



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 265**

51 Int. Cl.:
C07C 303/40 (2006.01)
C07C 311/13 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
C07D 209/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04778654 .6**
96 Fecha de presentación : **19.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1648861**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de inhibidores de cPLA₂.**

30 Prioridad: **25.07.2003 US 490005 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.08.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.08.2009

73 Titular/es: **Wyeth**
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940, US

72 Inventor/es: **Wu, Yanzhong y**
Raveendranath, Panolil

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Procedimiento para la preparación de inhibidores de cPLA₂.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de inhibidores de la enzima citosólica fosfolipasa A₂ (cPLA₂) y a determinados nuevos productos intermedios útiles en dichos procedimientos.

10 **Antecedentes de la invención**

Los compuestos que inhiben la fosfolipasa A₂ citosólica y un procedimiento para preparar estos compuestos se han dado a conocer en la publicación US n° 2003-0144282 A1 presentada el 22 de noviembre de 2002. Estos compuestos son útiles para varios fines, incluyendo el alivio del dolor y de la inflamación. Para comercializar un fármaco, es necesario disponer de un procedimiento económicamente factible para preparar el compuesto. Con frecuencia, un procedimiento que actúa en el laboratorio no es práctico desde un punto de vista comercial. Sería deseable disponer de un procedimiento relativamente económico y eficaz para preparar por lo menos alguno de los compuestos citados anteriormente.

Appleton, *et al.*, en *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1529, da a conocer la alquilación C-3 reductora de indoles 3-insustituídos para producir indoles funcionalizados en C-3, especialmente 3-(arilmetil)indoles y 3-(heteroarilmetil)indoles. En la reacción de referencia, el indol inicial se hace reaccionar con un aldehído o cetona utilizando trietilisano y ácido trifluoroacético.

Una síntesis en fase sólida de indoles utilizando el acoplamiento catalizado por paladio de los alquinos con derivados de yodoanilina es descrito por Fagnola, *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 38(13), 2307-2310 (1997).

30 **Sumario de la invención**

La presente invención comprende un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



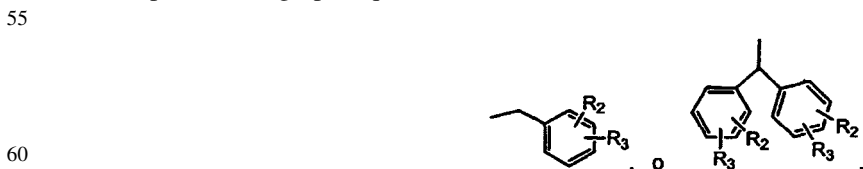
40 en la que:

n es un número entero en el intervalo comprendido entre 0 y 10;

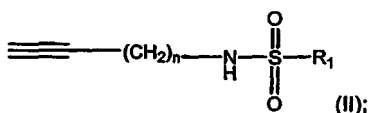
45 R₁ representa un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, o -CH₂-fenil en el que el anillo fenilo opcionalmente tiene hasta dos sustituyentes independientemente seleccionados dentro del grupo constituido por alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno y nitrilo, estando cada alquilo y alcoxi opcionalmente sustituido por uno hasta el número máximo de átomos de halógeno;

50 R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independiente de entre el grupo constituido por H, halógeno, nitrilo, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄; y

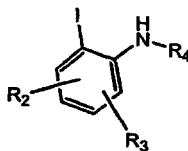
R₄ representa un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado,



65 El procedimiento comprende hacer reaccionar el compuesto HC≡C-(CH₂)_n-NH₂ en el que n es como se definió anteriormente, o una forma salina del mismo, preferentemente una sal de HCl del mismo, en condiciones alcalinas suaves, preferentemente en una solución de carbonato potásico, con compuesto R₁-SO₂Cl en el que R₁ es tal como se definió anteriormente para producir el compuesto intermedio de fórmula (II)

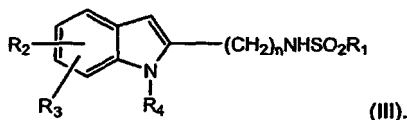


y a continuación hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula

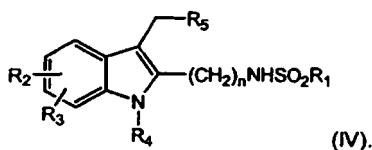


preferentemente en presencia de un catalizador.

El compuesto de fórmula (I) puede ciclarse calentando, preferentemente en NMP en presencia de una cantidad catalítica de CuI, para formar un compuesto de fórmula (III)



El compuesto de fórmula (III) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula $O=CH-R_5$ en presencia de un agente reductor en condiciones ácidas, en la que R_5 es $-(CH_2)_m-X$ -fenil- $C(O)OR_6$, m es un número entero comprendido en el intervalo de 1 a 4, X es O o CH_2 y R_6 es alquilo C_1-C_4 , para formar un compuesto de fórmula (IV)



El compuesto de fórmula (IV) puede hacerse reaccionar con LiOH en THF, metanol y agua para convertir R_5 en R_7 , en la que R_7 es $-(CH_2)_m-X$ -fenil- $C(O)OH$, en la que m y X son como se definieron anteriormente.

La presente invención comprende compuestos de fórmulas (I) y (II).

Varias ventajas y objetivos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción siguiente y de las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para preparar varios compuestos en la síntesis de una clase de indoles sustituidos que son útiles como inhibidores de cPLA₂. Estos inhibidores de cPLA₂, por ejemplo, ácido 4-[3-[5-cloro-2-[2-[[[(3,4-diclorofenil)-metil]-sulfonil]-amino]-etil]-1-(difenimetil)-1H-indol-3-il]-propil]benzoico y ácido 4-[2-[5-cloro-2-[2-[[[(3,4-diclorofenil)-metil]-sulfonil]-amino]-etil]-1-(difenimetil)-1H-indol-3-il]-etoxi]benzoico, así como muchos otros compuestos. Son útiles para aliviar el dolor y la inflamación asociados con varias afecciones o enfermedades.

En el procedimiento de la presente invención, n puede ser un número entero en el intervalo comprendido entre 0 y 10, pero preferentemente es 0 a 4 y aún más preferentemente es 1, 2 ó 3. R_1 es preferentemente $-CH_2$ -fenilo, en la que el anillo fenilo opcionalmente tiene hasta dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo constituido por alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno y nitrilo, estando cada grupo alquilo y alcoxi opcionalmente sustituido por uno al número máximo de átomos de halógeno. En una forma de realización de R_1 representa $-CH_2$ -fenilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por hasta dos halógenos, u opcionalmente alquilo C_1-C_4 halogenado o sustituyentes alcoxi C_1-C_4 . Más preferentemente, los sustituyentes son halógenos, alquilo C_1-C_4 o perfluoroalquilo C_1-C_4 . Especialmente los grupos R_1 preferidos incluyen 3,4-diclorofenil-metilo, 2,6-dimetilfenilmetilo y 2-(trifluorometil)fenilmetilo. R_2 y R_3 son preferentemente H, F, Cl, o Br. R_4 es preferentemente un grupo benzhidrido, especialmente un grupo benzhidrido, insustituido. En una forma de realización en R_1 , el fenilo está opcionalmente sustituido por hasta dos sustituyentes de halógenos, metilo o trifluorometilo; R_2 es H; R_3 es Cl; y R_4 es un grupo benzhidrido insustituido. Preferentemente, R_5 es metilo o etilo y m es 2. Ejemplos de grupos R_5 muy preferidos incluyen $-(CH_2)_2-O-(p)$ -fenil- $C(O)OCH_3$ y $-(CH_2)_3-(p)$ -fenil- $C(O)OC_2H_5$.

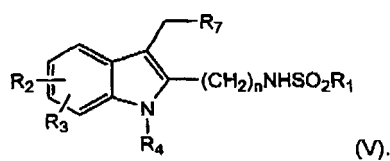
En la reacción de la alquínilamina y el cloruro de sulfonilo para formar un compuesto de fórmula (II), es muy preferible utilizar una solución de K_2CO_3 en THF y agua. Sin embargo, pueden utilizarse otras bases o disolventes adecuados. Los expertos en la materia podrán determinar fácilmente qué soluciones son adecuadas en la realización de esta reacción.

Al reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el compuesto 2-yodofenilamina sustituido, se emplea preferentemente un catalizador adecuado. Preferentemente, el catalizador es CuI y/o diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Es preferible realizar la reacción en un disolvente tal como THF o similar.

En un aspecto preferido de la invención, el compuesto de fórmula (I) puede convertirse en un compuesto de fórmula (III) por calentamiento, preferentemente en presencia de un catalizador tal como CuI en un disolvente tal como N-metilpirrolidinona. Pueden emplearse también otros catalizadores y/o disolventes adecuados conocidos por los expertos en la materia. El compuesto de fórmula (I) puede calentarse adecuadamente a aproximadamente 100-140°C, preferentemente a aproximadamente 120°C, hasta que se complete la conversión a un compuesto de indol.

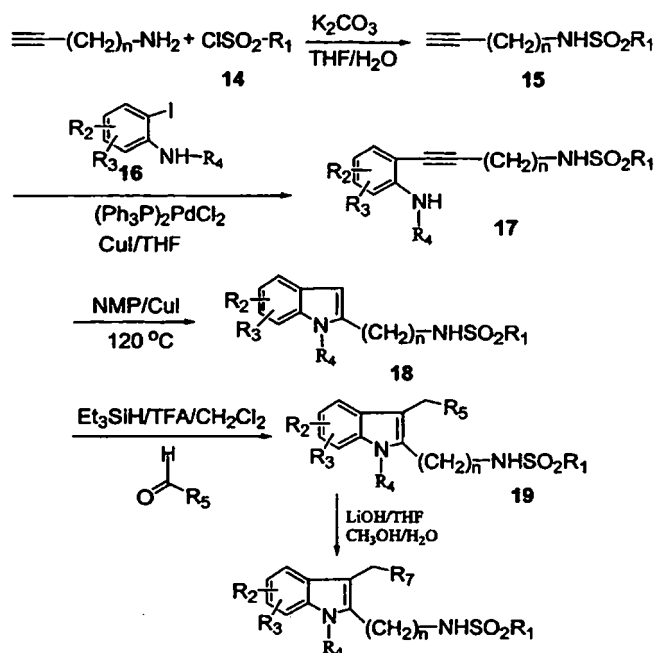
En un aspecto adicional de la invención, el compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un aldehído de fórmula R_5CHO en presencia de un agente reductor para preparar un compuesto de fórmula (IV). Preferentemente, esta reacción tiene lugar en un sistema de disolvente ácido. Los sistemas de disolvente adecuados incluyen mezclas de un ácido halogenado tal como el ácido cloroacético, ácido di o tricloroacético, ácido trifluoroacético y/o un ácido de Lewis tal como trifloruro de boro y diclorometano, preferentemente con ácido trifluoroacético. Los agentes reductores adecuados incluyen trietilsilano, o similares. Los expertos en la materia podrán identificar fácilmente otros sistemas disolventes adecuados y agentes reductores para utilizar en la práctica de la presente invención.

El compuesto de fórmula (IV) puede convertirse en un éster o en un ácido por cualquier medio conocido en la técnica. Un procedimiento preferido consiste en hacer reaccionar el éster con $LiOH$ en THF, metanol y agua para producir un compuesto de fórmula (V).



El compuesto de fórmula (V) puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención proporciona un procedimiento para preparar una amplia variedad de compuestos de indol C-2 y C-3 sustituidos, tales como los compuestos de fórmulas (III), (IV), (V), mostradas anteriormente. El Esquema 1 ilustra varios aspectos preferidos de la presente invención. En el Esquema 1 a continuación, los términos n, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_7 tienen las definiciones indicadas anteriormente, THF se refiere a tetrahidofurano, NMP se refiere a N-metilpirrolidinona y TFA se refiere al ácido trifluoroacético.

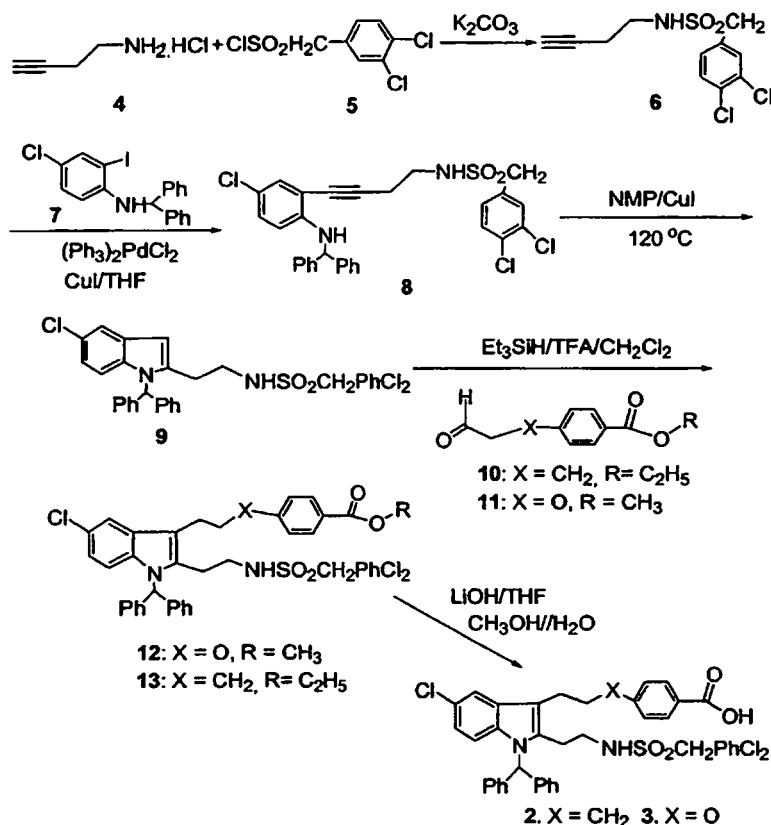
Esquema 1



ES 2 325 265 T3

El Esquema 2 ilustra una forma de realización muy preferida de la presente invención, que proporciona una síntesis relativamente breve para ácido 4-[3-[5-cloro-2-[2-[[[(3,4-diclorofenil)-metil]-sulfonil]amino]etil]-1-(difenimetil)-1H-indol-3-il]propil]benzoico (2) y ácido 4-[2-[5-cloro-2-[2-[[[(3,4-diclorofenil)metil]sulfonil]-amino]etil]-1-(difenimetil)-1H-indol-3-il]etoxi]benzoico (3).

Esquema 2



En el Esquema 2, el primer compuesto intermedio (6) se acopla con benzhidril-(4-cloro-2-yodofenil)amina (7) con una cantidad catalítica de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) para dar un derivado de arilalquino. La ciclación de este arilalquino se realiza en N-metil-pirrolidinona con una cantidad catalítica de CuI para dar el correspondiente indol (9) en dos etapas. Estas reacciones de acoplamiento y ciclación son conocidas como reacciones de Sonogashira y Castro y están mediadas por las sales catalíticas de paladio y cobre. El indol (9) puede estar alquilado con el aldehído (10) utilizando la combinación reactiva trietilsilano y ácido trifluoroacético en diclorometano para dar el éster (13). El compuesto (12) se produce cuando el indol (9) está alquilado con el aldehído (11) en las mismas condiciones, pero el rendimiento por lo general es menor. La hidrólisis del éster (13) en condiciones básicas comunes reduce el compuesto (2) y el éster (12) puede hidrolizarse para producir el compuesto (3).

Otras formas de realización muy preferidas de la presente invención incluyen un procedimiento que incluye las reacciones ilustradas en el Esquema 2 en la que en los compuestos 8, 10-13 y 2-3 en lugar del grupo 3,4-diclorofenil es un grupo 2,6-dimetil-fenil o 2-(triflorometil)fenilo.

La presente invención proporciona una variedad de nuevos compuestos. Ejemplos de estos nuevos compuestos incluyen:

N-but-3-inil-1-(3,4-diclorofenil)metansulfonamida,

N-{4-[2-(benzhidrilamino)-5-clorofenil]but-3-inil}-1-(3,4-diclorofenil)-metansulfonamida,

N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-2-il)etil]-1-(3,4-diclorofenil)-metansulfonamida, y

4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[[[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino]etil]-1H-indol-3-il]-propil]benzoato de etilo

Otros ejemplos incluyen:

N-but-3-inil-1-(2,6-dimetilfenil)metansulfonamida,

N-{4-[2-(benzhidrilamino)-5-clorofenil]but-3-inil}-1-(2,6-dimetilfenil)-metansulfonamida,

N-but-3-inil-1-(2-trifluorometil)fenil)metansulfonamida,

N-{4-[2-(benzhidrilamino)-5-clorofenil]but-3-inil}-1-(2-(trifluorometil)fenil)-metansulfonamida,

N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-2-il)etil]-1-(2-trifluorometil)fenil)-metansulfonamida, y

4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-{[(2-(trifluorometil)bencil)sulfonyl]amino}-etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoato de etilo.

A menos que el contexto indique lo contrario, los términos siguientes tienen los significados indicados a continuación en cualquier lugar en el que aparezcan en esta memoria o en las reivindicaciones adjuntas.

Halógeno y halo- se refieren a F, Cl, Br e I. Alquilo se refiere a un sustituyente o grupo hidrocarbonado saturado que contienen de uno a veinte átomos de carbono y que tiene cadenas lineales o ramificadas. Alquenilo se refiere a un sustituyente o grupo hidrocarbonado que contienen de uno a veinte átomos de carbono, por lo menos un doble enlace carbono-carbono y con cadenas lineales o ramificadas. Alquinilo se refiere a un sustituyente o grupo hidrocarbonado que contiene de uno a veinte átomos de carbono, por lo menos un triple enlace carbono-carbono y con cadenas lineales o ramificadas. Alcoxi se refiere a un grupo alquilo unido a un átomo de oxígeno por un enlace sencillo oxígeno-carbono. Arilo se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado insaturado que contiene de uno a tres anillos fusionados, en el que cada anillo está compuesto de 5 a 7 átomos y tiene dobles enlaces conjugados. Heteroarilo se refiere a un sistema de anillo insaturado que se diferencia del arilo en que por lo menos un átomo del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre.

Pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, ácidos acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metansulfónico, naftalensulfónico, bencensulfónico, toluensulfónico, alcanforsulfónico y asimismo ácidos aceptables conocidos cuando un compuesto de la presente invención contiene un resto básico. Pueden formarse también sales a partir de bases orgánicas e inorgánicas, preferentemente sales de metales alcalinos, por ejemplo, sodio, litio o potasio, cuando un compuesto de la presente invención contiene un resto ácido.

Pueden formarse ésteres farmacéuticamente aceptables a partir de la reacción con un alcohol, por ejemplo, un alcohol C₁-C₆, cuando un compuesto de la presente invención contiene un resto ácido.

Los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar determinadas formas de realización de la presente invención, pero no deberían considerarse a título limitativo del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

N-but-3-inil-1-(3,4-diclorofenil)metansulfonamida

A una mezcla de carbonato potásico (40,2 g, 296 mmoles) en agua (50 ml) y THF (50 ml) a 15-20°C se añadió cloruro ácido de but-3-inilamina (10,4 g, 98,5 mmoles). A continuación se añadió en porciones cloruro de (3,4-diclorofenil)metansulfonilo (5,307 g, 118 mmoles) durante un periodo 30 min. Se agitó la mezcla durante 4 h a t.a. THF se evapora. Se extrae la mezcla con EtOAc (2x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. Se evapora el disolvente para dar un sólido blanco (20,5 g, 71%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,53 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,74 (d, 1H, J=4,2 Hz), 7,27 (m, 1H), 4,52 (t, 1H, J=6,2 Hz), 4,22 (s, 2H), 3,17 (dd, 2H, J=6,2 Hz, 12,5 Hz), 2,41 (m, 2H), 2,07 (m, 1H).

Ejemplo 2

N-{4-[12-(benzhidrilamino)-5-clorofenil]but-3-inil}-1-(3,4-diclorofenil)-metansulfonamida

A una mezcla de benzhidril-(4-cloro-2-yodofenil)amina (2,0 g, 4,76 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (66,8 mg, 0,0952 mmoles), yoduro de cobre (I) (18,0 mg, 0,0952 mmoles) y trietilamina (0,72 g, 7,14 mmoles) se añadió N-but-3-inil-1-(3,4-diclorofenil)metansulfonamida (1,67 g, 5,71 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a t.a. A continuación, se añadió (0,42 g) de N-but-3-inil-1-3-(3,4-diclorofenil)metansulfonamida. Se agitó la mezcla durante 3 horas. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de heptano y EtOAc (3:1) como eluido para dar un sólido blanco (2,20 g, 81%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,2-7,6 (m, Ph, CHPh₂), 6,98 (m, 1H), 6,30 (d, 1H, J=8,9 Hz), 5,49 (d, 1H, J=4,6 Hz), 5,06 (d, 1H, J=4,5 Hz), 4,38 (t, 1H, J=6,24 Hz), 4,14 (s, 2H), 3,14 (dd, 2H, J=6,4, 12,6 Hz), 2,61 (t, 2H, J=6,3 Hz).

Ejemplo 3

N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-2-il)etil]-1-(3,4-diclorofenil)metansulfonamida

- 5 Una mezcla de N-{4-[2-(benzhidrilamino)-5-clorofenil]but-3-inil}-1-(3,4-diclorofenil)-metansulfonamida (1,0 g, 1,71 mmoles) y yoduro de cobre (I) (0,30 g, 1,58 mmoles) se calentó a 120°C y se agitó durante 7 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) se extrajo la mezcla con EtOAc (2x50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de heptano y EtOAc (2:1) como eluido para dar un sólido blanco (0,76 g, 76%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,7-7,6 (m, Ph, CHPh₂), 6,58 (d, 1H, J=8,9 Hz), 4,20 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,10 (dd, 2H, J=6,9, 13,3 Hz), 2,94 (t, 2H, J=6,7 Hz).

Ejemplo 4

- 15 *4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,4-diclorobencil)sulfonyl]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoato de etilo*

- A una solución de N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-2-il)etil]-1-(3,4-diclorofenil) metansulfonamida, (3,0 g, 5,14 mmoles), trietilsilano (1,79 g, 15,4 mmoles), y éster etílico del ácido 4-(3-oxopropil)benzoico (1,26 g, 6,16 mmoles) en diclorometano (30 ml) a -20 hasta -25°C se añadió trifluoroacético (2,93 g, 25,7 mmoles) durante un periodo de 1 min. Se calentó la mezcla a -10°C y se agitó durante 4 h. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (150 ml). Se secó el extracto orgánico sobre Na₂SO₄. Se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de heptano y EtOAc (4:1) como eluido para dar un sólido blanco. (2,25 g, 56%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,9-7,6 (m, Ph, CHPh₂), 7,97 (d, 1H, J=1,6 Hz), 7,41 (d, 1H, J=1,9 Hz), 6,50 (d, 1H, J=8,9 Hz), 4,35 (dd, 2H, J=7,1, 14,3 Hz), 4,13 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,71 (m, 25 6H), 1,96 (m, 2H), 1,38 (t, 3H, J=7,1 Hz).

Ejemplo 5

Ácido 4-[3-[5-cloro-2-[2-[(3,4-diclorofenil)metil]sulfonyl]amino]etil]-1-(difenimetil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico

- 30 Una solución de 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,4-diclorobencil)sulfonyl]amino)etil]-1H-indol-3-il]propil} benzoato de etilo (0,50 g, 0,65 mmoles), LiOH (0,24 g, 10,0 mmoles), metanol (5 ml), THF (5 ml) y agua (5 ml) se agitó durante 18 h a t.a., a continuación se diluyó con agua (200 ml). Se añadió hidrocloreuro HCl 1 N (10 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (2x50 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄. Se evapora el disolvente para dar un sólido blanco (0,46 g, 96%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,80 (br.s, 1H), 7,89 (d, 2H, J=2 Hz), 35 7,59 (d, 1H, J=1,5 Hz), 7,53 (d, 1H, J=6 Hz), 7,48 (d, 1H, J=1,5 Hz), 7,38 (m, 9H), 7-20 (m, 5H), 6,77 (dd, 1H, J=6,9 y 1,5 Hz), 6,46 (d, 1H, J=6,9 Hz), 4,36 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,76 (m, 4H), 1,90 (m, 2H).

40

45

50

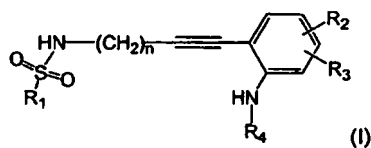
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



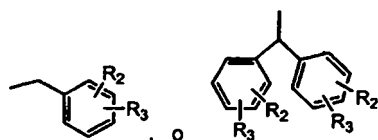
en la que:

n es un número entero en el intervalo comprendido entre 0 y 10;

R₁ representa un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, o -CH₂-fenilo en el que el fenilo opcionalmente tiene hasta dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno y nitrilo, estando cada alquilo y alcoxi opcionalmente sustituido por uno hasta el número máximo de átomos de halógeno;

R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independiente de entre el grupo constituido por H, halógeno, nitrilo, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄; y

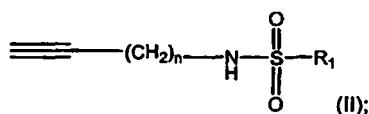
R₄ representa un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado,



en la que R_{2a} y R_{3a} se seleccionan cada uno independiente de entre el grupo constituido por H, halógeno, nitrilo, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

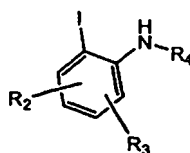
comprendiendo dicho procedimiento:

- a) hacer reaccionar el compuesto R₁-SO₂Cl con el compuesto HC≡C-(CH₂)_n-NH₂ o una sal del mismo, en el que n representa un número entero de 0 a 10, en condiciones alcalinas para producir un compuesto intermedio de fórmula (II)



y a continuación;

- b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula



2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa de reacción a) se realiza en una solución de carbonato potásico.

ES 2 325 265 T3

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la etapa de reacción b) se realiza en presencia de un catalizador.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el catalizador comprende yoduro de cobre (I), diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) o una combinación de los mismos.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_4 es un grupo benzhidrido.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_1 representa $-\text{CH}_2$ -fenilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por hasta dos sustituyentes halógeno, o alquilo C_1 - C_4 o alcoxi C_1 - C_4 opcionalmente halogenados.

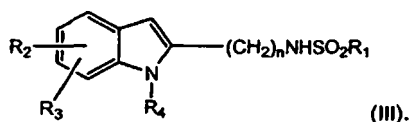
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que n es 1, 2 ó 3.

8. Procedimiento según la reivindicación 7 en el que: en R_1 , el fenilo está opcionalmente sustituido por hasta dos sustituyentes halógenos, metilo o trifluorometilo; R_2 es H; R_3 es Cl; y R_4 es un grupo benzhidrido insustituido.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la etapa a) se realiza en una solución de K_2CO_3 en tetrahidrofurano y agua.

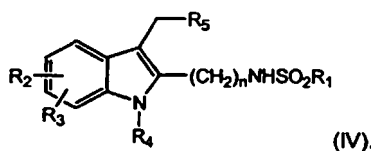
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la etapa b) se realiza en tetrahidrofurano en presencia de CuI y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II).

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende asimismo el calentamiento del compuesto de fórmula (I) para producir un compuesto indol de fórmula (III)



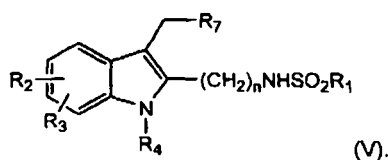
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula (I) se calienta a una temperatura en el intervalo comprendido entre 100 y 140°C en N-metilpirrolidinona en presencia de CuI.

13. Procedimiento según la reivindicación 11 ó 12, que comprende asimismo hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un compuesto aldehído de fórmula R_5CHO en presencia de un agente reductor en condiciones ácidas, en la que R_5 representa $-(\text{CH}_2)_m\text{-X-fenil-C(O)OR}_6$, m es un número entero en el intervalo comprendido entre 1 y 4, X es O o CH_2 y R_6 es alquilo C_1 - C_4 , para formar un compuesto de fórmula (IV)



14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el compuesto aldehído se hace reaccionar en una solución que comprende trietilsilano, ácido trifluoroacético y diclorometano.

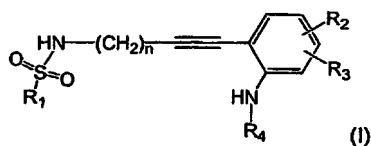
15. Procedimiento según la reivindicación 13 ó 14, que comprende asimismo convertir el compuesto de fórmula (IV) a un compuesto de fórmula (V)



en la que R_7 representa $-(\text{CH}_2)_m\text{-X-fenil-C(O)OH}$, m es un número entero en el intervalo comprendido entre 1 y 4 y X es O o CH_2 .

16. Procedimiento según la reivindicación 15, que comprende asimismo una etapa adicional de convertir el compuesto de fórmula (V) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Compuesto de fórmula (I)



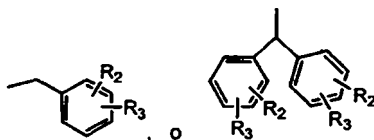
en la que:

n es un número entero en el intervalo comprendido entre 0 y 10;

R₁ representa un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, o -CH₂-fenilo en el que el anillo fenilo opcionalmente tiene hasta dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno y nitrilo, estando cada alquilo y alcoxi opcionalmente sustituido por uno hasta un número máximo de átomos de halógeno;

R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independiente de entre el grupo constituido por H, halógeno, nitrilo, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄; y

R₄ representa un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado,



seleccionándose R_{2a} y R_{3a} cada uno independiente de entre el grupo constituido por H, halógeno, nitrilo, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

18. Compuesto según la reivindicación 17, en el que R₄ es un grupo benzhidrido.

19. Compuesto según la reivindicación 17 ó 18, en el que R₁ representa -CH₂-fenilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por hasta dos sustituyentes halógeno, o alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ opcionalmente halogenados.

20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que n es 1, 2 ó 3.

21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que: en R₁, el fenilo está opcionalmente sustituido por hasta dos sustituyentes halógeno, metilo o trifluorometilo; R₂ es H; R₃ es Cl; y R₄ es un grupo benzhidrido no sustituido.

22. Compuesto según la reivindicación 17, en el que n es un número entero en el intervalo comprendido entre 0 y 4, R₁ representa -CH₂-fenilo y el anillo fenilo opcionalmente tiene hasta dos sustituyentes halógeno, alquilo C₁-C₄, perfluoroalquilo C₁-C₄ y R₄ es un grupo benzhidrido.

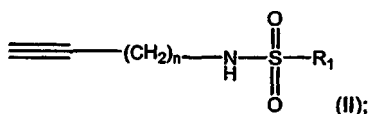
23. Compuesto según la reivindicación 17, seleccionado de entre el grupo constituido por:

N-{4-[2-(benzhidrilamino)-5-clorofenil]but-3-inil}-1-(3,4-diclorofenil)-metansulfonamida;

N-{4-[2-(benzhidrilamino)-5-clorofenil]but-3-inil}-1-(2,6-dimetilfenil)-metansulfonamida; y

N-{4-[2-(benzhidrilamino)-5-clorofenil]but-3-inil}-1-(2-(trifluorometil)fenil)metansulfonamida.

24. Compuesto de fórmula (II)



en la que n es un número entero en el intervalo comprendido entre 0 y 10, y R₁ se selecciona de entre 3,4-diclorofenil-metilo, 2,6-dimetilfenilmetilo y 2-(trifluorometil)fenilmetilo.

ES 2 325 265 T3

4. 25. Compuesto según la reivindicación 24, en el que n es un número entero en el intervalo comprendido entre 0 y

5 26. Compuesto según la reivindicación 24, seleccionado de entre el grupo constituido por:

N-but-3-inil-1-(3,4-diclorofenil)metansulfonamida;

N-but-3-inil-1-(2,6-dimetilfenil)metansufonamida; y

10 N-but-3-inil-1-(2-(trifluorometil)fenil)metansulfonamida.

27. Compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por:

15 N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-2-il)etil]-1-(3,4-diclorofenil)-metansulfonamida;

4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(3,4-diclorobencil)sulfonyl]amino)etil]-1H-indol-3-il}-propil}benzoato de etilo;

20 N-[2-(1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-2-il)etil]-1-(2-(trifluorometil)fenil)-metansulfonamida; y

4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-(2-[(2-(trifluorometil)bencil)sulfonyl]amino)etil]-1H-indol-3-il}-propil}benzoato de etilo.