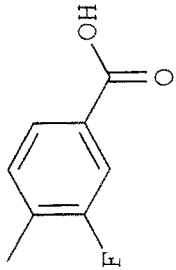
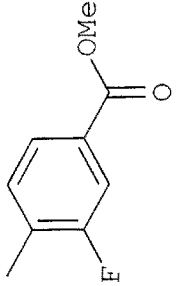
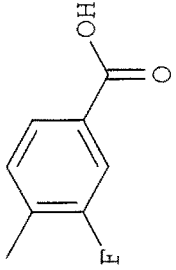
409		2'-Cl	5'-CF ₃	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
410		3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
411		3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
412		3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	
413		3'-CF ₃	H	H	-CH ₂ -	

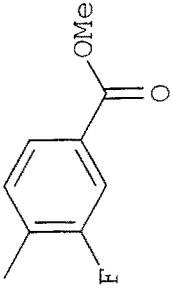
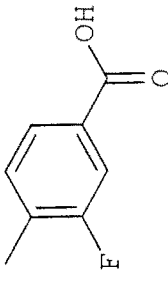
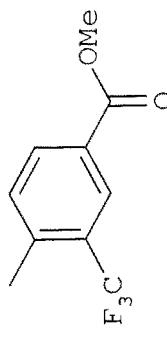
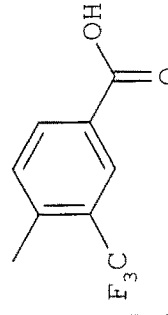
414	3'-CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
415	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
416	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
417	2'-Cl	5'-CF ₃	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
418	2'-Cl	5'-CF ₃	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

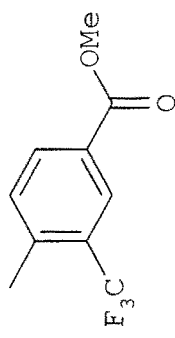
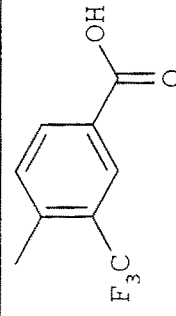
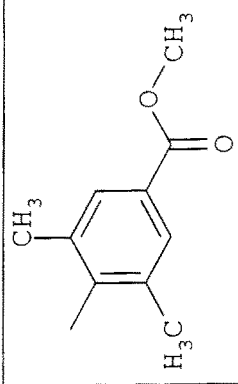
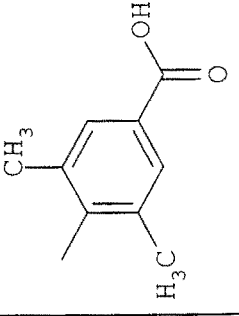
419	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
420	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
421	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
422	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

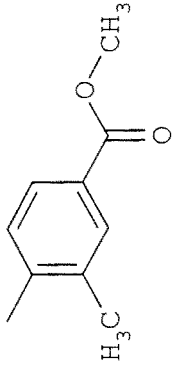
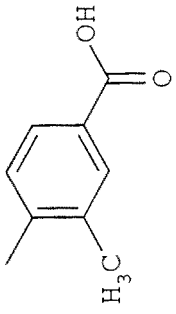
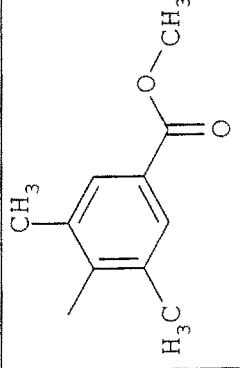
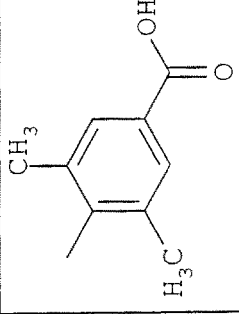
423	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
424	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
425	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
426	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

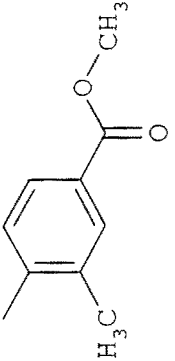
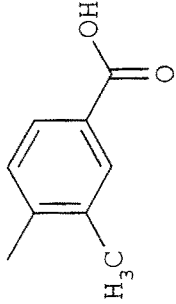
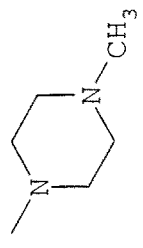
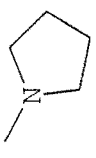
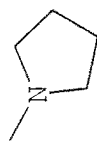
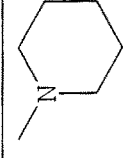
427	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
428	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
429	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
430	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

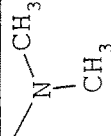
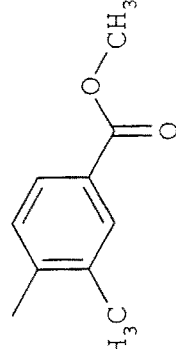
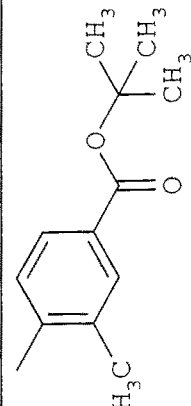
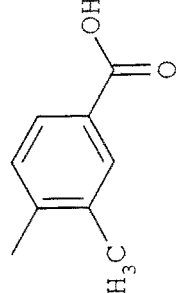
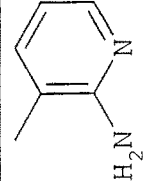
431	2'-Cl	4'-F	H	-(C ₂) ₂ -O-	
432	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
433	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
434	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

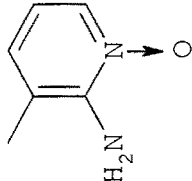
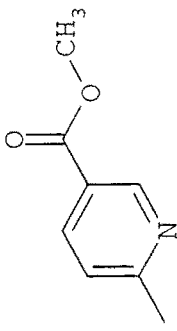
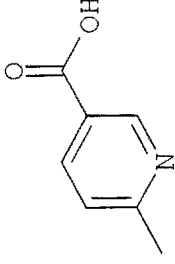
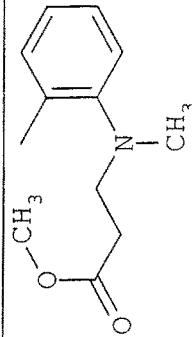
435	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
436	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
437	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
438	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

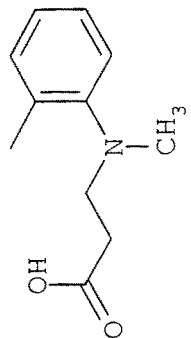
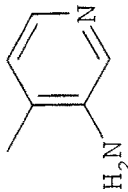
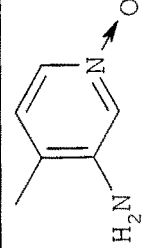
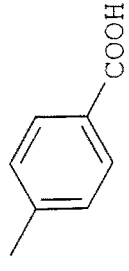
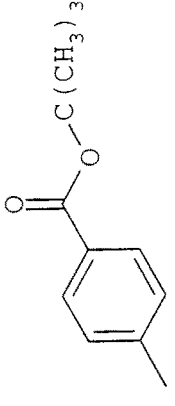
439	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
440	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
441	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
442	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

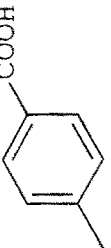
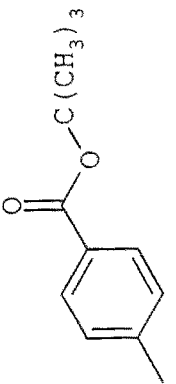
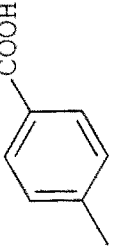
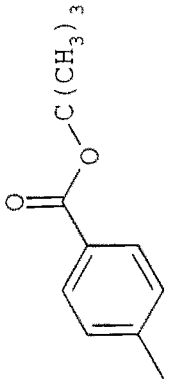
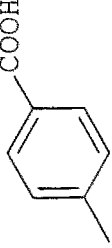
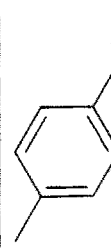
443		2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
444		2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
445		2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
446		2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

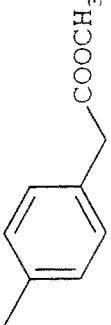
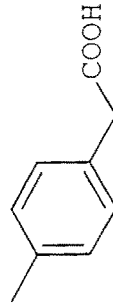
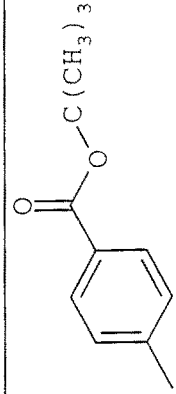
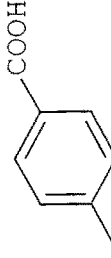
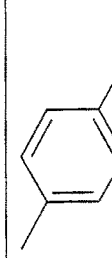
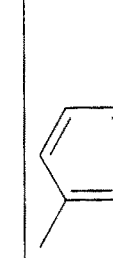
447	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
448	2'-CH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
449	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₃ -	
450	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₃ -	
451	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₄ -	
452	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -	

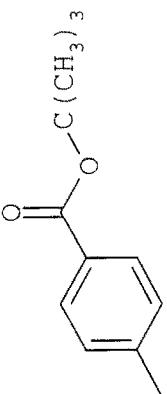
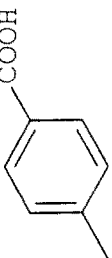
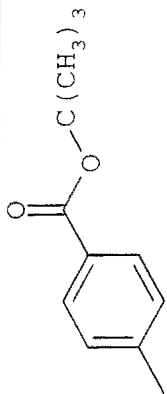
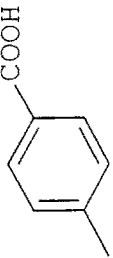
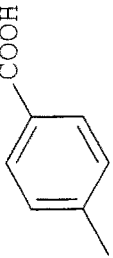
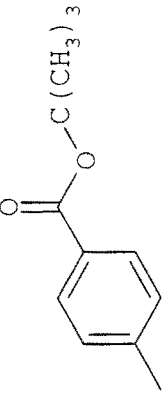
453	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₄ -	
454	2'-OCH ₃	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
455	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
456	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
457	2'-Cl	4'-F	H	-CH ₂ -	

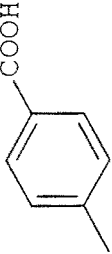
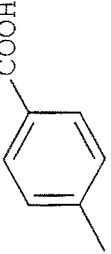
458	2'-Cl	4'-F	H	-CH ₂ -	
459	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
460	2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
461	2'-Cl	4'-F	H	-CH ₂ -	

462	2'-Cl	4'-F	H	-CH ₂ -	
463	2'-Cl	4'-F	H	-CH ₂ -	
464	2'-Cl	4'-F	H	-CH ₂ -	
465	2'-F	4'-F	H	-CH ₂ -	
466	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

467	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
468*	4'-F	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
469*	4'-F	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
470*	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
471*	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
472*	2'-F	4'-F	H	-CH ₂ -	

473*	2'-F	4'-F	H	-CH ₂ -	
474*	2'-F	4'-F	H	-CH ₂ -	
475#	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
476#	2'-F	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
477#	2'-F	4'-F	H	-CH ₂ -	
478*	2'-Cl	4'-F	H	-CH ₂ -	

479*		2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
480*		2'-Cl	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
481		2'-O- CHF ₂	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
482		2'-O- CHF ₂	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
483		2'-O- CHF ₂	4'-F	H	-CH ₂ -	
484*		2'-O- CHF ₂	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	

485*	2'-O- CHF ₂	4'-F	H	-(CH ₂) ₂ -O-	
486*	2'-O- CHF ₂	4'-F	H	-CH ₂ -	

iPr = 1-metiletilo (o isopropilo)

* Los compuestos 170, 171, 406, 407, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 478, 479, 480, 484, 485 y 486 son derivados del ácido 4-metoxiindolin-2-carboxílico racémico.

Los compuestos 465, 466 y 467 son derivados del ácido 5-metoxiindolin-2-carboxílico racémico.

Los compuestos 475, 476 y 477 son derivados del ácido 7-metoxiindolin-2-carboxílico racémico.

Actividad biológica*Prueba de transactivación de las quimeras de GAL4-LXR después de la transfección transitoria en células COS-7*

5 Las pruebas de transactivación se basan en la capacidad de los receptores nucleares para:

(1) unirse a una secuencia de ADN específica (RE = Elemento de Respuesta) localizada en la parte frontal de un promotor, mediante su dominio de unión al ADN (DBD);

10 (2) aumentar la transcripción de un gen bajo el control de este promotor en presencia de un ligando agonista, mediante su dominio de unión al ligando (LBD).

El objeto de la prueba de transactivación en células COS-7 desarrollada en la presente invención es evaluar el efecto de los compuestos sobre la actividad de los LXR humanos: hace posible validar la interacción de los compuestos con los LXR y determinar la CE_{50} de la interacción. Esta prueba se basa en el uso de proteínas quiméricas "Gal4-LXR" que contienen el LBD del LXR (LXR α humano o LXR β humano) fusionado con el DBD de Gal4. De este modo, las células COS-7 son cotransfectadas de manera transitoria con:

20 - un vector de expresión que codifica la proteína quimérica "Gal4(DBD)-LXR α (LBD)" o un vector de expresión que codifica la quimera "Gal4(DBD)-LXR β (LBD)";

- un vector informador que contiene el elemento de respuesta Gal4-RE (Gal4-Elemento de Respuesta) que reconoce el DBD de Gal4, y localizado en la parte frontal del promotor mínimo P_{TK} que controla el gen de la luciferasa.

25 La actividad de la luciferasa producida de este modo genera luminiscencia en presencia de un exceso de sustrato, dato cuantificable que refleja la interacción del compuesto con el LBD del LXR.

Los compuestos de acuerdo con la invención se evalúan con respecto a un compuesto de referencia (T-0901317, CAS RN: 293754-55-9).

30 En esta prueba los compuestos de acuerdo con la invención tienen una CE_{50} por debajo de 1 μ M, algunos compuestos tienen un valor de 3 a 4 nM.

35 Las propiedades biológicas de los compuestos de acuerdo con la invención demuestran su interés potencial y su utilidad para la aplicación como sustancias activas de medicamentos para el tratamiento o prevención de enfermedades que dependen de la desregulación de las funciones de los receptores LXR α y LXR β , especialmente hipercolesterolemias y dislipidemias, así como obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de neurodegeneraciones y enfermedades inflamatorias.

40 La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, cuando contienen al menos uno de los compuestos de fórmula I, de acuerdo con la invención, como principio activo.

45 Estas composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional y comprender al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, seleccionado de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseados.

50 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse por vía oral, parenteral o cualquier vía deseada, en forma de dosis unitarias que contienen de 5 a 250 mg de principio activo, pudiendo administrarse estas dosis de una a tres veces al día.

55 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse por vía oral en forma de comprimidos o grageas que comprenden excipientes convencionales tales como estabilizantes, tensioactivos, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, como por ejemplo lactosa, almidón, manitol, derivados de celulosa, derivados de pirrolidona, lauril sulfato sódico y estearato de magnesio.

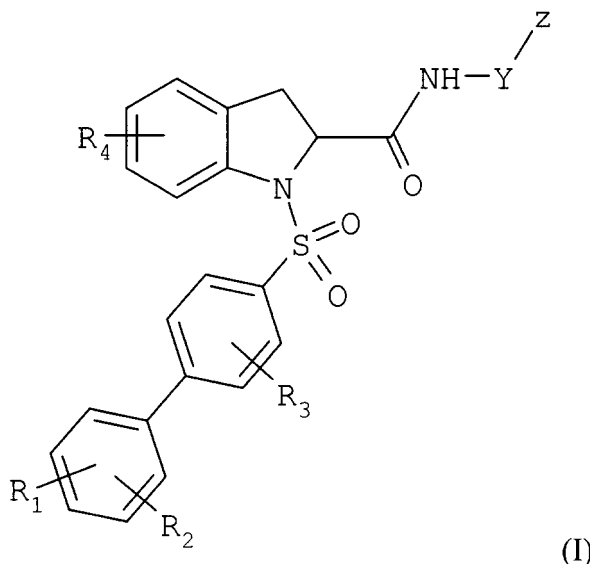
60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de sulfonilindolina, **caracterizado** porque se selecciona entre:

i) los compuestos de fórmula:



en la que:

- R₁ representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi total o parcialmente halogenado,

- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄ o un grupo trifluorometilo,

- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄ o un grupo trifluorometilo, con la condición de que R₁, R₂ y R₃ no representen de manera simultánea un átomo de hidrógeno,

- R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi de C₁-C₄,

- Y representa un grupo alquileo de C₁-C₈ lineal o ramificado sustituido opcionalmente por un grupo trifluorometilo o por un anillo de fenilo, o que comprende un grupo ciclopropilo o ciclohexilo, o representa un grupo -(CH₂)_n-W-,

- W representa un átomo de oxígeno, un grupo -NH- o un átomo de azufre,

- n representa 2, 3 ó 4,

- Z representa un grupo alquilo de C₁-C₄ de manera opcional, parcialmente halogenado, trifluorometilo, -COR_a, -CH₂-N(R)₂, un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico seleccionado entre grupos fenilo, pirrolidinilo, pirrolidinilona, imidazolilo, piridinilo, óxido de piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, morfolinilo e indolinilona, y sustituido opcionalmente por uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, trifluorometilo, nitro, N(R)₂, -CH₂-N(R)₂, -O-(CH₂)_n-N(R)₂, hidroxilo, ciano, cianoalquilo de C₂-C₃, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolidinilo o un grupo de fórmula -X-[C(R)₂]_p-COR_a,

- X representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, -O-CH₂-, un átomo de azufre, un grupo -NR- o un grupo 1,1-ciclopropileno,

- R_a representa OR o N(R)₂,

- R representa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄,

- p es igual a 0, 1, 2, 3 ó 4;

ii) las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de fórmula (I).

2. Compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el carbono asimétrico del grupo indolina es de configuración S.

3. Compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque R₁ representa un átomo de flúor o un grupo trifluorometilo.

4. Compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, **caracterizado** porque Y representa un grupo -CH₂- o un grupo -(CH₂)₂-O- y Z representa un anillo aromático sustituido por un grupo que contiene una función ácido carboxílico, comprendiendo dicho anillo aromático opcionalmente uno o dos sustituyentes diferentes seleccionados entre un halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, preferentemente metilo, un grupo alcoxi de C₁-C₄, preferentemente metoxi y un grupo trifluorometilo.

5. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como sustancia farmacológicamente activa.

6. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de neurodegeneraciones, enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, hipercolesterolemias, dislipidemias, obesidad y diabetes.

7. Composición farmacéutica, **caracterizada** porque contiene al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, como sustancia activa.

8. Composición de acuerdo con la reivindicación 7, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemias, dislipidemias y obesidad.

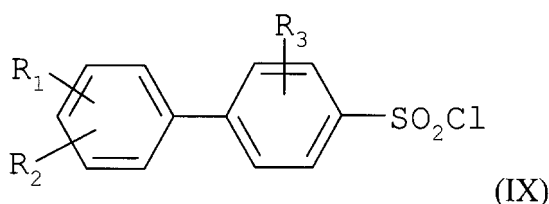
9. Composición de acuerdo con la reivindicación 7, para el tratamiento de la diabetes.

10. Composición de acuerdo con la reivindicación 7, para el tratamiento de neurodegeneraciones.

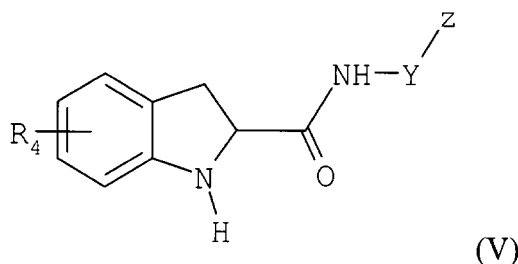
11. Composición de acuerdo con la reivindicación 7, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

12. Procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque comprende las etapas que consisten en:

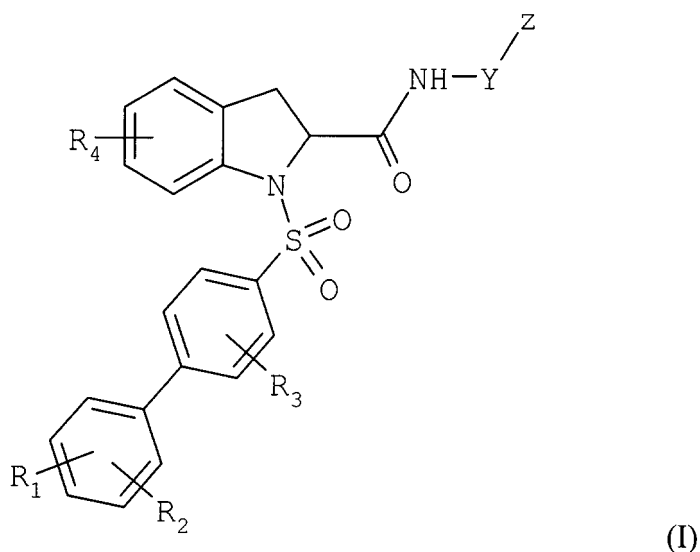
hacer reaccionar un cloruro de bencenosulfonilo de fórmula



con un derivado de indolina de fórmula



en un disolvente anhidro tal como, por ejemplo, diclorometano, a temperatura ambiente y durante de 2 a 10 horas, para obtener el compuesto de fórmula



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y y Z conservan el mismo significado que en los compuestos de partida y Z representa un grupo alquilo de C_1 - C_4 de manera opcional, parcialmente halogenado, trifluorometilo, COR_a , $CH_2-N(R)_2$, un anillo aromático, heteroaromático o heterocíclico seleccionado entre grupos fenilo, 1-pirrolidinilo, pirrolidinilona, 1-imidazolilo, piridinilo, 1-piperidinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, piridazinilo, 4-morfolinilo, indolinilona, sustituido opcionalmente por uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , trifluorometilo, nitro, $N(R)_2$, $-CH_2-N(R)_2$, $-O-(CH_2)_n-N(R)_2$, hidroxilo, ciano, cianoalquilo de C_2 - C_3 , o un grupo de fórmula $-X-[C(R)_2]_p-COR_a$.