

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 161**

51 Int. Cl.:

A61K 31/404 (2006.01) **A61P 19/00** (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) **A61P 27/00** (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02709193 .3**
96 Fecha de presentación: **29.01.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1425010**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.06.2004**

54 Título: **INDOLES SUSTITUIDOS Y SU UTILIZACIÓN COMO ANTAGONISTAS DE INTEGRINAS.**

30 Prioridad:
29.01.2001 US 264260 P
26.09.2001 US 324519 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.03.2012

73 Titular/es:
Janssen Pharmaceuticals, Inc.
1125 Trenton-Harbourton Road
Titusville, NJ 08560, US

72 Inventor/es:
LU, Tianbao;
LAFRANCE, Louis, Vincent;
MARKOTAN, Thomas, P.;
MARUGAN, Juan Jose;
MARDER, Victor, J.;
U'PRICHARD, David, c.;
ANACLERIO, Beth, M.;
GUO, Zihong;
PAN, Wenxi;
LEONARD, Kristi, A. y
TOMCZUK, Bruce E.

74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

ES 2 376 161 T3

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

DESCRIPCIÓN

Indoles sustituidos y su utilización como antagonistas de integrinas

5 *Antecedentes de la invención*

Campo de la invención

10 **[0001]** La presente invención se refiere a compuestos de indol sustituidos nuevos que son antagonistas de integrinas alfa V (α_v), por ejemplo las integrinas $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$, sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas de los mismos.

Técnica relacionada

15 **[0002]** Las integrinas son receptores de glicoproteínas de la superficie celular que se unen a proteínas de matriz extracelular y median en las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular (generalmente referidas como casos de adhesión celular) (Hynes, R.O., Cell 69:11-25 (1992)). Estos receptores están compuestos de cadenas alfa (α) y beta (β) asociadas no covalentemente que se combinan para producir una variedad de proteínas heterodiméricas con distintas especificidades celulares y adhesivas (Albeda, S.M., Lab. Invest. 68: 4-14 (1993)).
20 Estudios recientes han implicado las integrinas en la regulación de la adhesión, migración, invasión, proliferación, apoptosis celular y expresión génica (Albeda, S.M., Lab. Invest. 68:4-14 (1993); Juliano, R., Cancer Met. Rev. 13: 25-30 (1994); Ruoslahti, E. y Reed, J.C., Cell 77:477-478 (1994); y Ruoslahti, E. y Giancotti, F.G., Cancer Cells 1:119-126 (1989)).

25 **[0003]** Un miembro de la familia de integrinas que se ha observado que juega un papel significativo en un conjunto de condiciones patológicas es la integrina $\alpha_v\beta_3$, o receptor de vitronectina (Brooks, P.C., DN&P 10(8):456-461 (1997)). Esta integrina se une a una variedad de componentes de la matriz extracelular y otros ligandos, incluyendo fibrina, fibrinógeno, fibronectina, vitronectina, laminina, trombospondina y colágeno proteolizado o desnaturalizado
30 (Cheresh, D.A., Cancer Met. Rev. 10:3-10 (1991) y Shattilo, S.J., Thromb. Haemost. 74:149-155 (1995)). Las dos integrinas α_v relacionadas, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_v\beta_1$ (también receptores de vitronectina), son más específicas y se unen a vitronectina ($\alpha_v\beta_5$) o fibronectina y vitronectina ($\alpha_v\beta_1$) (Horton, M., Int. J. Exp. Pathol. 71: 741-759 (1990)). $\alpha_v\beta_3$ y las otras integrinas reconocen y se unen a sus ligandos a través de una secuencia tripeptídica Arg-Gly-Asp ("RGD") (Cheresh, D.A., Cancer Met. Rev. 10:3-10 (1991) y Shattilo, S.J., Thromb. Haemost. 74:149-155 (1995)) hallada en
35 todos los ligandos mencionados anteriormente.

[0004] La integrina $\alpha_v\beta_3$ se ha involucrado en un conjunto de procesos patológicos y condiciones patológicas, incluyendo metástasis y crecimiento tumoral, angiogénesis patológica, y restenosis. Por ejemplo, varios estudios han implicado claramente la $\alpha_v\beta_3$ en la cascada metastásica (Cheresh, D.A., Cancer Met. Rev. 10:3-10 (1991); Nip, J. et al., J. Clin. Invest. 95: 2096-2103 (1995); y Yun, Z., et al., Cancer Res. 56:3101-3111 (1996)). Las lesiones
40 verticalmente invasivas en melanomas también se asocian habitualmente con niveles elevados de $\alpha_v\beta_3$, mientras que lesiones horizontalmente en crecimiento no invasivas tienen poca, si la tienen, $\alpha_v\beta_3$ (Albeda, S.M., et al., Cancer Res. 50:6757-6764 (1990)). Además, Brooks et al. (in Cell 79:1157-1164 (1994)) han demostrado que la administración sistémica de antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ altera la aparición de la angiogénesis en la membrana corioalantoica de embrión de pollo ("CAM"), conduciendo a la rápida regresión de tumores humanos
45 histológicamente distintos transplantados sobre la CAM. Estos resultados indican que los antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ pueden proporcionar una estrategia terapéutica para el tratamiento de la neoplasia (crecimiento de tumor sólido).

[0005] La $\alpha_v\beta_3$ también se ha involucrado en la angiogénesis, que es el desarrollo de nuevos vasos a partir de vasos preexistentes, un proceso que juega un papel significativo en una variedad de sucesos biológicos normales y
50 patológicos. Se ha demostrado que la $\alpha_v\beta_3$ se regula hacia arriba en vasos sanguíneos activamente proliferantes que experimentan angiogénesis durante la curación de heridas, así como en el crecimiento de tumores sólidos. Además, se ha observado que los antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ inhiben significativamente la angiogénesis inducida por citoquinas y fragmentos de tumores sólidos (Brooks, P.C., et al., Science 264:569-571 (1994); Enestein, J. y Kramer, R.H., J. Invest. Dermatol. 103:381-386 (1994); Gladson, C.L., J. Neuropathol. Exp. Neurol 55:1143-1149 (1996); Okada, Y., et al., Amer. J. Pathol. 149:37-44 (1996); y Brooks, P.C., et al., J. Clin. Invest. 96:1815-1822 (1995)). Dichos
55 antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ serían útiles para el tratamiento de condiciones que están asociadas con angiogénesis patológica, tales como artritis reumatoide, retinopatía diabética, degeneración macular y psoriasis (Nicosia, R.F. y Madri, J.A., Amer. J. Pathol. 128:78-90 (1987); Boudreau, N. y Rabinovitch, M., Lab. Invest. 64:187-99 (1991); y Brooks, P.C., Cancer Met. Rev. 15:187-194 (1996)).

60 **[0006]** También existen evidencias de que $\alpha_v\beta_3$ juega un papel en la hiperplasia neointimal después de la angioplastia y restenosis. Por ejemplo, se ha observado que los antagonistas de péptidos y anticuerpos monoclonales dirigidos a $\alpha_v\beta_3$ y el receptor de plaquetas $\alpha_{IIb}\beta_3$ inhiben la hiperplasia intima in vivo (Choi, E.T., et al., J. Vasc. Surg. 19:125-134 (1994); y Topol, E.J., et al., Lancet 343:881-886 (1994)), y pruebas clínicas recientes con
65 un anticuerpo monoclonal dirigido a $\alpha_{IIb}\beta_3$ y $\alpha_v\beta_3$ han dado lugar a una reducción significativa en la restenosis, proporcionando evidencia clínica de la utilidad terapéutica de antagonistas β_3 (Topol, E.J., et al., Lancet 343:881-

886 (1994)).

[0007] También se ha descrito que $\alpha_v\beta_3$ es la principal integrina en los osteoclastos responsable para la unión a huesos. Los osteoclastos causan la resorción ósea. Cuando la actividad de resorción ósea supera la actividad formadora de huesos, el resultado es la osteoporosis, una condición que conduce a un mayor número de fracturas óseas, incapacidad y mayor mortalidad. Se ha demostrado que los antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ son potentes antagonistas de actividad osteoclástica tanto in vitro (Sato, M., et al., J. Cell Biol. 111: 1713-1723 (1990)) como in vivo (Fisher, J.E., et al., Endocrinology 132:1411-1413 (1993)).

[0008] Por ultimo, White (en Current Biology 3(9):596-599 (1993)) ha descrito que los adenovirus utilizan $\alpha_v\beta_3$ para entrar en las células huésped. La integrina $\alpha_v\beta_3$ parece ser necesaria para la endocitosis de la partícula viral y puede ser necesaria para la penetración del genoma viral en el citoplasma de la célula huésped. De este modo, los compuestos que inhiben $\alpha_v\beta_3$ pueden ser útiles como agentes antivirales.

[0009] La integrina $\alpha_v\beta_5$ se ha involucrado también en procesos patológicos. Friedlander et al. han demostrado que un anticuerpo monoclonal para $\alpha_v\beta_5$ puede inhibir la angiogénesis inducida por VEGF en la córnea de conejo y membrana corioalantoica de embrión de pollo, indicando que la integrina $\alpha_v\beta_5$ juega un papel en la mediación del crecimiento de la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento (Friedlander, M.C., et al., Science 270:1500-1502 (1995)). Los compuestos que actúan como antagonistas de $\alpha_v\beta_5$ se podrían utilizar para inhibir la angiogénesis patológica en tejidos del cuerpo, incluyendo tejido ocular que experimenta neovascularización, tejido inflamado, tumores sólidos, metástasis o tejidos que experimentan restenosis.

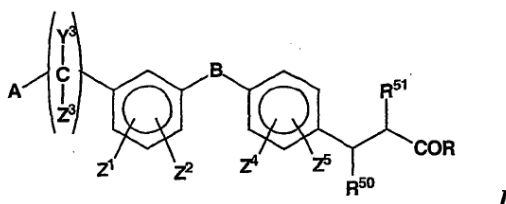
[0010] El descubrimiento de la implicación de $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ en dichos procesos y condiciones patológicas ha llevado a un interés en estas integrinas como potenciales dianas terapéuticas, tal como se sugiere en los párrafos anteriores. Se han desarrollado un conjunto de antagonistas específicos de $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ que pueden bloquear la actividad de estas integrinas. Un grupo principal de dichos antagonistas incluye compuestos miméticos no peptídicos y de tipo orgánico. Por ejemplo, se ha desarrollado un conjunto de miméticos no peptídicos orgánicos que parecen inhibir la adhesión de células tumorales a un conjunto de ligandos $\alpha_v\beta_3$, incluyendo la vitronectina, fibronectina, y fibrinógeno (Greenspoon, N., et al., Biochemistry 32:1001-1008 (1993); Ku, T.W., et al., J. Amer. Chem. Soc. 115:8861-8862 (1993); Hershkoviz, R., et al., Clin. Exp. Immunol. 95:270-276 (1994); y Hardan, L., et al., Int. J. Cancer 55:1023-1028 (1993)).

[0011] En diversas publicaciones recientes se han descrito compuestos orgánicos adicionales desarrollados específicamente como antagonistas de integrinas $\alpha_v\beta_3$ o $\alpha_v\beta_5$ o como compuestos útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por α_v .

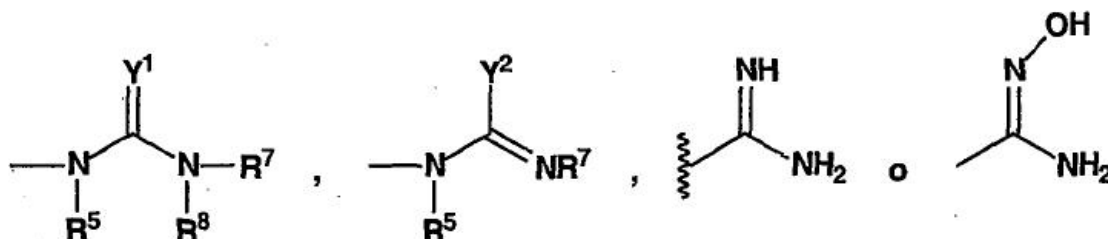
[0012] Por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 5,741,796, concedida el 21 de abril de 1998, describe compuestos de piridilo y naftidrido para inhibir la resorción ósea mediada por osteoclastos.

[0013] La solicitud PCT publicada WO 97/45137, publicada el 9 de octubre de 1997, describe derivados de sulfotirosina no peptídicos, así como ciclopeptidos, proteínas de fusión y anticuerpos monoclonales, que son útiles como antagonistas de la angiogénesis mediada por la integrina $\alpha_v\beta_3$.

[0014] La solicitud PCT publicada WO 97/36859, publicada el 9 de octubre de 1997, describe derivados del ácido fenilpropanoico para-sustituídos de la fórmula general:



donde A es:



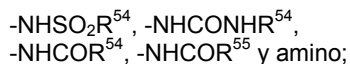
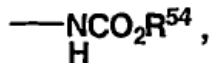
B es $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CONR}^{52}-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, o $-\text{OCH}_2-$;

Y^1 se selecciona del grupo que consiste en N- R^2 , O y S;

Y^3 y Z^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, cicloalquilo y aralquilo, o Y^3 y Z^3 tomados juntos con C forman un carbonilo;

R^{50} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, derivado de carboxilo y $-\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{R}^{53}$, donde R^{53} es H o alquilo inferior; y

R^{51} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, derivados de carboxilo,

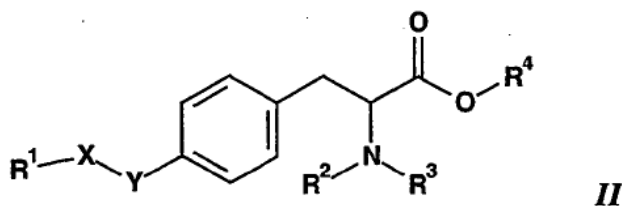


donde R^{54} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno y arilo sustituido por uno o más alquilo o halógeno; y donde R^{55} se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo N-sustituido.

[0015] La publicación también describe la utilización de los compuestos como antagonistas de la integrina $\alpha_v\beta_3$.

[0016] La solicitud PCT publicada WO 97/06791, publicada en febrero de 1997, describe métodos para la inhibición de la angiogénesis en tejido utilizando antagonistas de $\alpha_v\beta_5$ de vitronectina.

[0017] Más recientemente, la solicitud PCT publicada WO 97/23451, publicada el 3 de Julio de 1997, describe derivados de tirosina de la fórmula general:



donde

X es alquileo C_{1-6} o 1,4-piperidilo;

Y está ausente, O, CONH o $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R^1 es H, CN, N_3 , NH_2 , $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})$, o $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}$, donde los grupos amina primaria también se pueden proporcionar con grupos protectores de amina convencionales;

R^2 y R^3 son independientemente H, A, $\text{A}-\text{SO}_2-$, $\text{Ar}-\text{SO}_2-$, alcanfor-10- SO_2- , COOA o un grupo protector de amina convencional;

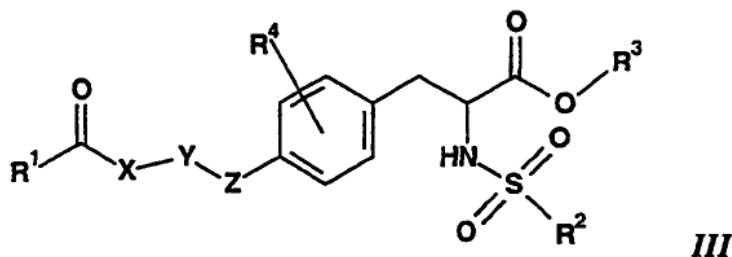
A y R^4 son independientemente H, alquilo C_{1-10} , o bencilo; y

Ar es fenilo o bencilo, cada una de los cuales está no sustituido o monosustituido por CH_3 ;

y sus sales fisiológicamente aceptables.

[0018] Los compuestos descritos se describen como antagonistas de integrina α_v (especialmente antagonistas de $\alpha_v\beta_3$) útiles en el tratamiento de tumores, osteoporosis y trastornos osteolíticos y para suprimir la angiogénesis.

[0019] La solicitud PCT publicada WO 98/00395, publicada el 8 de enero de 1998, describe nuevos derivados de tirosina y fenilalanina como antagonistas de integrina α_v y GPIIb/IIIa que tiene la siguiente fórmula general:



donde

X puede ser, entre otros grupos, alquilo, arilo o cicloalquilo;

Y y Z pueden ser alquilo, O, S, NH, C(=O), CONH, NHCO, C(=S), SO₂NH, NHSO₂, CA=CA' o -C≡C-;

5 R¹ puede ser H₂N-C(=NH) o H₂N-(C=NH)-NH;

R² es A, arilo o aralquilo;

R³ es hidrógeno o A;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, OA, NHA, NAA', -NH-Acilo, -O-Acilo, CN, NO₂, SA, SOA, SO₂A, SO₂Ar o SO₃H; y

A y A' pueden ser hidrógeno, alquilo o cicloalquilo.

10 **[0020]** La publicación describe la utilización de los compuestos en preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de la trombosis, infarto, enfermedades coronarias, tumores, arteriosclerosis, infección e inflamación.

15 **[0021]** WO 02/18377 describe una clase de compuestos que contienen un sistema anular bicíclico que se dice que son útiles para inhibir o antagonizar selectivamente la integrina $\alpha_v\beta_3$ y/o $\alpha_v\beta_5$.

20 **[0022]** WO 98/18461 describe algunos compuestos que se dice que con útiles como antagonistas de receptores de vitronectina, más específicamente antagonistas de $\alpha_v\beta_3$, antagonistas de $\alpha_v\beta_5$ o antagonistas duales $\alpha_v\beta_3/\alpha_v\beta_5$. Se dice que los compuestos son útiles para inhibir la resorción ósea, tratar y prevenir la osteoporosis, e inhibir la restenosis, retinopatía diabética, degeneración macular, angiogénesis, aterosclerosis, inflamación y crecimiento tumoral.

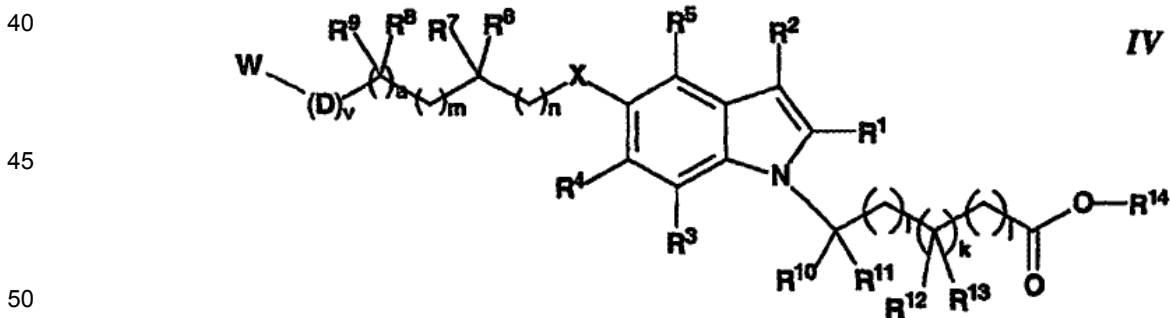
Descripción resumida de la invención

25 **[0023]** La presente invención se refiere a indoles sustituidos que tienen la fórmula IV (a continuación). También se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula IV. Los compuestos nuevos de la presente invención muestran inhibición de la unión del receptor de las integrinas $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$. Los compuestos de fórmula IV se pueden utilizar para tratar condiciones patológicas mediadas por la integrina $\alpha_v\beta_3$ y la integrina $\alpha_v\beta_5$, tales como crecimiento tumoral, metastasis, osteoporosis, restenosis, inflamación, degeneración macular, retinopatía diabética, anemia de células falciformes, trastornos del SNC y artritis reumatoide.

30 **[0024]** Se proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula IV y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

35 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

[0025] La presente invención se refiere a compuestos de fórmula IV:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; donde

55 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialquilo, arilo o aralquilo;

60 o R⁶ y R⁷ están combinados para formar -(CH₂)_p-, donde p es 2-8, mientras que R⁸ y R⁹ se definen como antes; o R⁸ y R⁹ están combinados para formar -(CH₂)_q-, donde q es 2-8, mientras que R⁶ y R⁷ se definen como antes; o R⁶ y R⁸ están combinados para formar -(CH₂)_r-, mientras que r es cero (un enlace), 1 ó 2, mientras que R⁷ y R⁹ se definen como antes;

X representa oxígeno, azufre, -CH₂-, -NH-, -(C=O)NH- o -NH(C=O)-;

n es de 0 a 4;

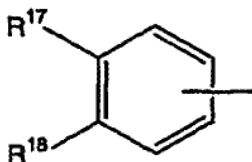
m es de 0 a 4;

65 a es 0 ó 1;

D representa oxígeno;

v es 0 ó 1;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representan independientemente: hidrógeno; hidroxilo; alquilo; alcoxi; cicloalquilo; arilo, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, arilo, alcoxi, haloalquilo, arilalquilo, arilalcoxi, ariloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfino, alcoxiarilalquilo, monoalquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcanóilo; monoalquilamino; dialquilamino; aminoalquilo; monoalquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo; alcanóilo; heteroarilo que tiene 5-14 miembros en el anillo, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, arilo, alcoxi, haloalquilo, arilalquilo, arilalcoxi, ariloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfino, alcoxiarilalquilo, monoalquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcanóilo; o



donde R¹⁷ y R¹⁸ juntos forman -CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-, -O-CH₂-O- o -O-CH₂CH₂-O-; o

R¹⁰ y R¹² están combinados para formar -(CH₂)_s-, donde s es 0 (un enlace) o 1 a 4, mientras que R¹¹ y R¹³ son tal como se definen anteriormente; o R¹⁰ y R¹² están combinados para formar un doble enlace cuando i es 0 y k es 1, mientras que R¹¹ y R¹³ son tal como se definen anteriormente; o R¹⁰ y R¹¹ están combinados para formar -(CH₂)_t-, donde t es 2 a 8, mientras que R¹² y R¹³ son tal como se definen anteriormente, o R¹² y R¹³ están combinados para formar -(CH₂)_u-, donde u es 2 a 8, mientras que R¹⁰ y R¹¹ son tal como se definen anteriormente;

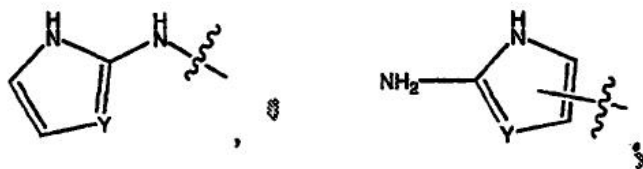
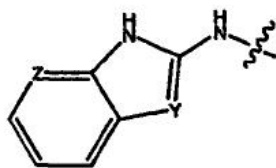
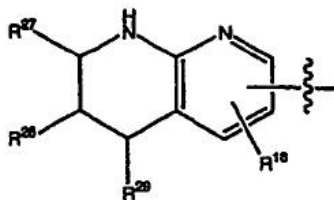
i es de 0 a 4;

j es de 0 a 4;

k es 0 ó 1;

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, dialquilaminoalquilo, 1-morfolinoalquilo, 1-piperidinoalquilo, piridinilalquilo, alcoxi (alcoxi) alcoxialquilo, o (alcoxicarbonil)oxietilo;

W es:



donde:

Y es -N- o -CH-;

Z es -N- o -CH-;

R¹⁶ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o halógeno; y

R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o arilo.

[0026] Cuando W está unido a través de un anillo de piridina, el punto preferido de unión es orto o meta con respecto al nitrógeno de piridina, y más preferiblemente orto con respecto al nitrógeno de piridina.

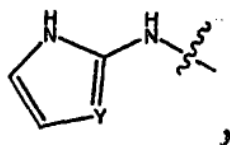
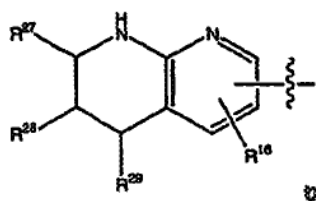
[0027] Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos de Fórmula IV, donde R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁₋₆), aril (C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)arilo(C₆₋₁₀), ar(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₆), heteroarilo de 5-14 miembros, o heteroarilalquilo(C₁₋₆) de 5-14 miembros; o preferiblemente R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo, bencilo o feniletilo.

[0028] También se prefieren compuestos de fórmula IV, donde R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo (C₆₋₁₀), o ar(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₆), preferiblemente, R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno o alquilo(C₁₋₄).

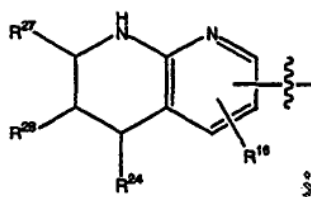
[0029] Los compuestos preferidos son aquellos de fórmula IV, donde R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄).

[0030] Los compuestos preferidos son aquellos de fórmula IV, donde X es oxígeno, -CH₂-, -(C=O)NH- o -HN(C=O)-, más preferiblemente, X es oxígeno, -CH₂- o -(C=O)NH-.

[0031] También se prefieren compuestos de fórmula IV, donde W es



más preferiblemente



donde Y, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁹, R²⁰, R²⁷-R³¹ son tal como se definen anteriormente.

[0032] Más preferiblemente,

Y es -N- o -CH-;

R¹⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁₋₈), haloalquilo(C₁₋₈) o halógeno; y

R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈), arilo(C₆₋₁₀).

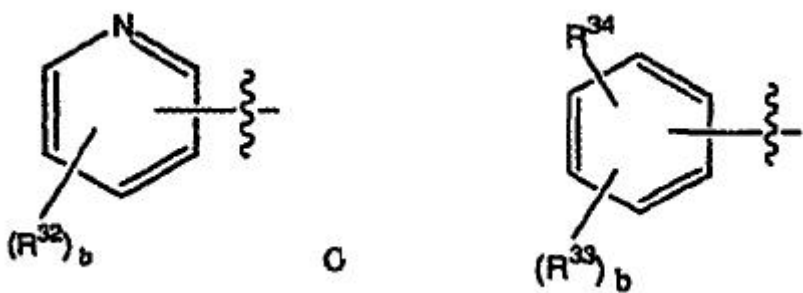
[0033] Además, los compuestos preferidos son aquellos de fórmula IV, donde R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), arilo(C₆₋₁₀), ar(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₆), aminoalquilo(C₁₋₆), monoalquil(C₁₋₄)aminoalquilo(C₁₋₆), dialquil(C₁₋₄)aminoalquilo(C₁₋₆), carboxialquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), monoalquil(C₁₋₄)amino o dialquil(C₁₋₄)amino.

[0034] También se prefieren aquellos compuestos de fórmula IV, donde R¹⁰ y R¹² están combinados para formar -(CH₂)_s donde s es cero o 1 a 4, y R¹¹ y R¹³ son cada uno hidrógeno.

[0035] Los compuestos preferidos son aquellos de fórmula IV, donde R¹⁰ y R¹¹ están combinados para formar -(CH₂)_t, donde t es 2 a 5 y R¹² y R¹³ son cada uno hidrógeno.

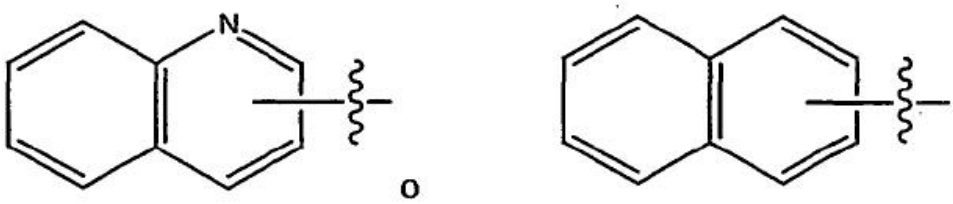
[0036] Los compuestos preferidos son también aquellos donde R¹² y R¹³ son independientemente:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



donde:
 b es de 0 a 4;
 R^{32} es halógeno, alquilo (C₁₋₈), halo alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈) alquilo (C₁₋₈) o haloalcoxi(C₁₋₈);
 R^{33} es halógeno;
 R^{34} es alquilo (C₁₋₈), hidroxilo o alcoxi(C₁₋₈); o
 dos de R^{32} , o dos de R^{33} , o uno de R^{33} y R^{34} , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden formar juntos un anillo, donde el anillo formado es un anillo alifático, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, arilo, alcoxi, haloalquilo, arilalquilo, arilalcoxi, ariloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alcoxiarilalquilo, monoalquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcanoílo; monoalquilamino; dialquilamino; aminoalquilo; monoalquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo; alcanoílo.

[0037] Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aquellos compuestos donde R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre:



[0038] Compuestos preferidos adicionales de fórmula IV, son aquellos donde R^{10} y R^{12} están combinados para formar un doble enlace donde i es 0 y k es 1, y R^{11} y R^{13} son cada uno hidrógeno.

[0039] Los compuestos preferidos de la invención también son aquellos donde R^{10} es un arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0040] Adicionalmente, los compuestos preferidos de la invención pueden contener un grupo ácido alquénil carboxílico.

[0041] Además, los compuestos preferidos son aquellos de fórmula IV, donde i y j son 0.

[0042] Los compuestos preferidos son aquellos de fórmula IV, donde k es 1.

[0043] Además, los compuestos preferidos son aquellos de fórmula IV, donde R^{14} es hidrógeno.

[0044] Los compuestos preferidos son aquellos de fórmula IV, donde i y j son cada uno cero; k es uno; R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno; y R^{13} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o ar C₆₋₁₀alquilo(C₁₋₄).

[0045] Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos de fórmula IV donde:

R^1 es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), más preferiblemente, hidrógeno o metilo;
 R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), más preferiblemente hidrógeno;
 R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son preferiblemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄), más preferiblemente hidrógeno;
 X es oxígeno o -CH₂-;
 n es 0 ó 1;
 m es 0 ó 1;
 R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) o ar(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₆); o

una de las combinaciones R^{10} o R^{11} , R^{12} o R^{13} , R^{10} y R^{12} están combinadas para formar $-(CH_2)_s-$, donde s es 1 ó 2 mientras que el resto de R^{10} - R^{13} se definen anteriormente;

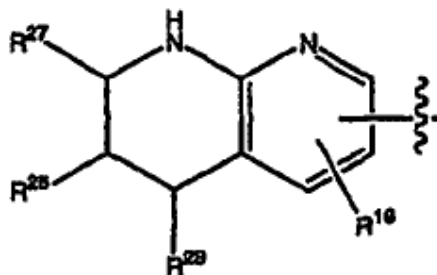
i es 0 ó 1;

j es 0 ó 1;

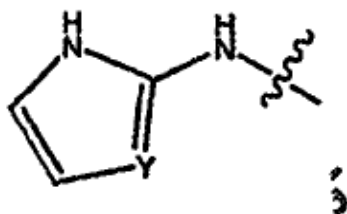
k es 0 ó 1;

R^{14} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo;

W es:



o



donde:

Y es -N- o -CH-;

R^{16} es hidrógeno, alquilo (C_{1-8}), haloalquilo (C_{1-8}) o halógeno; y

R^{27} , R^{28} y R^{29} son hidrógeno, halógeno, alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8}), arilo (C_{6-10}).

[0046] Adicionalmente, los compuestos preferidos de fórmula IV son aquellos donde:

X es $-(C=O)NH$;

n, m, a y v son cada uno 0; y

R^6 , R^7 , R^{12} y R^{13} son hidrógeno.

[0047] Además los compuestos preferidos de fórmula IV son aquellos donde:

X es oxígeno;

n y m son cada uno 0;

a y v son cada uno 1;

D es oxígeno;

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno.

[0048] Los compuestos preferidos de fórmula IV también son aquellos donde:

X es oxígeno;

n, m y v son cada uno 0;

a es 1; y

R^6 , R^7 , R^{12} y R^{13} son hidrógeno.

[0049] Además los compuestos preferidos de fórmula IV también son aquellos donde:

X es $-CH_2-$;

n, m y v son cada uno 0;

a es 1; y

R^6 , R^7 , R^{12} y R^{13} son hidrógeno.

[0050] Ejemplos de compuestos útiles de la presente invención incluyen:

ácido 3-[5-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-acetilamino)-indol-1-il]-hexanoico;

ácido 3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-hexanoico;

ácido 3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;

ácido 3-fenil-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;

ácido 3-fenil-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;

- ácido 3-(3-benciloxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-p-tolil-propiónico;
 ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-m-tolil-propiónico;
 ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-o-tolil-propiónico;
 5 ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-(3,5-dicloro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-(3,5-difluoro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-(3-ciano-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 10 ácido 3-(4-ciano-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-(2-metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-(3-metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-(4-metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-quinolin-3-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 15 ácido 3-naftalen-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-naftalen-1-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-(4-fluoro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico;
 20 ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico;
 ácido 3-piridin-3-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-piridin-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-piridin-4-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-acrilico;
 ácido 3-{2,3-dihidro-benzofuran-5-il}-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 25 ácido 3-benzo[1,3]daoxol-5-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-{5-[2-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)-etil]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-{5-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il}-propiónico;
 30 ácido 3-{5-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il}-hexanoico;
 ácido 3-fenil-3-{5-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-propiónico;
 ácido 3-(5-etoxi-piridin-3-il)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-piridin-4-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 35 ácido 3-piridin-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-acrilico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos.

[0051] Los compuestos particularmente preferidos de la invención con:

- 40 ácido 3-(3-metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-quinolin-3-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-piridin-3-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 ácido 3-piridin-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos.

45 **[0052]** También debe entenderse que se considera que la presente invención incluye estereoisómeros, así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en compuestos seleccionados de la presente serie.

50 **[0053]** Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula IV, su definición en cada caso es independiente de su definición de cada uno de los otros casos. Además, son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables.

55 **[0054]** El término "alquilo" tal como se utiliza aquí por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales tanto de cadena lineal como ramificada de hasta 12 carbonos, preferiblemente 1 a 8 carbonos, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo.

60 **[0055]** El término "alquenilo" se utiliza aquí con el significado de un radical de cadena lineal o ramificada de 2-20 átomos de carbono, a menos que las longitudes de cadena se limiten a los mismos, incluyendo, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares. Preferiblemente, la cadena dealquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono de longitud, más preferiblemente, de 2 a 8 átomos de carbono de longitud, más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono de longitud.

65 **[0056]** El término "alcoxi" se utiliza aquí con el significado de un radical de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, a menos que las longitudes de cadena se limiten a los mismos, unido a un átomo de oxígeno, incluyendo, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, y similares. Preferiblemente, la cadena alcoxi

tiene de 1 a 10 átomos de carbono de longitud, más preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono de longitud.

[0057] El término "arilo" tal como se utiliza aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la parte del anillo, preferiblemente 6-10 carbonos en la parte del anillo, tales como fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

[0058] El término "ariloxi" tal como se utiliza aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la parte del anillo, preferiblemente 6-10 carbonos en la parte del anillo, unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fenoxi, naftoxi, y similares.

[0059] El término "heteroarilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos de anillo; 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un elemento cíclico; y que contienen átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre (donde ejemplos de grupos de heteroarilo: grupos tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4H-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo).

[0060] El término "aralquilo" o "arilalquilo" tal como se utiliza aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos alquilo C_{1-6} tal como se describir anteriormente que tienen un sustituyente arilo, tales como benzilo, feniletilo o 2-naftilmetilo.

[0061] El término "cicloalquilo" tal como se utiliza aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos cicloalquilo que contienen de 3 a 9 átomos de carbono. Ejemplos típicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y ciclonoililo.

[0062] El término "heterociclo" o "heterociclilo" tal como se utiliza aquí, excepto donde se indique, representa un sistema anular estable monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o un sistema anular estable heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros, cualquier anillo de los mismos puede estar saturado o insaturado, y consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado e incluyen cualquier grupo bicíclico en que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusiona a un anillo de benceno. Son especialmente útiles anillos que contienen un oxígeno o azufre, de uno a tres átomos de nitrógeno, o un oxígeno o azufre combinado con uno o dos átomos de nitrógeno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomos de carbono que da lugar a la creación de una estructura estable. Ejemplos de dichos grupos heterocíclicos incluyen piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[2,3-c]1,2,5-oxadiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, y oxadiazolilo. Morfolino es lo mismo que morfolinilo.

[0063] El término "halógeno" o "halo" tal como se utiliza aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo, siendo preferido el flúor.

[0064] El término "monoalquilamino" tal como se utiliza aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo amino que está sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0065] El término "dialquilamino" tal como se utiliza aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo amino que está sustituido con dos grupos alquilo, cada uno con 1 a 6 átomos de carbono.

[0066] El término "hidroxialquilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores sustituidos por uno o más grupos hidroxilo.

[0067] El término "carboxialquil" tal como se utiliza aquí, se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores sustituidos por uno o más grupos ácido carboxílico.

[0068] El término "haloalquil" tal como se utiliza aquí se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores sustituidos por uno o más de cloro, bromo, flúor o yodo, siendo flúor y cloro preferidos, tales como clorometilo, yodometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y 2-cloroetilo.

[0069] El término "haloalcoxi", tal como se utilize aquí, se refiere a cualquiera de los grupos haloalquilo anteriores

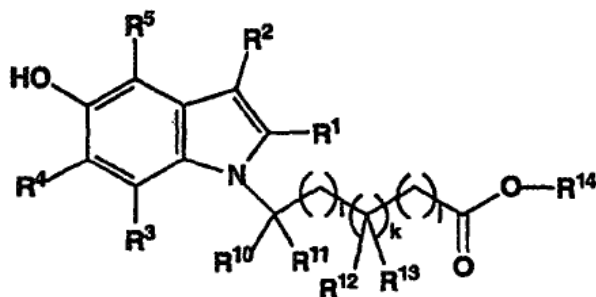
unidos a un átomo de oxígeno, tales como trifluorometoxi, triclorometoxi, y similares.

[0070] La presente invención también se refiere a un método para la preparación de compuestos de fórmula IV, que comprende:

5

reaccionar el compuesto de Fórmula V:

10

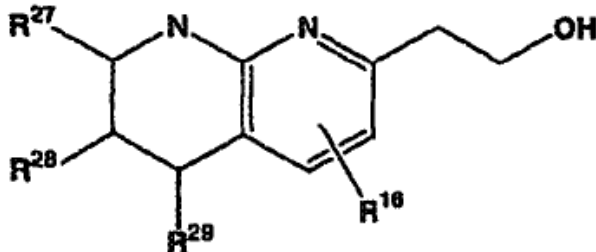


V

20

o una sal, hidrato o solvato de los mismos, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , i , j y k son tal como se han definido anteriormente, con el compuesto de Fórmula X:

25



X

30

35

o una sal, hidrato o solvato de los mismos, para formar el compuesto Fórmula IV.

40

[0071] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los procedimientos generales representados en los esquemas Ic, Ie, IIIa-e, IVa-d, V y VI (a continuación), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , n , m , i , j , X y W son tal como se definen anteriormente. Grupos R adicionales, no definidos anteriormente, pero utilizados a lo largo de los esquemas siguientes se definen tal como se indica a continuación:

45

- R^{11} , R^{18} , R^{24} y R^{25} son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo;
- R^{21} es trialquilsililo o alquilortoformiato; preferiblemente trimetilsililo o alquil(C₁₋₆)ortoformiato;
- R^{22} es alquilo, arilo, heteroarilo, o un sistema anular alifático;
- R^{23} es un grupo protector, tal como un trialquilsililo, tal como trimetilsililo, triisopropilsililo; bencilo o sulfonilo;
- R^{26} es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o un sistema anular alifático; y
- R^{27} , R^{28} y R^{29} son independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxiarilo o un sistema anular alifático.

50

[0072] Los esquemas Ic y Ie representan las etapas sintéticas para producir compuestos de la presente invención donde X es O, y W es

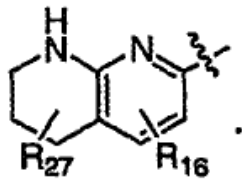
55

60

65

5

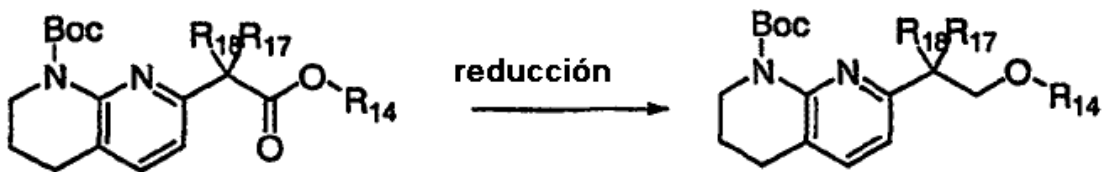
10



15

Esquema **Ic**

20



25

10

11

30

[0073] En el esquema **Ic**, el compuesto **10** (Miller, H.; Manley, P.J., Sol. Int. PCT 2000, 40 pág. WO 00/33838) se trata con un agente reductor, tal como borohidruro de litio, en un disolvente tal como tetrahidrofuranoo, para producir el compuesto **11**.

35

40

45

50

55

60

65

Esquema 1e

5

10

15

20

25

30

35

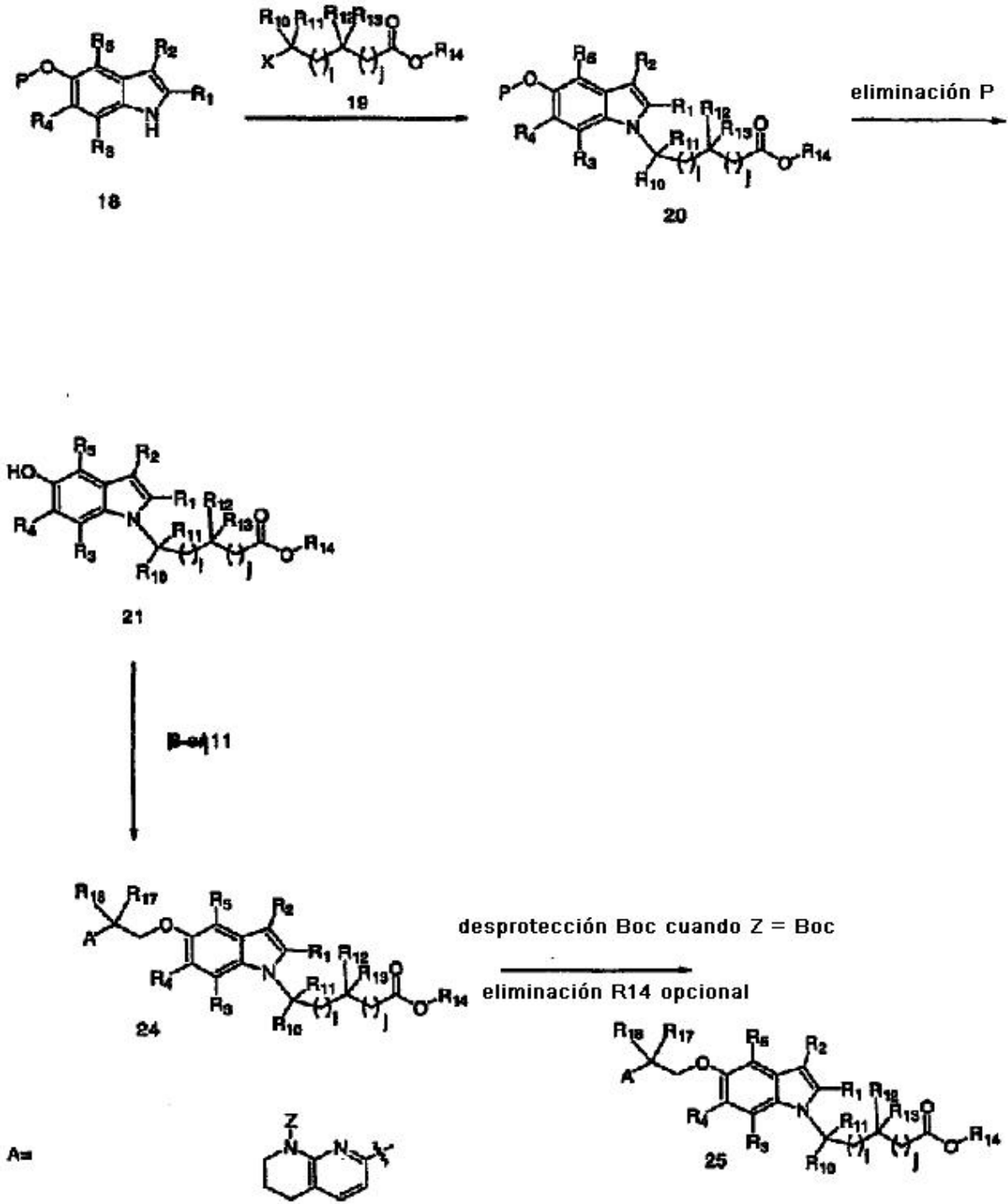
40

45

50

55

60

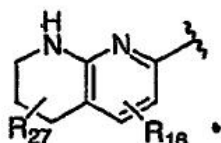


65

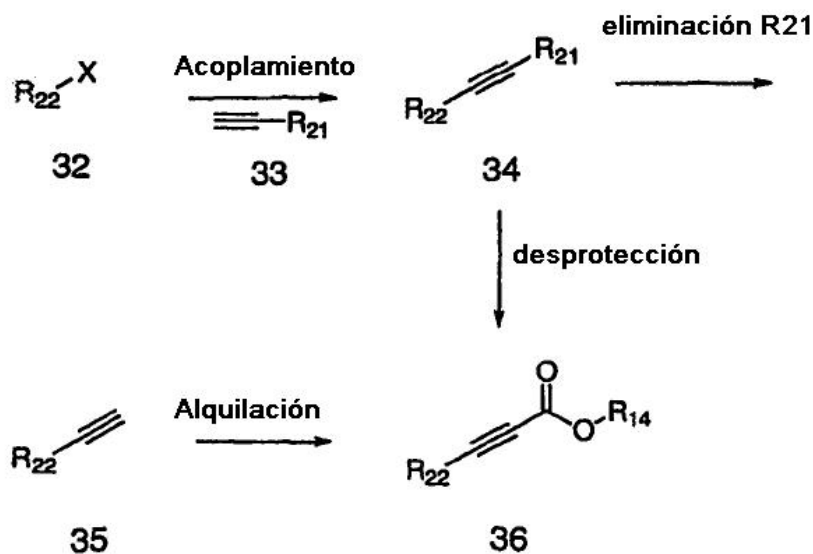
[0074] En el esquema 1e, el indol protegido 18 (P es un grupo protector), tal como 5-benciloxiindol, reacciona con una base, tal como hidruo de sodio, y éster haloalquilcarboxílico 19, en un disolvente adecuado, tal como N,N dimetilformamida (DMF), para genera el compuesto 20. El grupo protector se elimina mediante condiciones bien

conocidas en la técnica (Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., supra), para producir el compuesto **21**. Por ejemplo, la desprotección de bencil éter se consigue a través de la hidrogenación catalítica utilizando paladio sobre carbono como catalizador en un disolvente, tal como etanol o tetrahidrofuranoo. El compuesto **21** se acopla a compuestos **11** utilizando un procedimiento de acoplamiento de Mitsunobu (Mitsunobu, O., Synthesis, 1 (1981)) para producir el compuesto **24**. Las condiciones de acoplamiento preferidas incluyen la utilización de una triarilfosfina o triarilfosfina, tales como trifenilfosfina o tri-n-butilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofuranoo o cloruro de metileno, y un reactivo azodicarbonilo, tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina. El compuesto **24** se desprotege opcionalmente cuando Z=Boc con condiciones de desprotección estándar (Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., supra), seguido por una hidrólisis opcional utilizando condiciones estándar, tales como hidróxido de sodio en un disolvente, tal como metanol y agua para producir el compuesto **25**.

[0075] Los esquemas **IIIa**, **IIIb** y **IIIc** representan las etapas sintéticas para producir los compuestos de la presente invención donde X es O, y W es

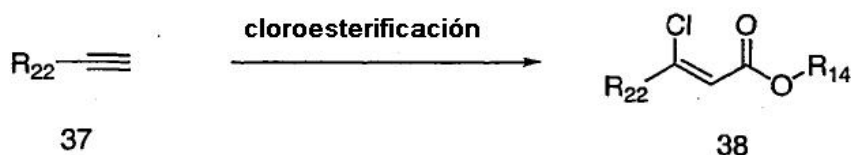


Esquema **IIIa**



[0076] En el esquema **IIIa**, se reaccionan haluros de arilo **32** con acetilenos protegidos **33**, tales como trimetilsililacetilenos o triariloxipropinos bajo condiciones de acoplamiento cruzado con reactivos adecuados, tales como paladio (II) y yoduro de cobre, en presencia de base, tal como trietilamina, para producir compuestos de arilacetileno protegidos **34** (Sonogashira, K., Tetrahedron Lett. 1975, 50, 4467-70). La eliminación del grupo trimetilsililo del compuesto **34** se consigue bajo varias condiciones, tales como fluoruro de tetrabutilamonio o base, para producir el compuesto **35** (Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley y Sons, Inc., New York (1991)). El tratamiento del compuesto **35** con un reactivo adecuado, tal como haloformiato de alquilo, en presencia de base, tal como LDA, o butilitio, produce el compuesto **36**. Alternativamente, el aril trietoxipropino **34** se puede tratar con un ácido adecuado, tal como ácido p-toluenosulfónico, para producir el compuesto **36**.

Esquema **IIIb**



[0077] En el esquema IIIb, se trata acetileno alifático 37 o acetileno aromático 37 (sintetizados utilizando la metodología descrita en el Esquema IIIa) con cloroformiato de alquilo en presencia de un catalizador, tal como carbonilclorobis-(trifenilfosfina)-rodio (I), en un disolvente, tal como tolueno, para producir el compuesto 38.

5

10

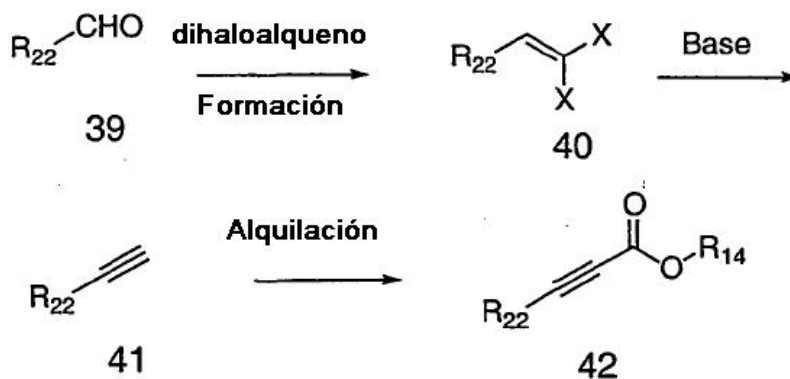
15

20

25

30

Esquema IIIc



[0078] En el esquema IIIc, el aldehído alifático o aromático 39 se trata con reactivos adecuados, tales como tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina, para producir el compuesto 40. El tratamiento del compuesto 40 con base adecuada, tal como n-butillitio, produce el compuesto 41'. La reacción del compuesto 41 con la base adecuada, tal como LDA, o n-butillitio (Corey, E. J.; Fuchs, P. L., Tetrahedron Lett. (1972), (36), 3769-72), seguido de haloformiato de alquilo, tal como cloroformiato de etilo, genera el compuesto 42.

35

40

45

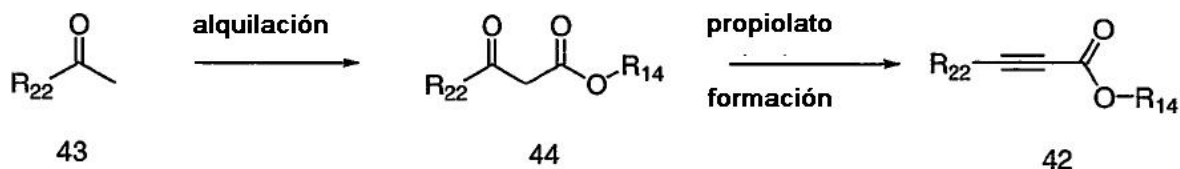
50

55

60

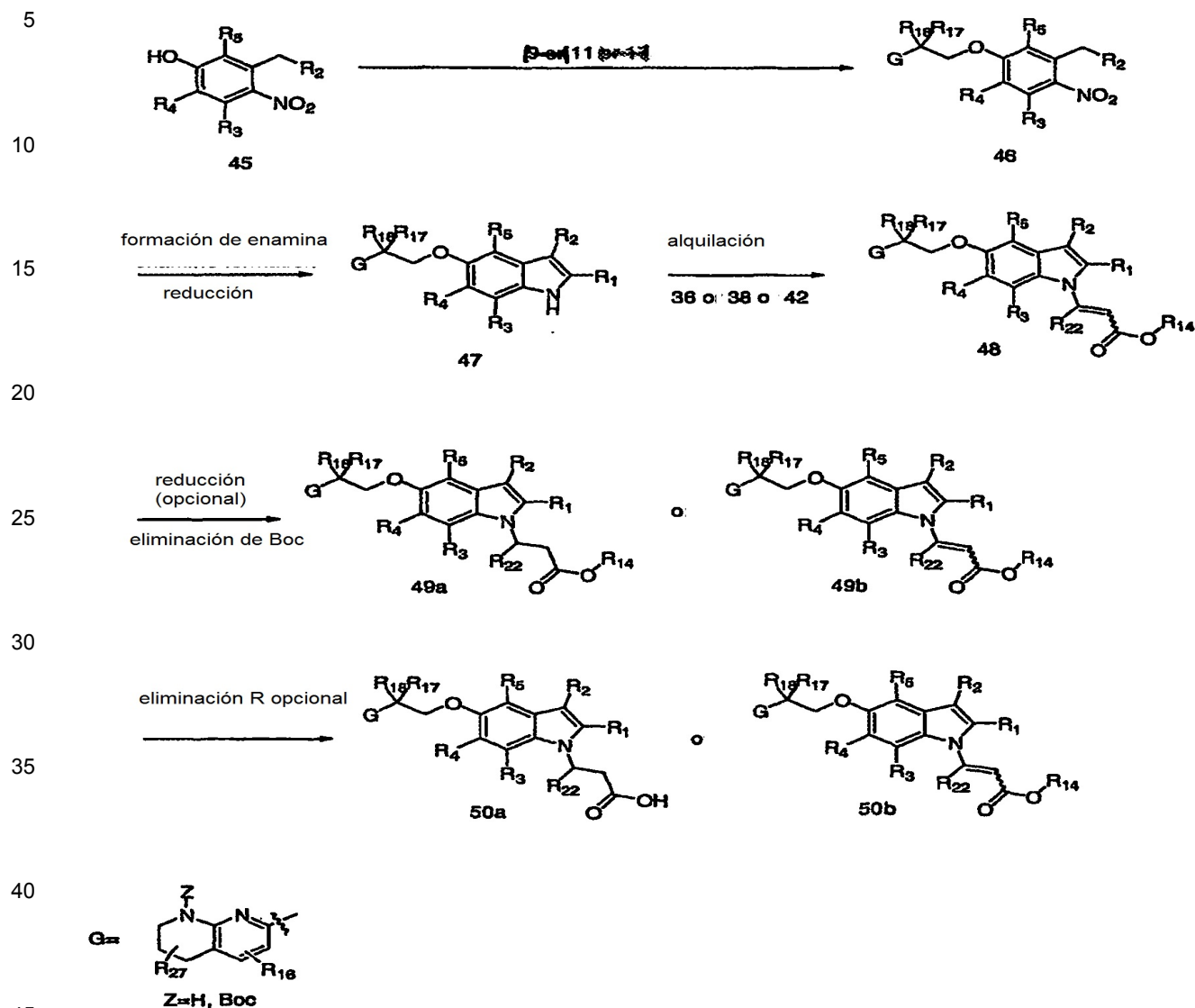
65

Esquema IIId



[0079] En el esquema IIIId, las cetonas aromáticas o alifáticas 43, se tratan con base, tal como hidruro de sodio, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, y dialquilcarbonato o cloroformiato de alquilo para producir el compuesto 44. El compuesto 44 se trata a continuación con óxido de trifenilfosfina y anhídrido de trifluorometanosulfonato en presencia de una base, tal como trietilamina para producir el compuesto 42 (Hendrickson, J., Synthesis, 1989, 217).

Esquema IIIe

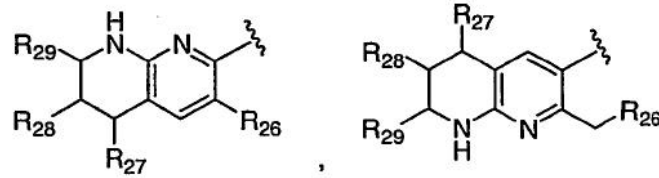


[0080] En el esquema IIIe, el compuesto 11 se acopla con un derivado de 3-metil-nitro-fenol 45 utilizando un procedimiento de acoplamiento de Mitsunobu (Mitsunobu, O., Synthesis, 1 (1981)) para producir los compuestos 46. Las condiciones de acoplamiento preferidas incluyen la utilización de una trialquilfosfina o triarilfosfina, tal como trifenilfosfina o tri-n-butilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofuranoo o cloruro de metileno, y un reactivo de azodicarbonilo, tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina. El compuesto 46 se puede tratar con pirrolidina y dimetoximetil dimetilamina para producir la enamina correspondiente, seguido de condiciones de reducción estándar, tales como hidrogenación en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, y un disolvente, tal como etanol, para producir el compuesto 47 (Batcho, A., Batcho, Andrew D.; Leimgruber, Willy., Org. Synth. 1985, 63, 214-25). El compuesto 47 reacciona a continuación con un propiolato sustituido apropiado 36 o 42, en presencia de una base, tal como fluoruro de cesio o fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente, tal como THF o DMF, para producir el compuesto 48. Alternativamente, el compuesto 47 se trata con éster de vinilhaluro sustituido 38 utilizando un catalizador, tal como carbonilclorobis-(trifenilfosfina)-rodio (I) en un disolvente, tal como tolueno para producir el compuesto 48.

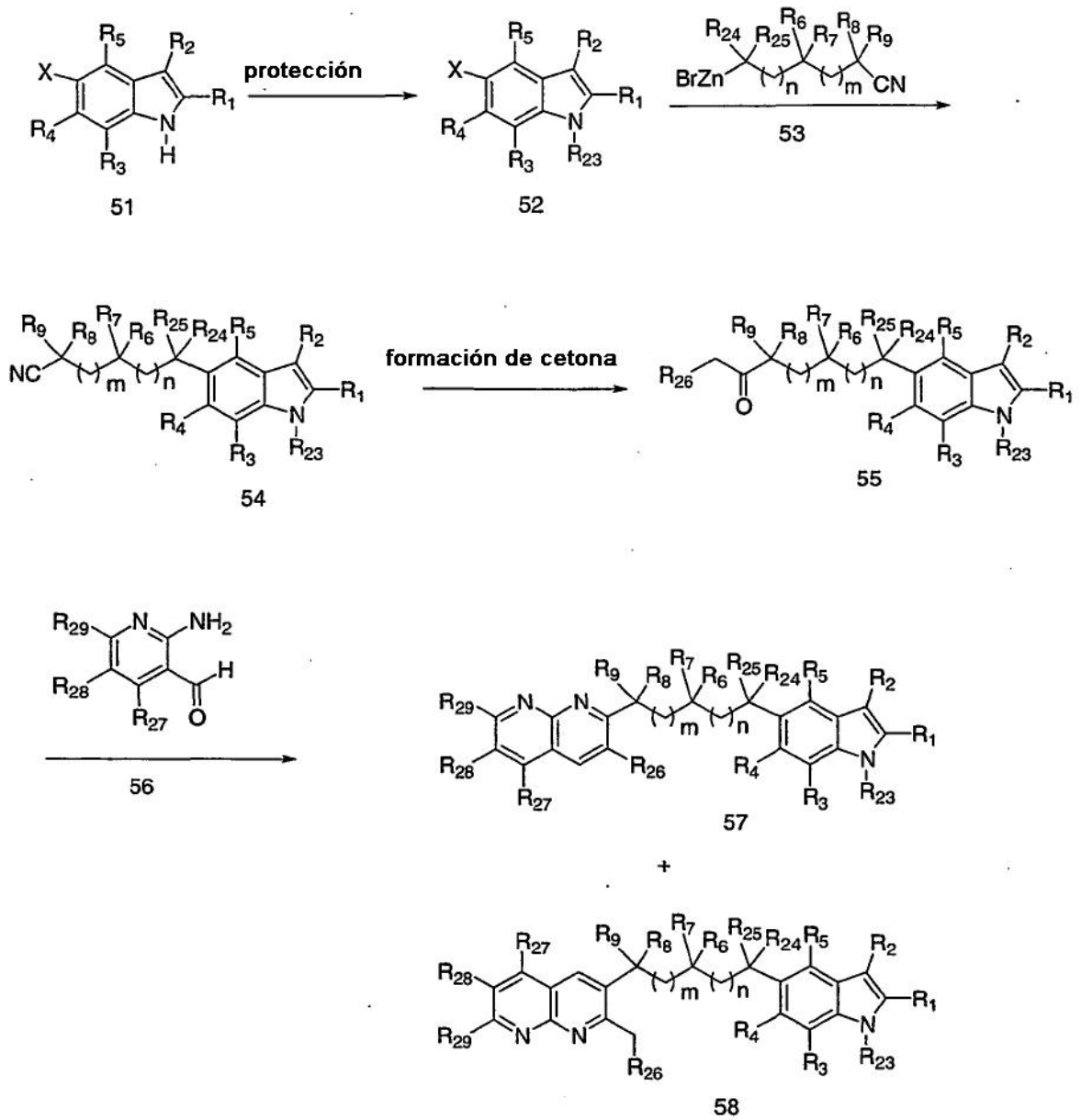
[0081] El compuesto 48 se reduce opcionalmente a continuación a través de un tratamiento, tal como hidrogenación, en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, seguido de la eliminación de Boc que se puede llevar a cabo mediante condiciones de desprotección, tales como el calentamiento del compuesto puro hasta 180°C para producir el compuesto 49a o 49b. El compuesto 49a o 49b se puede hidrolizar opcionalmente a continuación en presencia de una base, tal como hidróxido de potasio en un disolvente, tal como metanol y agua, para producir el compuesto 50a o 50b.

[0082] El esquema IVa, IVb, IVc y IVd representa las etapas sintéticas para producir compuestos de la presente invención donde X es C, y W es

5

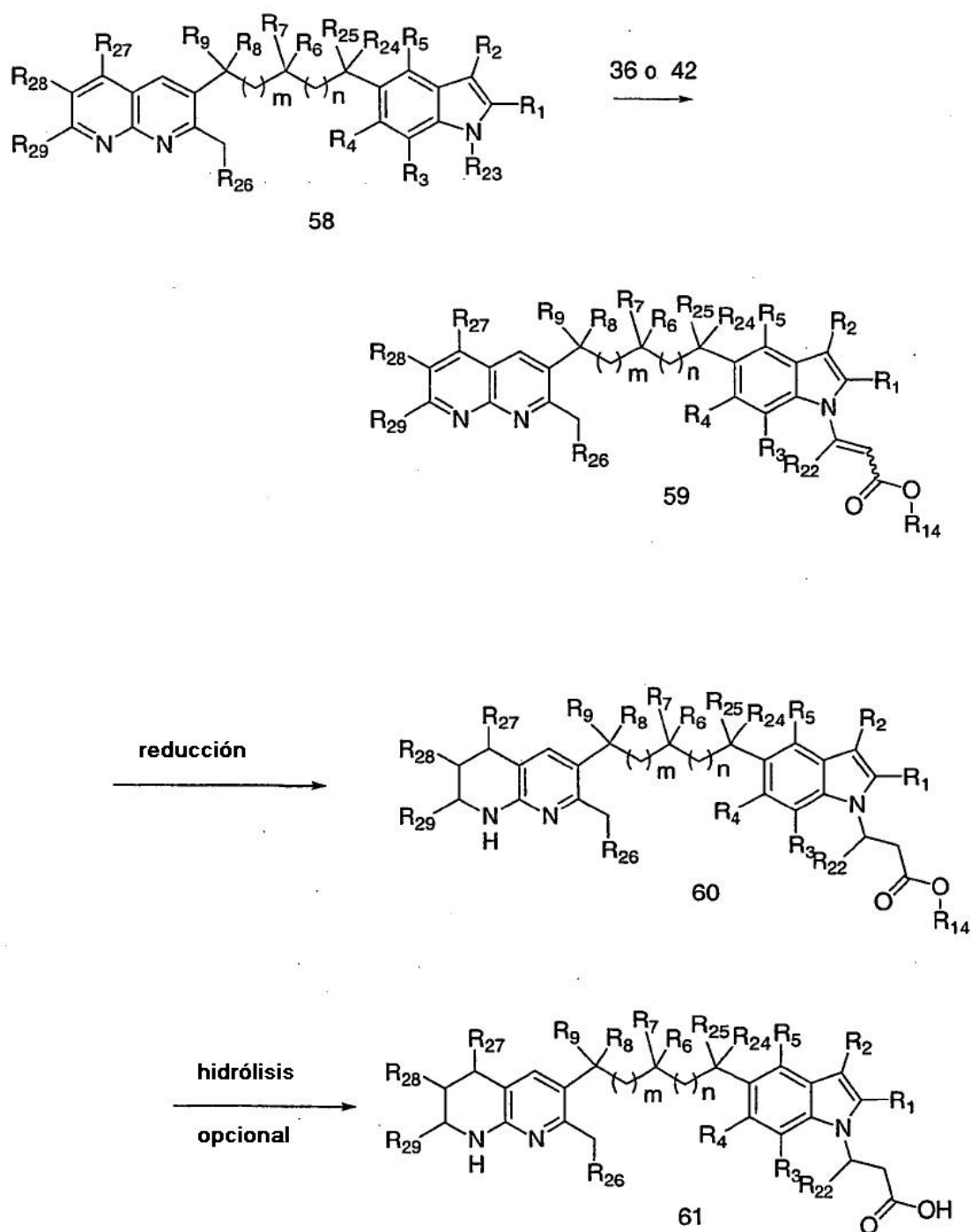


Esquema IVa



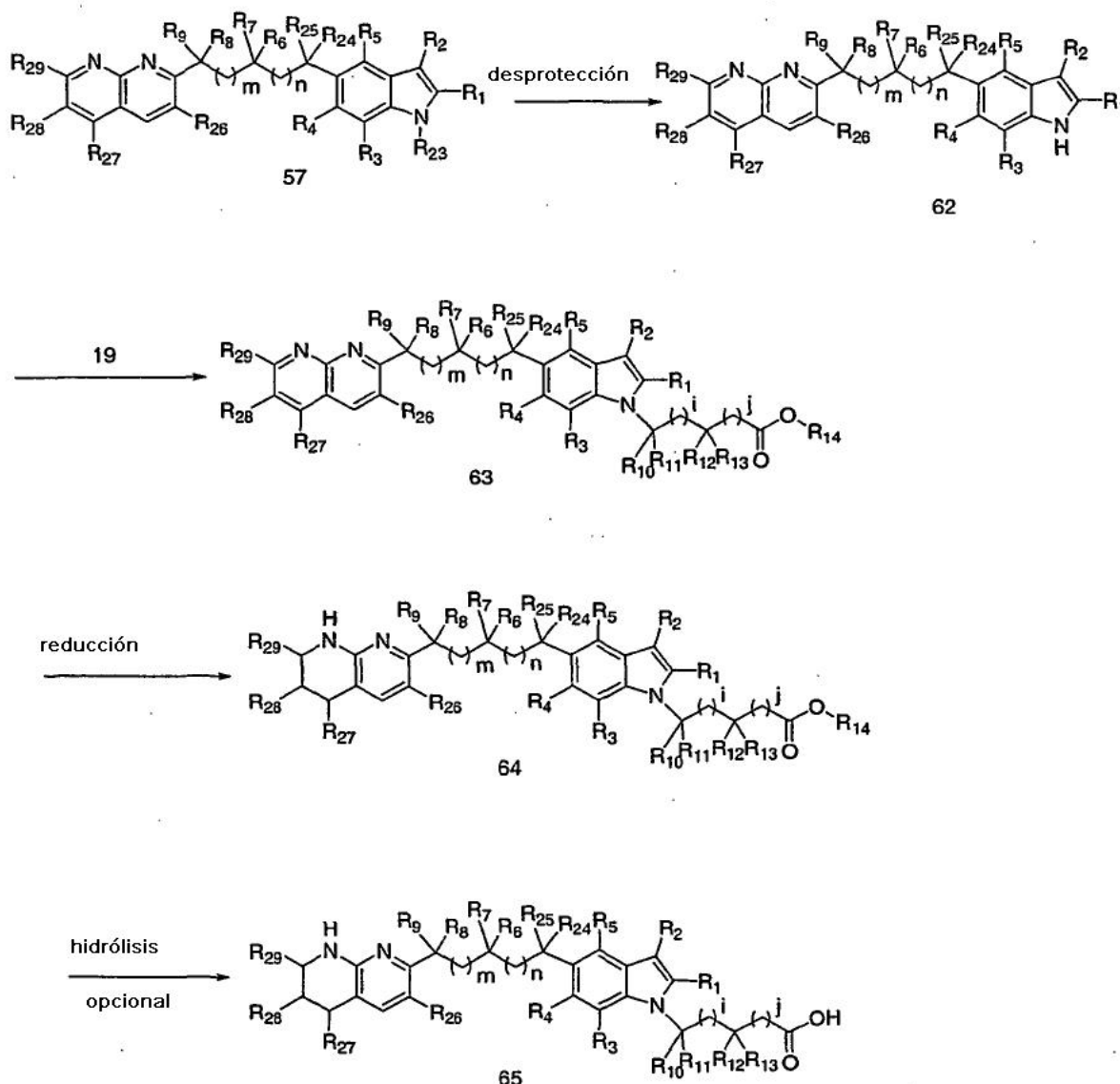
[0083] En el esquema IVa, se protegé el derivado de 5-haloindol **51** bajo condiciones de protección estándar con cloruro de triisopropilsililo, en presencia de una base, tal como hexametildisilazano de litio, para producir el compuesto **52** protegido. El compuesto **52** se acopla con haluro de cianoalquil zinc **53**, tal como bromuro de 3-cianopropil zinc, en presencia de un catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para producir el compuesto **54**. El compuesto **54** se trata bajo condiciones adecuadas, tales como haluros de alquil magnesio, seguido de la detención de la reacción con agua para producir el compuesto **55**. Finalmente, el compuesto **55** se condensa con 2-amino-piridin-3-carbaldehído sustituido **56**, en presencia de una base, tal como L-prolina, en un disolvente, tal como etanol, para producir una mezcla del compuesto **57** y **58**.

Esquema IVb



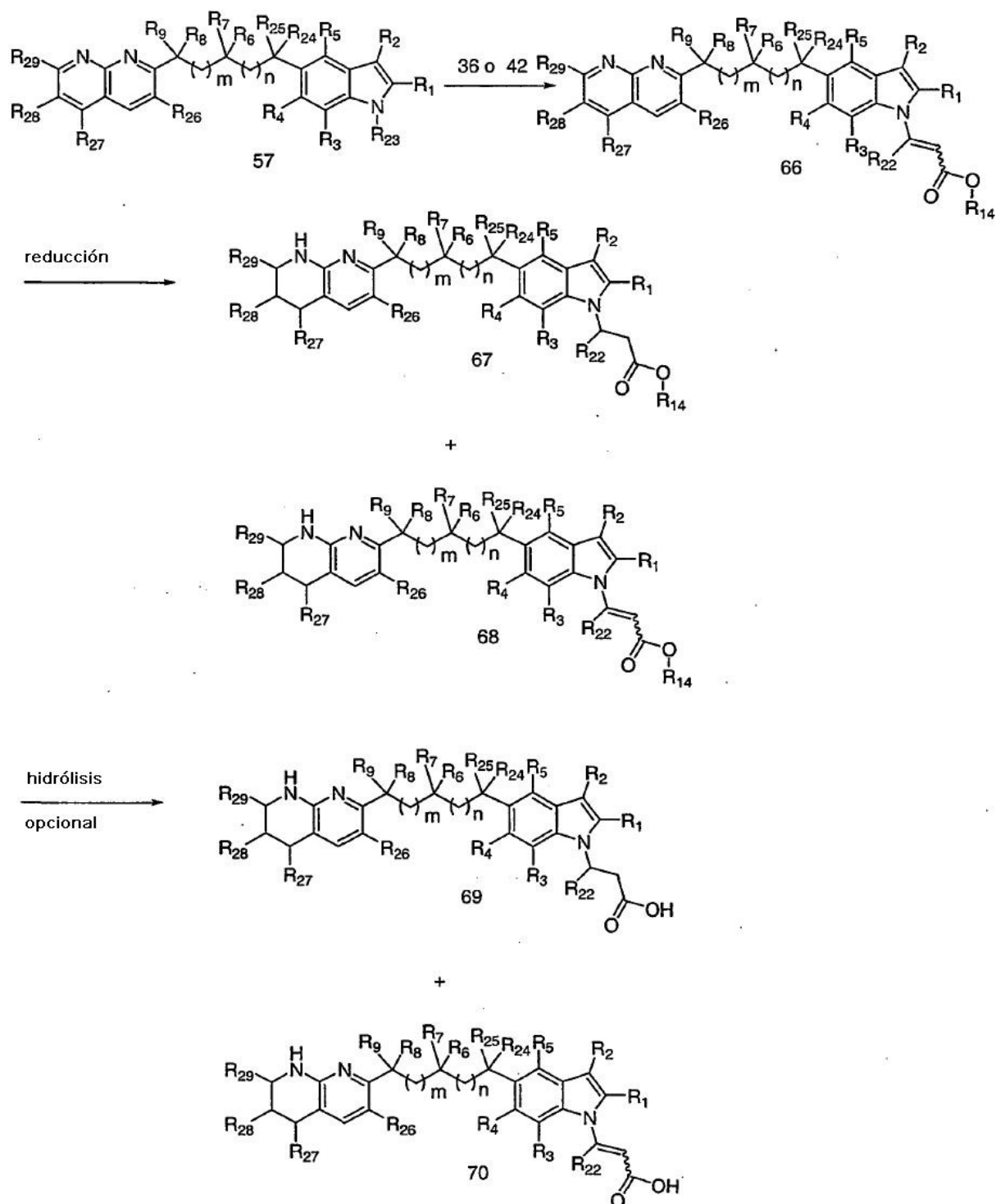
[0084] En el esquema IVb, el compuesto 58 se trata con éster de ácido propinoico sustituido **36** ó **42**, tal como éster etílico del ácido fenil propinoico, en presencia de una base, tal como fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro de cesio, en un disolvente, tal como tetrahidrofuranoo, para producir el compuesto **59** como una mezcla isomérica E/Z. El compuesto **59** se reduce bajo condiciones de reducción estándar, tales como hidrogenación, en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, con un disolvente, tal como metanol, para producir el compuesto **60**. La hidrólisis opcional del compuesto **60** bajo condiciones adecuadas, tales como hidrólido de litio o hidróxido de sodio acuosos, en un disolvente adecuado, tal como metanol o THF, produce el compuesto **61**.

Esquema IVc



[0085] En el esquema IVc, el compuesto **57** se desprotege bajo condiciones adecuadas con reactivos, tales como fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente, tal como tetrahidrofuranoo, para producir el compuesto **62**. El compuesto **62** se trata a continuación con haluro de alquilo **19**, tal como éster etílico del ácido 3-bromo-propiónico, en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, en un disolvente, tal como DMF, para producir el compuesto **63**. El compuesto **63** se reduce bajo condiciones de reducción estándar, tales como hidrogenación, en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, con un disolvente, tal como metanol o acetato de etilo, para producir el compuesto **64**. La hidrólisis opcional del compuesto **64** se realiza bajo condiciones adecuadas, tales como na solución acuosa de hidrólido de litio o hidróxido de sodio, en un disolvente adecuado, tal como metanol o THF, para producir el compuesto **65**.

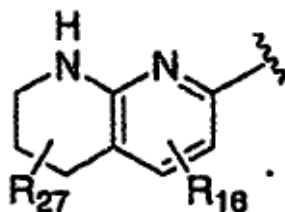
Esquema IVd



[0086] En el esquema IVd, el compuesto 57 se trata con éster de ácido propinoico sustituido 36 ó 42, tal como éster etílico del ácido fenil propinoico, en presencia de una base, tal como fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro de cesio, en un disolvente, tal como tetrahidrofuranoo, para producir el compuesto 66 como una mezcla isomérica E/Z. El compuesto 66 se reduce bajo condiciones de reducción estándar, tales como hidrogenación, en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, con un disolvente, tal como metanol o acetato de etilo, para producir una mezcla de compuestos 67 y 68. Sin separación, la hidrólisis opcional de la mezcla de compuestos 67 y 68 bajo condiciones básicas, tales como una solución acuosa de hidróido de litio o hidróxido de sodio, en THF o metanol,

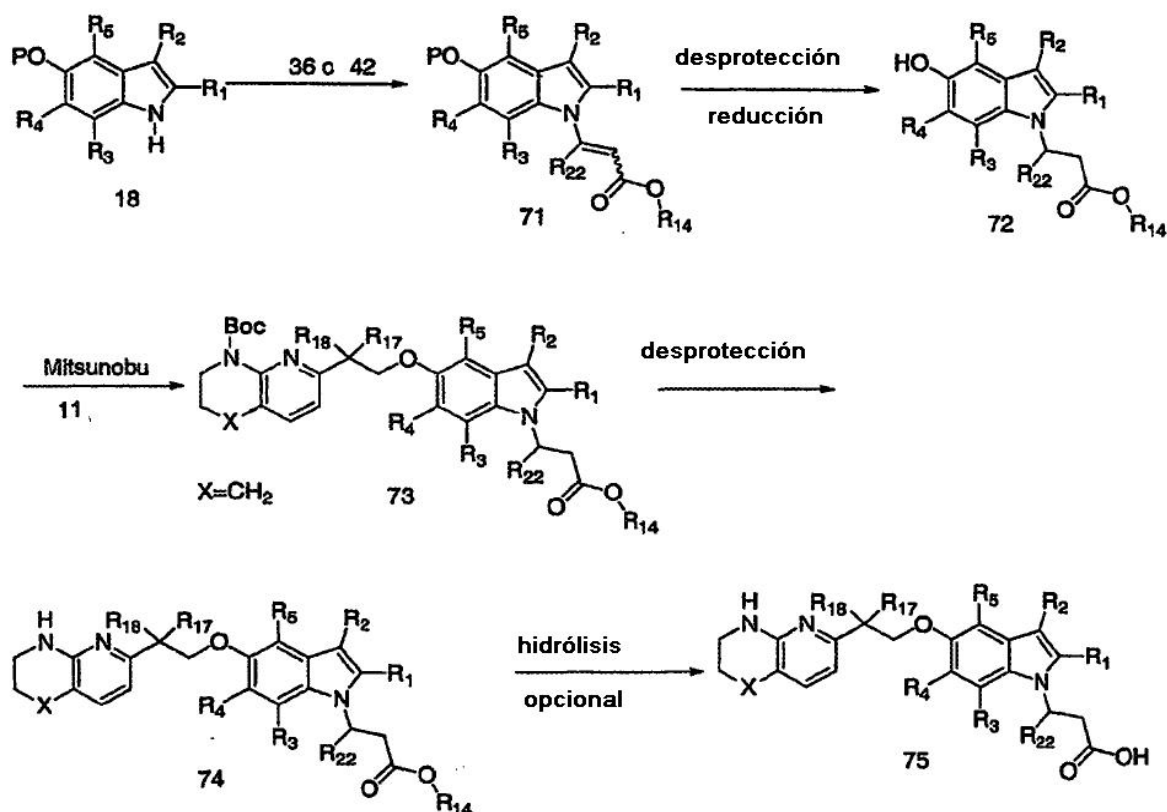
produce el compuesto **69** como producto principal, con el compuesto **70** como producto minoritario.

[0087] El esquema V representa las etapas sintéticas para producir compuestos de la presente invención donde X es O, y W es

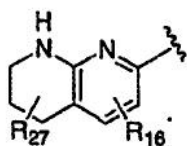


[0088] En el esquema V, el compuesto 5-hidroxiindol protegido **18** se trata con éster de ácido propinoico sustituido **36** ó **42**, tal como éster etílico del ácido fenil propinoico, en presencia de una base, tal como fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro de cesio, en un disolvente, tal como tetrahidrofuranoo, para producir el compuesto **71** como una mezcla isomérica E/Z. El compuesto **71** se reduce bajo condiciones de reducción estándar, tales como hidrogenación, en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, con un disolvente, tal como metanol o acetato de etilo, para producir el compuesto **72**. El compuesto **72** se acopla con el compuesto **11** utilizando el procedimiento de acoplamiento de Mitsunobu (Mitsunobu, O., Synthesis, 1 (1981)) para producir el compuesto **73**. Las condiciones de acoplamiento preferidas incluyen la utilización de trialquilfosfina o triarilfosfina, tales como trifenilfosfina o tri-n-butilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofuranoo o cloruro de metileno, y un reactivo de azodicarbonilo, tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina. La desprotección del compuesto **73** se lleva a cabo con trifluorometanosulfonato de cobre (I), en un disolvente, tal como DMF en tolueno a 200°C para producir el compuesto **74**. La hidrólisis opcional del compuesto **74** bajo condiciones básicas, tales como una solución acuosa de hidróxido de litio o hidróxido de sodio en THF o metanol, produce el compuesto **75**.

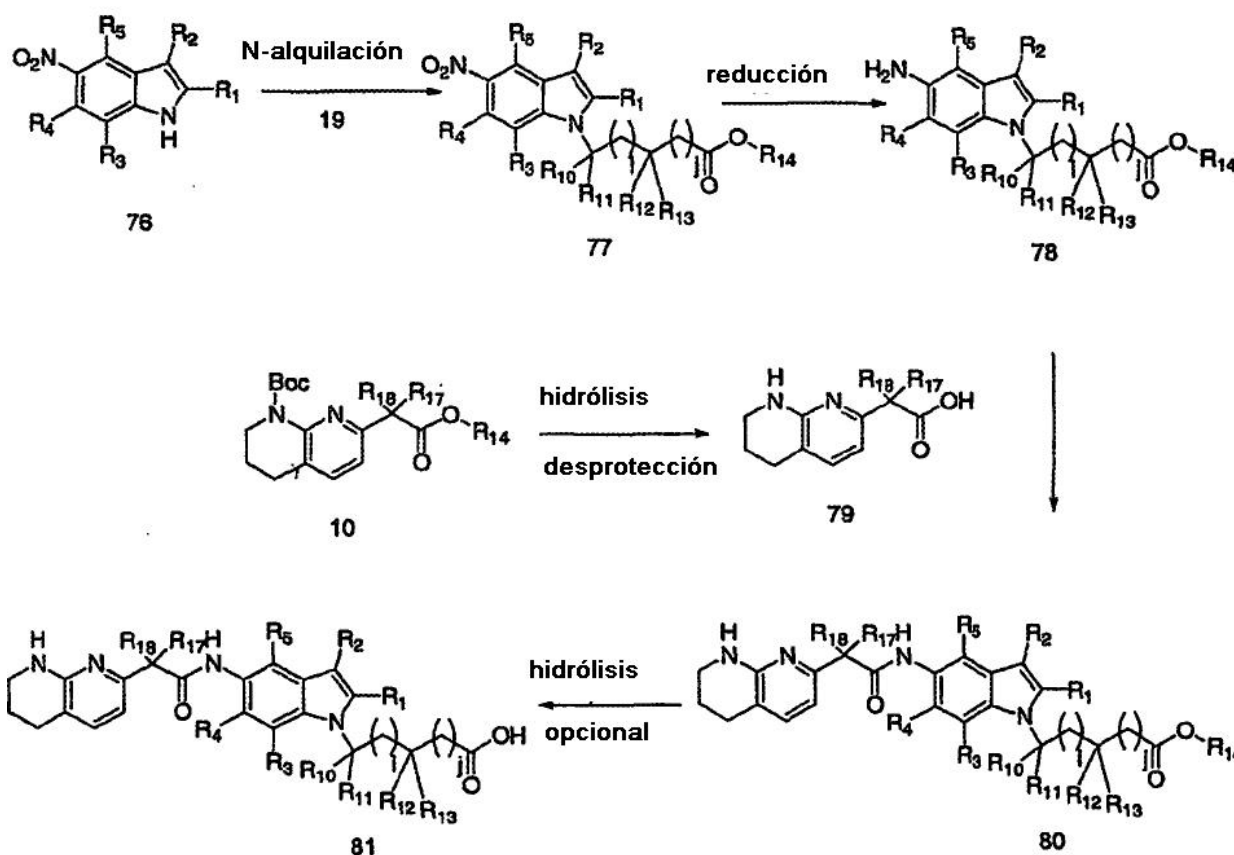
Esquema V



[0089] El esquema VI representa las etapas sintéticas para producir compuestos de la presente invención donde X es NR, R⁶ y R⁷ se combinan para formar un carbonilo, y W es



Esquema VI



[0090] En el esquema VI, se trata un derivado de 5-nitroindol **76** con haluros de alquilo **19** en presencia de base, tal como hidruro de sodio, para producir el compuesto **77**. El compuesto **77** se reduce bajo condiciones estándar, tales como hidrogenación con un catalizador, tal como paladio sobre carbono activado, con un disolvente adecuado, tal como etanol o metanol, al compuesto **78**. El compuesto **10** se hidroliza bajo condiciones adecuadas, tales como hidróxido de sodio para producir el ácido libre, seguido de desprotección Boc que se lleva a cabo bajo condiciones de desprotección estándar (T.W. Greene, Protective groups in organic synthesis, 1999 John Wiley & Sons, Inc.) para producir el compuesto **79**. El compuesto **79** a continuación se acopla con el compuesto **78** bajo condiciones habituales de acoplamiento con amida, tales como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino) fosfonio, diisopropiletilamina, y dimetilformanida, para producir el compuesto **80**. Opcionalmente, el compuesto **80** se hidroliza bajo condiciones habituales, tales como hidróxido de sodio, con un disolvente adecuado, tal como agua y metanol, para producir el compuesto **81**.

[0091] Los compuestos de la presente invención se pueden analizar por la capacidad de inhibir o antagonizar los receptores de la superficie celular $\alpha_v\beta_3$ o $\alpha_v\beta_5$ mediante ensayos conocidos por los expertos en la materia. Dichos ensayos se describen en el ejemplo 58 de la presente invención.

[0092] También se describe un método de tratamiento de condiciones mediadas por la integrina $\alpha_v\beta_3$ o la integrina

$\alpha_v\beta_5$ mediante la inhibición o antagonización selectiva de receptores de la superficie celular $\alpha_v\beta_3$ o $\alpha_v\beta_5$, cuyo método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto seleccionado de la clase de compuestos representados por la fórmula IV, donde uno o más compuestos de fórmula IV se administran en asociación con uno o más non-toxic, portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, y si se desean otros principios activos.

[0093] Más específicamente, se describe un método de inhibición del receptor de la superficie celular $\alpha_v\beta_3$. Lo más preferible, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para inhibir la resorción ósea, el tratamiento de la osteoporosis, la inhibición de la hipercalcemia humoral de tumores malignos, el tratamiento de la enfermedad de Paget, inhibición de la metástasis tumoral, inhibición de la neoplasia (crecimiento de tumores sólidos), inhibición de la angiogénesis, incluyendo angiogénesis tumoral, tratamiento de la retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía de la premadurez y otras enfermedades oculares neovasculares, la inhibición de la artritis, la psoriasis y enfermedad periodontal, e inhibir la migración de células musculares lisas, incluyendo la hiperplasia neointimal y la restenosis.

[0094] También se describe un método para la inhibición del receptor de la superficie celular $\alpha_v\beta_5$. Lo más preferible, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para inhibir la angiogénesis asociada con condiciones patológicas, tales como trastornos inflamatorios, tales como inflamación inmune y no inmune, reumatismo articular crónico y psoriasis, trastornos asociados con la invasión inapropiada o inoportuna de vasos, tales como restenosis, proliferación capilar en placas ateroscleróticas y osteoporosis, y trastornos asociados con el cáncer, tales como tumores sólidos, metástasis de tumores sólidos, angiofibromas, fibroplasia retrolentalar, hemangiomas, sarcoma de Kaposi, y cánceres similares, que requieren la neovascularización para apoyar el crecimiento tumoral. Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para tratar enfermedades del ojo caracterizadas por angiogénesis, tales como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, presunta histoplasmosis ocular, retinopatía de premadurez, y glaucoma neovascular.

[0095] Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo el crecimiento tumoral, la metástasis tumoral y la angiogénesis. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar el cáncer de mama y el cáncer de próstata.

[0096] Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de anemia de células falciformes. La integrina $\alpha_v\beta_3$ se ha involucrado recientemente en el mecanismo de adhesión de glóbulos rojos (RBC) falciformes a estructuras vasculares en el sistema circulatorio de aquellos que padecen anemia de células falciformes. La adhesión de RBC es responsable de los episodios de reaparición de la crisis vasocolúmbica dolorosa y daño multiorgánico. (Kaul et al., Blood 95(2):368-373 (2000)). Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales que se unen a $\alpha_v\beta_3$ inhiben la adhesión de RBC falciformes en la vasculatura del mesociego ex vivo de la rata. Mediante el bloqueo de la integrina $\alpha_v\beta_3$ que ayuda a la adhesión de células falciformes en componentes vasculares, se realiza una reducción en los efectos dañinos de la anemia de células falciformes.

[0097] Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema nervioso central (SNC). El tratamiento de dichos trastornos relacionados con el SNC incluye, pero sin limitación: el tratamiento o prevención de la pérdida neuronal asociada con la apoplejía, isquemia, traumatismo del SNC, hipoglicemia, y cirugía, así como el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad del Parkinson, el tratamiento o prevención de las consecuencias adversas de la sobreestimulación de los aminoácidos excitatorios, así como el tratamiento de la esquizofrenia, ansiedad, convulsiones, dolor crónico, psicosis, incluyendo anestesia y prevención de la de la tolerancia a opiáceos.

[0098] Estudios han demostrado que existe una correlación entre la actividad de la integrina α_4 y el establecimiento de lesiones inflamatorias en el SNC. Brocke, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:6896-6901 (1999). Específicamente, los anticuerpos dirigidos contra CD44 y la integrina α_4 podrían interferir de diversas maneras en el establecimiento de lesiones inflamatorias en el SNC y, de este modo, previenen la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), una enfermedad inflamatoria del SNC similar a la esclerosis múltiple. Brocke et al. 6899.

[0099] Relton y colaboradores también han demostrado que la inhibición de la actividad de integrina α_4 protege el cerebro contra lesiones isquémicas cerebrales, implicando así la integrina α_4 como un factor en la lesión cerebral aguda. Relton, et al., Stroke 32(1):199-205 (2001).

[0100] Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una cantidad eficaz en el intervalo de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, preferiblemente entre 1,0 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

[0101] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a cualquier animal que puede experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención. Principalmente entre dichos animales están los humanos, aunque la invención no pretende limitarse a los mismos.

5 [0102] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar mediante cualquier medio que consigue su objetivo pretendido. Por ejemplo, la administración puede ser mediante las rutas pareteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. Alternativamente, o simultáneamente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, salud y peso del receptor, el tipo de tratamiento simultáneo, si lo hay, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.

10 [0103] Además de los compuestos farmacológicamente activos, los preparados farmacéuticos de los compuestos pueden contener portadores farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesado de los compuestos activos en preparados que se pueden utilizar farmacéuticamente. Los preparados farmacéuticos de la presente invención se fabrican de una manera que, por sí solas, es conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezclado convencional, granulación, producción de grageas, disolución o liofilización. De este modo, los preparados farmacéuticos para uso oral se pueden obtener mediante la combinación de compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente la molienda de la mezcla resultante y el procesamiento de la mezcla de gránulos, después de la adiciones de agentes auxiliares adecuados, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.

20 [0104] Los excipientes adecuados son, en particular, agentes de relleno, tales como sacáridos, por ejemplo, lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato de tricalcio o hidrógeno fosfato de calcio, así como aglutinantes, tales como pasta de almidón, utilizando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinil pirrolidona. Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tales como los almidones mencionados anteriormente y también carboximetil-almidón, polivinil pirrolidona reticulada, agar, o ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico. Los agentes auxiliares son, sobre todo, agentes reguladores del flujo y lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tal como estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o polietilenglicol. Los núcleos de las grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este objetivo, se pueden utilizar soluciones de sacárido concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. A efectos de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se utilizan soluciones de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de las grageas, por ejemplo, para la identificación o a efectos de caracterizar las combinaciones de las dosis de compuesto activo.

35 [0105] Otros preparados farmacéuticos que se pueden utilizar oralmente incluyen cápsulas de ajuste a presión fabricadas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas fabricadas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que se pueden mezclar con agentes de relleno, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos preferiblemente se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida. Además, se pueden añadir estabilizantes.

40 [0106] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua y soluciones alcalinas. Las sales alcalinas pueden incluir sales de amonio preparadas, por ejemplo, con Tris, hidróxido de colina, bis-Tris propano, N-metilglucamina, o arginina. Además, se pueden administrar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones oleosas para inyección adecuadas. Los disolventes lipofílicos o vehículos adecuados incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400). Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, por ejemplo, carboximetil celulosa sódica, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

45 [0107] Los compuestos de la presente invención se pueden administrar al ojo en animales y humanos como una gota o en pomadas, geles, liposomas o discos poliméricos biocompatibles, pélets o transportados en lentes de contacto. La composición intraocular también puede contener un vehículo oftálmico fisiológicamente compatible tal como los expertos en la materia pueden seleccionar utilizando el criterio convencional. Los vehículos se pueden seleccionar a partir de vehículos oftálmicos conocidos que incluyen, pero sin limitación, agua, poliéteres, tales como polietilenglicol 400, polivinilos, tales como polivinil alcohol, povidona, derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa, derivados del petróleo, tales como aceite mineral y petrolato blanco, grasas animales, tales como lanolina, aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, polímeros de ácido acrílico, tales como gel de carboxilpolimetileno, polisacáridos, tales como dextranos y glicosaminoglicanos, tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio, cloruro de zinc y tampones, tales como bicarbonato de sodio o lactato de sodio. También se pueden utilizar moléculas de peso molecular elevado. Los conservantes fisiológicamente compatibles que no inactivan los compuestos de la presente invención en la composición incluyen alcoholes, tales como clorobutanol, cloruro de benzalconio y EDTA, o cualquier otro conservante apropiado.

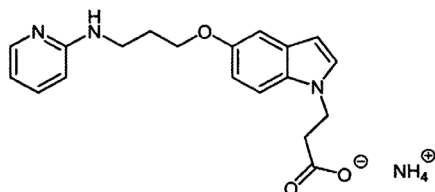
conocidos por los expertos en la materia.

[0108] Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitantes, del método y composiciones de la presente invención. Las composiciones según la presente invención se definen en las reivindicaciones adjuntas y se refieren en los siguientes ejemplos como los Ejemplos 11, 14-43 y 48-55.

EJEMPLO 1 (Ejemplo de Referencia)

Sal amónica del ácido 3-{5-[3-(2-Piridilamino)propoxi]indolil}propanoico

[0109]



a) N-óxido de 2-(3-Hidroxi)propil)aminopiridina

[0110] Una mezcla de clorhidrato de 2-cloropiridina-N-óxido (3,32 g, 20 mmol), 3-amino-1-propanol (3,06 mL, 40 mmol), NaHCO₃ (8,4 g, 100 mmol) en tert-amil alcohol (20 mL) se calentó a reflujo. Después de agitación durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con cloruro de metileno (100 mL), y se filtró por succión para eliminar los materiales insolubles. El filtrado se concentró y reconcentró a partir de cloruro de metileno dos veces. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo y hexano, se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo vacío elevado para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (3,2 g, 95 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 1.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

b) 2-(3-Hidroxi)propil)aminopiridina

[0111] Se calentó a reflujo una mezcla de N-óxido de 2-(3-hidroxi)propil)aminopiridina (3,0 g, 17,9 mmol), preparada como en la etapa anterior, ciclohexeno (10 mL, 100 mmol), y paladio (0) al 10% sobre carbono (300 mg) en etanol (50 mL). Después de dos días, la mezcla de reacción se enfrió. Se extrajo el catalizador mediante filtración con Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, metanol al 5% en cloruro de metileno) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (2,4 g, 88 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.69 (br s, 2H), 3.65 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.53 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 1.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

c) 3-(5-benciloxi)indolil}propanoato de etilo

[0112] Se disolvió una solución de 5-benciloxiindol (1,30 g, 5,82 mmol) N,N-dimetilformamida anhidra (25 mL) bajo nitrógeno y se trató con una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (0,60 g, 15 mmol). Después de agitar 1 hora ("h") a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con 3-bromopropionato de etilo (1,00 mL, 6,96 mmol) y se agitó durante 18 horas adicionales. La mezcla de reacción se trató a continuación con hidruro de sodio adicional (0,3 g, 7,5 mmol), se siguió durante 2 horas más y se extrajo el disolvente al vacío. El producto crudo se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con HCl acuoso al 10%, agua, y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (eluyente cloruro de metileno:acetato de etilo 1:1) produciendo el compuesto del título como un aceite amarillo (0,96 g, 51%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (br d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.37 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (br d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.10 (m, 1H), 6.96 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 6.38 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.44 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.21 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.92 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.26 (m, 3H).

d) 3-(5-hidroxi)indolil}propanoato de etilo

[0113] Se agitó bajo hidrógeno a presión y temperatura ambiente durante 18 horas una solución del producto de la etapa anterior (0,94 g, 2,90 mmol) y paladio (0) al 10% sobre carbono (97 mg) en etanol de reacción (40 mL). La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, y el filtrado evaporado se purificó mediante cromatografía en columna flash (eluyente acetato de etilo al 10% en cloruro de metileno) produciendo el compuesto del título como un aceite incoloro (0,36 g, 53%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 6.78 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, 2.2 Hz), 6.34 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 4.86 (s, 1H), 4.43 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.22 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.92 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.27 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

e) 3-{5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil}propanoato de etilo

[0114] Una solución del producto de la etapa anterior (0,35 g, 1,51 mmol) y el producto del Ejemplo 1, Etapa b (0,24 g, 1,58 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 mL) se trató con tri-n-butilfosfina (0,43 mL, 1,72 mmol) y 1,1-(azodicarbonil)dipiperidina (0,43 g, 1,70 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (eluyente cloruro de metileno:acetato de etilo 1:1) produciendo el compuesto del título como un aceite amarillo (0,33 g, 60%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, 1H, J = 5 Hz, 1 Hz), 7.40 (m, 1H), 7.24 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.89 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 6.55 (m, 1H), 6.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.39 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 4.76 (br m, 1H), 4.45 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.22 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.12 (m, 2H), 3.53 (dd, 2H, J = 12.6 Hz, 6.5 Hz), 2.93 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.12 (pentet, 2H, J = 6 Hz), 1.27 (m, 3H).

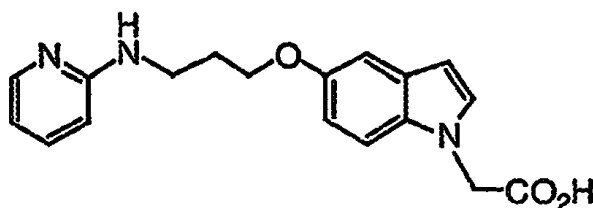
f) Sal de amonio del ácido 3-{5-[3-(2-Piridilamino)propoxi]indolil}propanoico

[0115] El producto de la etapa anterior (0,33 g, 0,90 mmol) se disolvió en metanol (10 mL) y se trató con 1 LiOH acuoso 1 N (2 mL) a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso al 10%, se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (eluyente metanol al 15% en cloruro de metileno) produciendo un sólido muy higroscópico. Éste se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno y metanol (saturado con gas amoniaco), se filtró, y el filtrado se concentró al vacío produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido estable (0,14 g, 42%). ¹H RMN (400 MHz, DMS(7-d₆)): δ 7.92 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.37 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 6.78 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 6.63 (br t, 1H, J = 6.3 Hz), 4.34 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 4.05 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.45 (dd, 2H, J = 12.5 Hz, 6.6 Hz), 2.71 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.02 (penteto, 2H, J = 6.5 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₁₉H₂₁N₃O₃: 339,4 (M+H). Hallado: 340,1.

EJEMPLO 2 (Ejemplo de Referencia)

Sal de amonio del ácido 3-{5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil}acético

[0116]



a) 2-(5-benciloxiindolil)acetato de metilo

[0117] Se disolvió 5-Benciloxiindol (0,80 g, 3,58 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 mL) y se trató con hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,36 g, 9,00 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió bromoacetato de etilo (0,45 mL, 4,06 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 6 h, y se añadió hidruro de sodio (0,36 g, 9,00 mmol) adicional. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días, la N,N-dimetilformamida se extrajo al vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución resultante se lavó con HCl acuoso al 10%, agua, y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado evaporado se disolvió a continuación en N,N-dimetilformamida (20 mL) y se trató con carbonato de cesio (1,57 g, 4,80 mmol) y yodometano (0,30 mL, 3,75 mmol) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el producto crudo se disolvió en cloruro de metileno, y la solución se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato, agua, y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. El filtrado evaporado produjo a continuación el compuesto del título (0,93 g, 84%) como un sólido naranja oleoso. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (br d, 2H, J = 7.3 Hz), 7.38 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, 2.4 Hz), 6.46 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 5.10 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.20 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.25 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

b) 2-(5-hidroxiindolil)acetato de metilo

[0118] Se agitó bajo hidrógeno a presión y temperatura ambiente durante 18 h una solución del producto de la etapa anterior (0,92 g, 2,97 mmol) y paladio (0) al 10% sobre carbono (94 mg) en etanol de reacción (40 mL). La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, y el filtrado evaporado se disolvió en etanol de reacción (50 mL) y se hidrógeno de nuevo como antes sobre paladio (0) al 10% sobre carbono (170 mg) durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró de nuevo sobre Celite, el filtrado evaporado se disolvió en cloruro de metileno, se vertió sobre lecho corto de gel de sílice, y se eluyó con cloruro de metileno:acetato de etilo 1:1. A continuación, el eluato se concentró al vacío produciendo el compuesto del título como un aceite marrón claro (0,61 g, 93%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.09

(d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.78 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, 2.4 Hz), 6.42 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.21 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.25 (m, 3H).

c) 2-[5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil]acetato de metilo

[0119] Una solución del producto de la etapa anterior (0,31 g, 1,41 mmol) y el producto del Ejemplo 1, Etapa b (0,23 g, 1,48 mmol) en tetrahidrofuranoo anhidro (30 mL) se trató con tri-n-butilfosfina (0,41 mL, 1,64 mmol) y 1,1-(azodicarbonil)dipiperidina (0,41 g, 1,63 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (eluyente cloruro de metileno:acetato de etilo 1:1) produciendo el compuesto del título (0,24 g, 48%) como un aceite dorado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (m, 1H), 7.39 (ddd, 1H, J = 8.3 Hz, 7.2 Hz, 1.9 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 6.89 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 6.55 (ddd, 1H, J = 7.1 Hz, 5.1 Hz, 0.8 Hz), 6.46 (dd, 1H, J = 3.1 Hz, 0.6 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.78 (m, 3H), 4.20 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.13 (m, 2H), 3.52 (dd, 2H, J = 12.6 Hz, 6.5 Hz), 2.12 (pentet, 2H, J = 6.3 Hz), 2.04 (s, 3H), 1.26 (m, 3H).

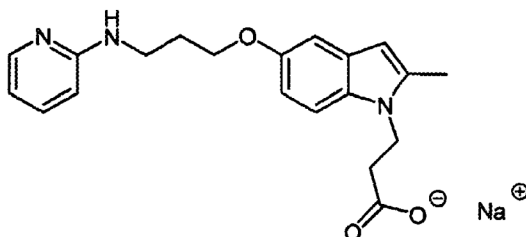
d) Sal de amonio del ácido 2-[5-[3-(2-Piridilamino)propoxi]indolil]acético

[0120] El producto de la etapa anterior (0,23 g, 0,65 mmol) se disolvió en metanol (15 mL) y se trató con LiOH acuoso 1 N (2 mL) a temperatura ambiente. Después de 3 días, la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso al 10%, se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (metanol al 25% en cloruro de metileno saturado con gas amoniaco como eluyente), las fracciones concentradas se trataron con unas goats de HCl 4 N en dioxano, y se concentraron al vacío produciendo una goma amarilla. Ésta se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno y metanol (saturada con gas amoniaco), se filtró, y el filtrado se concentró al vacío produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo (0,16 g, 70%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.33 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 6.73 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.1 Hz), 6.56 (m, 1H), 6.45 (m, 2H), 6.26 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 4.65 (s, 2H), 4.03 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.37 (m, 2H), 1.96 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₁₈H₁₉N₃O₃: 326,4 (M+H). Hallado: 326,1.

EJEMPLO 3 (Ejemplo de Referencia)

Sal sódica del ácido 3-{2-Metil-5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil}propanoico

[0121]



a) Ácido 3-(5-metoxi-2-metilindolil)propanoico

[0122] Se disolvió 5-Metoxi-2-metilindol (0,50 g, 3,10 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (25 mL) y se trató con hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,19 g, 4,70 mmol) a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 3-bromopropionato de etilo (0,60 mL, 4,20 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h, se trató con hidruro de sodio (0,20 g, 4,88 mmol) adicional, y se agitó otras 24 h. Después de concentrarse al vacío, el producto crudo se disolvió en cloruro de metileno, la solución se lavó con HCl acuoso diluido y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado evaporado se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexano:acetato de etilo 1:1 como eluyente) produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo-naranja (0,56 g, 77%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.16 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.80 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 6.17 (s, 1H), 4.36 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.83 (s, 3H), 2.78 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.41 (s, 3H).

b) Ácido 3-(5-Hidroxi-2-metilindolil)propanoico

[0123] El producto de la etapa anterior (0,55 g, 2,36 mmol) se disolvió en cloruro de metileno anhidro (25 mL) bajo nitrógeno, se enfrió hasta -78 °C, y se trató con tribromuro de boro 1 N en cloruro de metileno (4,8 mL, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 18 h, se detuvo con exceso de agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el filtrado evaporado se purificó mediante cromatografía en columna flash (metanol al 10% en cloruro de metileno como eluyente) produciendo el compuesto del título como un aceite marrón claro (0,17 g, 32%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD): δ 7.13 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 6.71 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, 2.4 Hz), 6.09 (s, 1H), 4.33 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.70 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.40 (s, 3H).

c) 3-(5-hidroxi-2-metilindolil)propanoato de metilo

[0124] Una solución del producto de la etapa anterior (0,16 g, 0,73 mmol), bicarbonato de sodio (0,06 g, 0,75 mmol), y yodometano (0,06 mL, 0,96 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron bicarbonato de sodio (0,10 g, 1,25 mmol) y yodometano (0,20 mL, 3,21 mmol) adicional y la mezcla de reacción se agitó durante otras 24 h. El producto crudo se concentró al vacío, se puso sobre un lecho corto de gel de sílice, se eluyó con cloruro de metileno:acetato de etilo 1:1, y el eluato se evaporó produciendo el compuesto del título como un aceite amarillo (0,17 g, 97%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.12 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.70 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, 2.5 Hz), 6.12 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.35 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.67 (s, 3H), 2.73 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.41 (m, 3H).

d) 3-{2-metil-5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil} propanoato de metilo

[0125] Una solución del producto de la etapa anterior (0,16 g, 0,68 mmol) y el producto del Ejemplo 1, etapa b (0,12 g, 0,82 mmol) en tetrahidrofuranoo anhidro (15 mL) se trató con tri-n-butilfosfina (0,19 mL, 0,76 mmol) y 1,1-(azodicarbonil)dipiperidina (0,20 g, 0,79 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cloruro de metileno:acetato de etilo 1:1 como eluyente) produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (94 mg, 48%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (dd, 1H, J = 5.0 Hz, 1.1 Hz), 7.40 (m, 1H), 7.16 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.81 (t, 1H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 6.55 (m, 1H), 6.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.15 (s, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.36 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 4.12 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.52 (dd, 2H, J = 12.6 Hz, 6.5 Hz), 2.73 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.16 (penteto, 2H, J = 6.2 Hz).

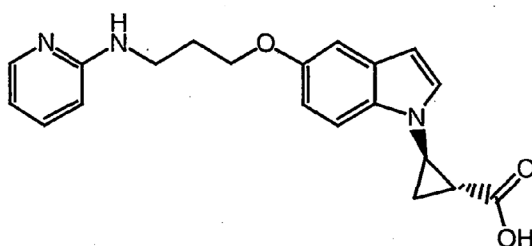
e) Sal sódica del ácido 3-{2-Metil-5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil}propanoico

[0126] El producto de la etapa anterior (94 mg, 0,26 mmol) se disolvió en metanol (10 mL) y se trató con hidróxido de sodio acuoso 1 N (1,5 mL) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (metanol al 10% en cloruro de metileno como eluyente) produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (34 mg, 35%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.95 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 7.34 (m, 1H), 7.24 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 6.68 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 6.54 (m, 1H), 6.44 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.24 (br t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.01 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.38 (dd, 2H, J = 12.5 Hz, 6.5 Hz), 2.50 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.96 (penteto, 2H, J = 6.5 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₀H₂₂N₃O₃: 354,4 (M+H). Hallado: 354,2.

EJEMPLO 4 (Ejemplo de Referencia)

Ácido 2-(trans-2-{5-[3-(2-Piridilamino)propoxi]indolil}ciclopropil)acético

[0127]



a) 2-bromociclopropanocarboxilato de etilo:

[0128] Una mezcla de bromuro de vinilo (50 g, 0,47 mol) y dímero de acetato de rodio (II) (0,1 g, 0,2 mol) se disolvió en 20 ml de 1,2-dicloroetano. Se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (20 g, 0,18 mol) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se extrajo el disolvente al vacío, y el residuo se destiló con la ayuda de una bomba de aceite para obtener el compuesto del título (14 g, 16%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.29 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 4.21 (q, 2H, J = 7.1 Hz).

b) 2-(5-benciloxiindolil)ciclopropanocarboxilato de etilo

[0129] A una suspensión de NaH (0,355 g, 14,0 mmol) en 100 ml de N,N-dimetilformamida anhidra se añadió lentamente 5-benciloxiindol (3,0 g, 13,4 mmol). Cuando cesó el desprendimiento de H₂, se añadió la mezcla 2-bromociclopropanocarboxilato de etilo (2,85 g, 0,0148 mol), tal como se preparó en la etapa anterior, y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante un periodo de 17 h bajo argón. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió

hasta temperatura ambiente y se detuvo con precaución con agua. Después de la evaporación del disolvente al vacío, el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para obtener el compuesto del título (3.45 g, 77%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.62 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.24 (c, 2H, J = 7.1 Hz), 5.10 (s, 2H), 6.36 (dd, 1H, J = 0.7, 3.2 Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.38 (m, 4H), 7.45 (m, 2H).

c) 2-(5-hidroxiindolil)ciclopropancarboxilato de etilo

[0130] Se añadió bajo argón 2-(5-benciloxiindolil)ciclopropancarboxilato de etilo (1,75 g, 0,0052 mol), tal como se preparó en la etapa anterior, a una suspensión de paladio (0) al 105 sobre carbono (0,50 g) en metanol (50 mL). La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de H₂ durante un periodo de 6 h. La filtración de la mezcla de reacción sobre Celite y la evaporación del filtrado produjo el compuesto del título (1,27 g, 99%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.60 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.25 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.29 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.00 (m, 2H), 7.27 (m, 1H)

d) 2-{5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil}ciclopropancarboxilato de etilo

[0131] Se disolvieron 2-(5-hidroxiindolil)ciclopropancarboxilato de etilo (0,59 g, 2,40 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, y 3-hidropropilaminopiridina (0,37 g, 2,40 mmol), tal como se preparó en la etapa b del Ejemplo 1, en tetrahidrofuranoo (25 mL) a temperatura ambiente. Se añadieron tri-n-butilfosfina (0,97 g, 4,80 mL) seguido de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,20 g, 4,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el disolvente al vacío y el producto crudo se cromatografió en gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,38 g, 42%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.69 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.12 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 4.26 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.80 (bs, 1H), 6.36 (dd, 1H, J = 0.60, 3.1 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.54 (m, 1H), 6.91 (dd, 1H, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 2.3, 9.2 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.39 (m, 1H), 8.07 (m, 1H). Espectro de masas (LCMS, ESI) Calculado para C₂₁H₂₃N₃O₃: 366,2 (M+H); hallado: 366,3.

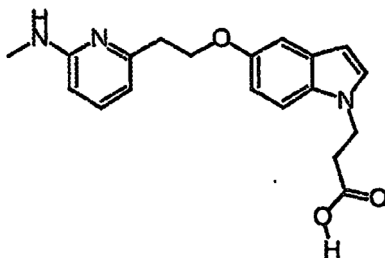
e) Ácido 2-(trans-2-{5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil}ciclopropil)acético

[0132] Se disolvió 2-{5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil}ciclopropancarboxilato de etilo (0,38 g, 1,056 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, en 7,5 mL de metanol. Se añadió una solución de NaOH (0,13 g, 3,18 mmol) en agua (2,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la base se neutralizó con una solución acuosa de HCl (3,18 mmol), y se evaporó el disolvente al vacío. El producto crudo se cromatografió en gel de sílice para obtener el compuesto del título (200 mg, 57%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.66 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.12 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 6.31 (dd, 1H, J = 0.7, 3.2 Hz), 6.77 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H, J = 2.3, 8.8 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.77 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₁H₂₃N₃O₃: 352,2 (M+H); hallado: 352,2.

EJEMPLO 5 (Ejemplo de Referencia)

Ácido 3-(5-{2-[6-(Metilamino)-2-piridil]etoxi}indolil)propanoico

[0133]



a) (tert-Butoxi)-N-[6-metil-(2-piridil)]carboxamida

[0134] Una mezcla de 2-amino-picolina (6,0 g, 5,5 mmol) y di-tert butildicarbonato (13,3 g, 6,0 mmol) se calentaron a 60°C durante la noche (16 h). La mezcla de reacción se enfrió y vertió en NH₄Cl saturado (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x250 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron para producir un aceite amarillo (crudo 12,3 g) que se utilizó directamente en la próxima reacción.

b) (tert-Butoxi)-N-metil-N-[6-metil-(2-piridil)]carboxamida

[0135] A una suspensión de NaH (2,63 g, 6,6 mmol) en 200 mL de N,N-dimetilformamida a 0°C se añadió una solución de (tert-butoxi)-N-[6-metil-(2-piridil)]carboxamida (12,3 g, crudo), tal como se preparó en la etapa anterior, en 50 mL of N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, a continuación a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió yodometano (10,22 g, 7,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche (16 h). La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con NH₄Cl saturado (400 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2x 250 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 10% en hexano) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (7,56 g, 57%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.27 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

c) 2-[6-[(tert-butoxi)-N-metilcarbonilamino]-2-piridil]acetato de etilo

[0136] Se enfrió diisopropilamida de litio (6,6 mmol) preparado en tetrahidrofuranoo (60 mL), hasta -78°C, y se añadió gota a gota durante 30 minutos (tertbutoxi)-N-metil-N-[6-metil-(2-piridil)]carboxamida (7,56 g, 3,3 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, disuelta en tetrahidrofuranoo (100 mL). La mezcla se agitó durante 15 min y a continuación se añadió dietilcarbonato (6,24 g, 5,3 mmol). La solución se agitó durante 15 min adicionales, a continuación se dejó calentar hasta 0°C durante 2 h. La reacción se detuvo con una solución saturada de NH₄Cl (200 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (5,51 g, 60%). ¹H-RMN (400 M Hz, DMSO-d₆) δ 7.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

d) 2-[6-(metilamino)-2-piridil]acetato de etilo

[0137] sSe agitó en un baño de hielo a 0°C una solución de 2-[6-[(tert-butoxi)-N-metilcarbonilamino]-2-piridil]acetato de etilo (5,51 g, 1,9 mmol), tal como se prepara en la etapa anterior, en cloruro de metileno (25 mL). A continuación, se añadió ácido trifluoroacético (10 mL) y la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche (16 h). La mezcla de reacción se concentró, se añadió K₂CO₃ acuoso al 10% (300 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron para producir el compuesto del título como un aceite amarillo brillante (3,4 g, 100%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.71 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

e) 2-[6-(Metilamino)-2-piridil]etan-1-ol

[0138] A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,8 g, 4,9 mmol) en tetrahidrofuranoo (50 mL) se añadió gota a gota una solución de 2-[6-(metilamino)-2-piridil]acetato de etilo (3,5 g, 1,9 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, en tetrahidrofuranoo (50 mL) a 0°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción a continuación se enfrió de nuevo hasta 0°C y se detuvo con H₂O (1,8 mL), NaOH al 10% (1,8 mL) y H₂O (3,0 mL) y se calentó de nuevo a temperatura ambiente. Se extrajeron los sólidos mediante filtración con Celite y se lavaron con tetrahidrofuranoo (100 mL). El filtrado was se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (metanol al 3% en cloruro de metileno) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (2,1 g, 70%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.51 (br s, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.84 (t, J = 5.4 Hz, 2H).

f) 3-(5-benciloxiindolil)propanoato de metilo

[0139] A una solución de 5-benciloxiindol (1,15 g, 5 mmol) en NN-dimetilformamida (40 mL) se añadió hidruro de sodio (200 mg, 5 mmol). Después de agitación durante 30 minutos, se añadió bromopropionato de etilo (900 mg, 5,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió hidruro de sodio adicional (100 mg, 2,5 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió bromopropionato de etilo adicional (180 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el disolvente bajo vacío elevado, el residuo se disolvió en agua (10 mL) y tetrahidrofuranoo (10 mL), se añadió NaOH (500 mg) y se agitó durante 2 h. Después de acidificar a pH 4-5, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo al 1-5% en cloruro de metileno) para producir ácido 3-(5-benciloxiindolil)propanico como un sólido blanco. El sólido se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 mL), se añadieron K₂CO₃(1,0 g) y yodometano (840 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró bajo vacío elevado y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (cloruro de metileno) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (1,10 g, 71%). ¹H-RMN (400 MHz,

CDCl_3) δ 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

5 g) 3-(5-hidroxiindolil)propanoato de metilo

10 **[0140]** Se agitó bajo hidrógeno durante 3 h una mezcla de 3-(5-benciloxiindolil)propanoato de metilo (1,1 g, 3,56 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, paladio (0) al 10% sobre carbono (100 mg) en etanol. Se extrajo el catalizador mediante filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo al 1-5% en cloruro de metileno) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (700 mg, 90%). $^1\text{H-RMN}$ (400 M Hz, CDCl_3) δ 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.81 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

15 h) 3-(5-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}indolil) propanoato de metilo

20 **[0141]** Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,19 g, 0,94 mmol) a una solución de 2-[6-(metilamino)-2-piridil]etan-1-ol (0,10 g, 0,66 mmol), tal como se preparó en la etapa e del Ejemplo 5, 3-(5-hidroxiindolil)propanoato de metilo (0,10 g, 0,46 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, y trifenilfosfina (0,24 g, 0,92 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL) a 0°C en un baño de hielo. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche (16 h), la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 20%-30% en hexano) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (0,023 g, 15%). $^1\text{H-RMN}$ (400 M Hz, CDCl_3) δ 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.56 (br s, 1H), 3.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.10 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

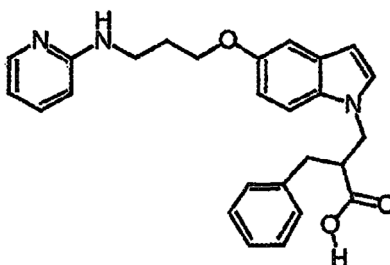
i). Ácido 3-(5-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}indolil)propanoico

30 **[0142]** A una solución de 3-(5-{2-[6-(metilamino)-2-piridil]etoxi}indolil)propanoato de metilo (0,023 g, 0,65 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, en metanol (3 mL) se añadió hidróxido de sodio (0,15 g, 3,8 mmol) en H_2O (0,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente al vacío, el residuo se tomó en H_2O (5 mL) y se acidificó hasta pH 4-5 con HCl al 10%, se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y butanol (2 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron para producir el compuesto del título como un sólido (0,018 g, 82%). $^1\text{H-RMN}$ (400 M Hz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 340,3 (M+H); hallado: 340,9.

EJEMPLO 6 (Ejemplo de Referencia)

45 Ácido 2-Bencil-3-{5[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil}propanoico

[0143]



60 a) 3-[5-(benciloxiindolil)-2-benzilpropanoato de metilo

65 **[0144]** Se preparó diisopropilamida de litio (0,55 mmol) en tetrahidrofurano (4,0 mL), se enfrió hasta -78°C, y se trató con una solución de 3-(5-benciloxiindolil)propanoato de metilo (0,15 g, 0,49 mmol), tal como se preparó en la etapa f del Ejemplo 5, en tetrahidrofurano (4,0 mL). Después de agitación durante 90 min a -78°C, se añadió bromuro de bencilo (0,08 g, 0,49 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y

concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 8% en hexano) para producir el compuesto del título como un aceite (0,09 g, 50%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.36 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.40 (dd, J = 8.9, 13.9 Hz, 1H); 4.15 (dd, J = 14.4, 5.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.23, (m, 1H), 3.04 (dd, J = 13.1, 7.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 14.4, 7.1 Hz, 1H).

b) 3-(5-hidroxilindolil)-2-benzilpropanoato de metilo

[0145] Se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (balón) una mezcla de 3-(5-benciloxiindolil)-2-benzilpropanoato de metilo (0,16, 0,39 mmol), tal como se prepara en la etapa anterior, paladio (0) al 10% sobre carbono (0,02 g) en etanol (10 mL) durante la noche (16 h). Se extrajo el catalizador mediante filtración con Celite. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título como un aceite marrón claro (0,12 g, 100%) el cual se utilizó directamente en la siguiente reacción.

c) 2-benzil-3-{5-[2-(piridilamino)propoxi]indolil}propanoato de metilo

[0146] Se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,18 g, 0,7 mmol) a una solución de 3-(5-hidroxilindolil)-2-benzilpropanoato de metilo (0,12 g, 0,39 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, 2-(3-hidroxipropil)aminopiridina (0,07 g, 0,47 mmol), tal como se preparó en la etapa b del Ejemplo 1, y tri-n-butilfosfina (0,14 g, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche (16 h), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 10-50% en hexano) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (0,064 g, 38%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (br s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.00 (m, 3H), 6.84 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.17 (m, 3H), 3.52 (m, 5H), 3.24 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.11 (m, 2H).

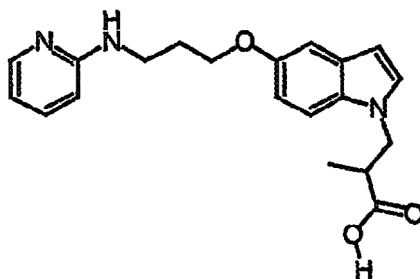
d) Ácido 2-Benzil-3-{5[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil}propanoico

[0147] A una solución de 2-benzil-3-{5-[2-(piridilamino)propoxi] indolil}propanoato de metilo (0.06 g, 0.13 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, en metanol (3,0 mL) se añadió una solución de NaOH (0,1 g, 2,5 mmol) en H₂O (0,3 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporar el disolvente al vacío, el residuo se mezcló con H₂O (5 mL) y se acidifica hasta pH 4-5 con HCl al 10%, se extrajo con acetato de etilo (2x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (metanol al 4% en cloruro de metileno) para producir el compuesto del título como un aceite (0,043 g, 80%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.91 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.93 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₆H₂₇N₃O₃ 430,5(M+H); hallado: 430,2.

EJEMPLO 7 (Ejemplo de Referencia)

Ácido 2-Metil-3-{5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil}propanoico

[0148]



a) 2-metil-3-(5-benciloxiindolil)propanoato de metilo

[0149] Se preparó diisopropilamida de litio (0,99 mmol) en tetrahidrofurano (4,0 mL), se enfrió hasta -78°C, y se añadió gota a gota 3-(5-benciloxiindolil)propanoato de metilo (0,19 g, 0,62 mmol), tal como se preparó en la etapa f del Ejemplo 5, en tetrahidrofurano (4,0 mL). Después de agitación durante 90 min a -78°C, se añadió yodometano (0,44 g, 3,1 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente durante 3h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 8% en hexano)

para producir el compuesto del título como un aceite (0,18 g, 90%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.42 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.01 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

b) 3-(5-hidroxiindolil)-2-metilpropanoato de metilo

[0150] Se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (balón) durante la noche (16 h) una mezcla de 2-metil-3-[5-benciloxiindolil]propanoato de metilo (0,18 g, 0,56 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, paladio (0) al 10% sobre carbono (0,018 g) en etanol (10 mL). Se extrajo el catalizador mediante filtración con Celite. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título como un aceite marrón claro (0,11 g, 85%) que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

c) 2-metil-3-{5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil}propanoato de metilo

[0151] Se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,13 g, 0,57 mmol) a la solución de 3-(5-hidroxiindolil)-2-metilpropanoato de metilo (0,062 g, 0,27 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, 2-(3-hidroxiopropil)aminopiridina (0,06 g, 0,40 mmol), tal como se preparó en la etapa b del Ejemplo 1, y tri-n-butilfosfina (0,11 g, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche (16 h), la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 10-50% en hexano) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (0,015 g, 15%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.45 (dd, J = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 5.52 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (m, 3R).

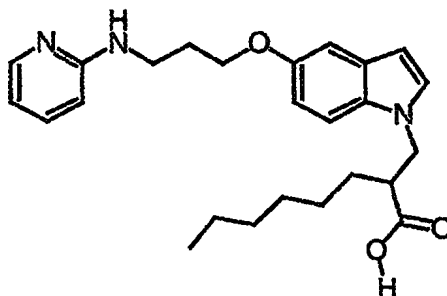
d) Ácido 2-metil-3-{5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil}propanoico

[0152] A una solución de 2-metil-3-{5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil}propanoato de metilo (0,015 g, 0,04 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, en metanol (5,0 mL) se añadió una solución de NaOH (0,1 g, 2,5 mmol) en H_2O (0,3 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporar el disolvente al vacío, el residuo se recibió en H_2O (5 mL) y se acidificó hasta pH 4-5 con HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (metanol al 4% en cloruro de metileno) para producir el compuesto del título como un aceite (0,011 g, 80%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 13.1, 2.8 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (m, 2H), 6.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.92 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 354,3 (M+H); hallado: 354,2.

EJEMPLO 8 (Ejemplo de Referencia)

Ácido 2-({5-[3-(2-Piridilamino)propoxi]indolil}metil)pentanoico

[0153]



a) 2-[(5-benciloxiindolil)metil]pentanoato de metilo

[0154] Se preparó diisopropilamida de litio (0,51 mmol) en tetrahidrofurano (4,0 mL), se enfrió hasta -78°C , y se añadió gota a gota 3-(5-benciloxiindolil)propanoato de metilo (0,14 g, 0,46 mmol), tal como se preparó en la etapa f del Ejemplo 5, en tetrahidrofurano (4,0 mL). Después de agitación durante 90 min a -78°C , se añadió yodopropano (0,08 g, 0,46 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases

orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 8% en hexano) para producir el compuesto del título como un aceite (0,025 g, 16%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 3.1, 0.7 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.37 (dd, J = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 14.4, 6.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.42 (m, 3H), .90 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

b) 2-[(5-hidroxiindolil)metil]pentanoato de metilo

[0155] Se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (balón) durante la noche (16 h) una mezcla de 2-[(5-benciloindolil)metil]pentanoato de metilo (0,036 g), tal como se preparó en la etapa anterior, paladio (0) al 10% sobre carbono (0,005 g) en etanol (5 mL). Se extrajo el catalizador mediante filtración con Celite. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título como un aceite marrón claro (0,03 g, 100%) que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

c) 2-[(5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil)metil]pentanoato de metilo

[0156] Se añadió 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina (0,12 g, 0,48 mmol) a la solución de 2-[(5-hidroxiindolil)metil]pentanoato de metilo (0,03 g, 0,12 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, 2-(3-hidroxiopropil)aminopiridina (0,026 g, 0,17 mmol), tal como se preparó en la etapa b del Ejemplo 1, y tri-n-butilfosfina (0,09 g, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche (16 h), la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 10-50% en hexano) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (0,016 g, 36%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.40 (m, 2H), 4.32 (br s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.25 (m, 3H), 3.52 (m, 5H), 2.91 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.43 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

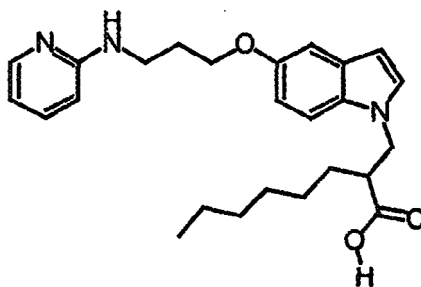
d) Ácido 2-[(5-[3-(2-Piridilamino)propoxi]indolil)metil]pentanoico

[0157] A una solución de 2-[(5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil)metil]pentanoato de metilo (0,015g, 0,004 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, en metanol (2,0 mL) se añadió una solución de NaOH (0,1 g, 2,5 mmol) en H_2O (0,3 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporar el disolvente al vacío, el residuo se recibió en H_2O (5 mL) y se acidificó hasta pH 4-5 con HCl al 10%, y se extrajo con acetato de etilo (2x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (metanol al 4% en cloruro de metileno) para producir el compuesto del título como un aceite (0,011 g, 85%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (br s, 1H), 7.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.5 (m, 2H), 6.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 14.1, 8.4 Hz, 1H), 3.97 (m, 3H), 3.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.87 (br s, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.45 (m, 3H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ 382,5 (M+H); hallado: 382,2.

EJEMPLO 9 (Ejemplo de Referencia)

Ácido 2-[(5-[3-(2-Piridilamino)propoxi]indolil)metil]octanoico

[0158]



a) 2-[(5-benzilindolil)metil]octanoato de metilo

[0159] Se preparó diisopropilamida de litio (1,3 mmol) en tetrahidrofurano (4,0 mL), se enfrió hasta -78°C , y se añadió gota a gota una solución de 3-(5-benciloindolil)propanoato de metilo (0,21 g, 0,7 mmol), tal como se preparó en la etapa f del Ejemplo 5, en tetrahidrofurano (4,0 mL). Después de agitación durante 90 min a -78°C , se añadió yodoheptano (0,7 g, 3,4 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 h. La

mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 8% en hexano) para producir el compuesto del título como un aceite (0,13 g, 50%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 14.4, 6.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.30 (m, 6H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

b) 2-[(5-hidroxiindolil)metil]octanoato de metilo

[0160] Se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (balón) durante la noche (16 h) una mezcla de 2-[(5-benciloxiindolil)metil]octanoato de metilo (0,15 g, 0,37 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, paladio (0) al 10% sobre carbono en etanol (10 mL). Se extrajo el catalizador mediante filtración con Celite. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título como un aceite marrón claro (0,11 g, 100%) que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

c) 2-[(5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil)metil]octanoato de metilo

[0161] Se añadió 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina (0,19 g, 0,75 mmol) a la solución de 2-[(5-hidroxiindolil)metil]octanoato de metilo (0,11 g, 0,38 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, 2-(3-hidroxiopropil)aminopiridina (0,09 g, 0,56 mmol), tal como se preparó en la etapa b del Ejemplo 1, y tri-n-butilfosfina (0,13 g, 0,75 mmol) en tetrahidrofurano (6.0 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche (16 h), la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 10-50% en hexano) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (0,04 g, 25%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 4.81 (br s, 1H), 4.37 (dd, J = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 4.14 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.50 (m, 7H), 0.90 (m, 3H).

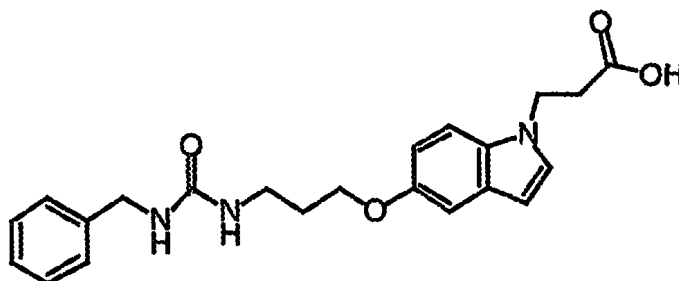
d) Ácido 2-[(5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil)metil]octanoico

[0162] A una solución de 2-[(5-[3-(2-piridilamino)propoxi]indolil)metil]octanoato de metilo (0,04 g, 0,09 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, en metanol (5.0 mL) se añadió una solución de NaOH (0,1 g, 2,5 mmol) en H₂O (0,3 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporar el disolvente al vacío, el residuo se recibió en H₂O (5 mL) y se acidificó hasta pH 4-5 con HCl al 10%, y se extrajo con acetato de etilo (2x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (metanol al 4% en cloruro de metileno) para producir el compuesto del título como un aceite (0,34 g, 90%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.26 (d, 8.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 14.2, 8.6 Hz, 1H), 3.99 (m, 3H), 3.32 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (br s, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.30 (m, 9H), 0.84 (t, J = 6.6 Hz, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₅H₃₃N₃O₃ 424,2 (M+H); hallado: 424,7.

EJEMPLO 10 (Ejemplo de Referencia)

Ácido 3-[5-(3-[[Benzilamino]carbonilamino]propoxi]indolil]propanoico

[0163]



a) 3-[5-[3-(benciloxycarbonilamino)propoxi]indolil]propanoato de metilo

[0164] Se añadió 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina (370 mg, 1,5 mmol) a la solución de 3-(5-hidroxiindolil) propanoato de metilo (220 mg, 1,0 mmol), tal como se preparó en la etapa g del Ejemplo 5, 3-(benciloxycarbonilamino)propanol (230 mg, 1,1 mmol) y tri-n-butilfosfina (305 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (acetato de etilo al 0-2% en cloruro de metileno) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (310 mg, 76%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 5H), 7.22 (d,

J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.11 (br s, 3H), 4.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.02 (m, 2H).

5 b) 3-[5-(aminopropoxi)indolil]propanoato de metilo

[0165] Se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (balón) durante 3 h una mezcla de 3-[5-[3-(benciloxicarbonilamino)propoxi]-indolil]propanoato de metilo (300 mg, 0,73 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, paladio (0) al 10% sobre carbono (50 mg) en etanol (20 mL). Se extrajo el catalizador mediante filtración con Celite. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (150 mg, 74 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H).

15 c) 3-[5-(3-[[benzilamino]carbonilamino]propoxi)indolil] propanoato de metilo

[0166] A la solución de 3-[5-(aminopropoxi)indolil]propanoato de metilo (140 mg, 0,5 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, en acetonitrilo (10 mL) se añadió isocianato de bencilo (135 mg, 1,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporar el disolvente al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (cloruro de metileno a acetato de etilo al 5% en cloruro de metileno) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (85 mg, 42%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (m, 5H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.43 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99 (t, J = 6.1, 2H).

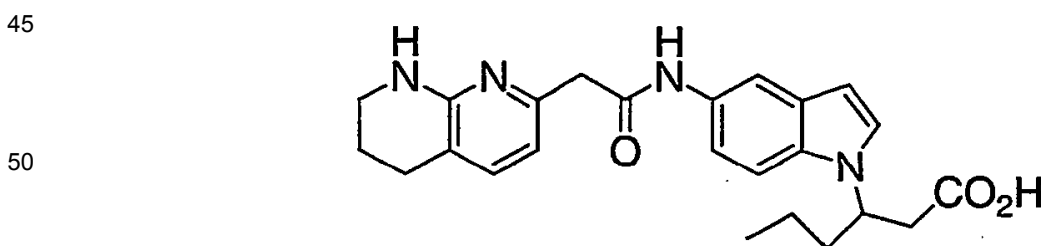
25 d) Ácido 3-[5-(3-[[Benzilamino]carbonilamino]propoxi)indolil]propanoico

[0167] A la solución de 3-[5-(3-[[benzilamino]carbonilamino] propoxi)indolil]propanoato de metilo (80 mg, 0,2 mmol), tal como se preparó en la etapa anterior, en tetrahidrofurano (5 mL) y agua (5 mL), se añadió hidróxido de sodio (20 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de evaporar el tetrahidrofurano, la solución acuosa se acidificó (pH 5-6), el sólido blanco formado se recogió, se lavó con agua y se secó bajo vacío elevado para producir el compuesto del título (65 mg, 82 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO₆) δ 7.21 - 7.37 (m, 7H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.06 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.83 (t, J = 6.5 Hz, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI Calculado para C₂₂H₂₅N₃O₄ 396,4 (M + H), Hallado: 396,1.

EJEMPLO 11

40 Ácido 3-[5-(2-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-acetilamino)-indol-1-il]-hexanoico

[0168]



55

a) Ácido (5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-acético

[0169] A una solución de éster tert-butílico del ácido 7-etoxicarbonilmetil-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (1,0 g, 3,12 mmol) en metanol (10 mL) se añadió una solución de NaOH (0,15 g, 3,75 mmol) en H₂O (1,0 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporar los disolventes, la mezcla resultante se acidificó hasta pH 3-4 con HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se combinaron los extractos, se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio, concentraron y sometieron a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con MeOH/DCM (1, 2,5, y 5%) para producir el ácido deseado (0,57 g, 63% de rendimiento) como un sólido amarillo. El sólido (0,57 g, 1,95 mmol) se disolvió en DCM (5,0 mL), y se añadió TFA (0,45 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, se añadió TFA adicional (0,9 mL), y

la mezcla se agitó durante 24 h. Se evaporaron los disolventes, produciendo el compuesto del título (0,60 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI calculado para $C_{10}N_{13}N_2O_2$ 193,1 (M+H); hallado 193,2.

5 b) Éster etílico del ácido 3-(5-Nitro-indol-1-il)-hexanoico

[0170] El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-nitroindol utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, etapa (c), en un rendimiento del 34% como un aceite naranja. Espectro de masas (LCMS, ESI calculado para $C_{16}H_{21}N_2O_4$ 305,3 (M+H); hallado 305,2.

10

c) Éster etílico del ácido 3-(5-amino-indol-1-il)-hexanoico

[0171] Se hidrogenó en un balón de hidrógeno durante 2 días una mezcla de éster etílico del ácido 3-(5-nitro-indol-1-il)-hexanoico (1,49 g, 4,9 mmol), y paladio al 10% sobre carbón activado (149 mg) en etanol (15 mL). La mezcla se filtró a través de Celite, y el Celite se lavó con metanol. El filtrado y lavado se combinaron, concentraron, y sometieron a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/DCM (20, 30%) para producir el compuesto del título (1,05 g, rendimiento del 78%) como un aceite marrón oscuro. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7.22 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.05 (d, 1H, J=3.2 Hz), 6.90 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.66 (dd, 1H, J=2.2, 8.7 Hz), 6.33 (d, 1H, J=3.2 Hz), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.47 (bs, 2H), 2.87-2.74 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.27-1.09 (m, 2H), 1.08 (t, 3H, J=7.1 Hz), 0.85 (t, 3H, J=7.3 Hz).

15

20

d) Éster etílico del ácido 3-[5-(2-5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-acetilamino)-indol-1-il]-hexanoico

[0172] Se agitó durante 16 h una solución de ácido (5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-acético (0,2 g, 0,65 mmol), éster etílico del ácido 3-(5-amino-indol-1-il)-hexanoico (0,19 g, 0,71 mmol), BOP (0,35 g, 0,78 mmol), y diisopropiletamina (0,45 mL, 2,6 mmol) en DMF (2.5 mL). Se evaporaron los disolventes. El residuo resultante se separó entre H_2O y EtOAc. La fase acuosa se separó y se extrajo una vez más con EtOAc. Se combinaron los extractos, se lavaron con H_2O , una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y se sometieron a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/DCM (15, 30, 50, y 80%) para producir el compuesto del título (0,20 g, rendimiento del 67%) como un aceite marrón. Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{26}H_{33}N_4O_3$ 449,3 (M+H); hallado 449,3.

25

30

e) Ácido 3-[5-(2-5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-acetilamino)-indol-1-il]-hexanoico

[0173] A una solución de éster etílico del ácido 3-[5-(2-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-acetilamino)-indol-1-il]-hexanoico (50 mg, 0,12 mmol) en THF (1,0 mL) se añadió una solución de NaOH (18 mg, 0,45 mmol) en H_2O (0,15 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se evaporaron los disolventes. Al residuo resultante se añadió HCl 1N hasta que la solución alcanzó un pH de 5. La mezcla se extrajo con EtOAc/DCM (9:1) varias veces hasta que la fase acuosa estaba libre de producto mediante TLC. Se combinaron los extractos, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y se sometieron a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con MeOH/DCM (2,5, 5, y 7,5 %) para producir el compuesto del título (38 mg, rendimiento del 81%) como un sólido marrón pálido. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7.79 (d, 1H, J=1.9 Hz), 7.57 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.45 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.34 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.23 (dd, 1H, J=2.0, 8.8 Hz), 6.69 (d, 1H, J=7.3 Hz), 6.46 (d, 1H, J=3.2 Hz), 3.83 (s, 0.9 H), 3.81 (s, 0.5 H), 3.49 (t, 2H, J=5.6 Hz), 2.89 (d, 2H, J=7.2 Hz), 2.83 (t, 2H, J=6.1 Hz), 2.67-1.86 (m, 4H), 1.19-0.99 (m, 2H), 0.86 (t, 3H, J=7.3 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{24}H_{29}N_4O_3$ 421,2 (M+H); hallado 421,3.

35

40

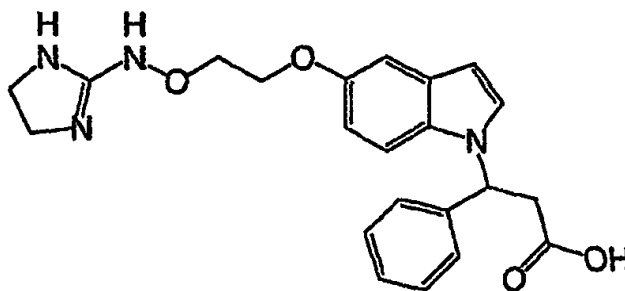
45

EJEMPLO 12 (Ejemplo de Referencia)

Ácido 3-(5-{2-[N-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-aminoxil]-etoxi}-indol-1-il)-3-fenil-propiónico

50

[0174]



55

60

a) 5-(2-Benciloxi-etoxi)-2-nitro-tolueno

65

[0175] Se disolvieron en tetrahidrofurano (200 mL) 3-metil-4-nitrofenol (8,75 g, 57,1 mmol), 2-benciloxietanol (8,70 g,

57,1 mmol) y trifetilfosfina (22,5 g, 85,1 mmol). La mezcla se colocó bajo argón a 0°C y se agitó durante 10 minutos. Se añadió de una vez diisopropilazodicarboxilato (17,3 g, 58,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche (16 h). Se extrajo el disolvente al vacío, y la mezcla de crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir el producto con impurezas reducidas de diisopropilazodicarboxilato. Se eliminaron las impurezas a través de cristalización con hexano/ acetato de etilo. Los cristales se filtraron y el líquido madre se concentró al vacío para producir el compuesto del título (12,36 g, 75%) como un aceite. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.08 (d, 1H, J= 9.7 Hz), 7.31-7.38 (m, 3H), 6.82 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.23 (t, 2H, J= 4.9 Hz), 3.87 (t, 2H, J= 4.9 Hz), 2.63 (s, 3H).

b) 5-(2-Benciloxi-etoxi)-1H-indol

[0176] Se disolvieron en N-N-dimetilformamida (25 mL) 5(2-benciloxi-etoxi)-2-nitro-tolueno (12,4 g, 43,0 mmol), N-N-dimetilformamida dimetil acetal (6,55 g, 51,6 mmol) y pirrolidina (3,68 g, 51,6 mmol). La mezcla se calentó hasta 120°C durante 16h. El disolvente se evaporó al vacío y el crudo de reacción se disolvió en acetato de etilo al 70%/ metanol (250 mL). La mezcla de reacción se colocó en un hidrogenador Parr bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h con paladio al 10% sobre carbono [10% p/p] (3,00 g) a 50 psi. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y la mezcla de crudo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con hexano/ acetato de etilo para producir el compuesto del título (rendimiento del 22%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.27-7.41 (m, 6H), 7.19 (t, 1H, J= 2.5 Hz), 7.13 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.91 (dd, 1H, J= 2.5, 8.8 Hz), 6.48 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.87 (m, 2H).

c) Éster etílico del ácido 3-[5-(2-Benciloxi-etoxi)-indol-1-il]-3-fenil-acrílico

[0177] Se disolvieron en tetrahidrofurano (5 mL) bajo una atmósfera de argón 5-(2-benciloxi-etoxi)-1H-indol (2,20 g, 8,20 mmol) y fenil propiolato de etilo (1,72 g, 9,80 mmol). Se añadió de una vez fluoruro de tetrabutilamonio [1M en THF] (20,5 ml, 20,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó al vacío para producir una mezcla de crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (69% de rendimiento) como una mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.30-7.53 (m, 10.7H), 7.09-7.13 (m, 2H), 6.97 (d, 0.3H, J= 3.2Hz), 6.78 (m, 1H), 6.61 (d, 0.7H, J= 3.9 Hz), 6.24 (s, 0.7H), 6.17 (s, 0.3H), 4.67 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.14 (c, 0.6H, J= 7.2 Hz), 4.06 (c, 1.4H, J= 7.2 Hz), 3.87 (m, 2H), 1.18 (t, 0.9H, J= 6.9 Hz), 1.05 (t, 2.1H, J= 7.2 Hz).

d) Éster etílico del ácido 3-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-indol-1-il]-3-fenil-propiónico

[0178] Se disolvió el éster etílico del ácido 3-[5-(2-benciloxi-etoxi)-indol-1-il]-3-fenil-acrílico (2,5 g, 5,6 mmol) en acetato de etilo al 70%/metanol (50 mL) y se añadió bajo una atmósfera de argón a una suspensión de paladio al 10% sobre carbono [10% p/p] (3,0 g) en el mismo disolvente (50 mL). La mezcla de reacción se colocó en un hidrogenador Parr durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó al vacío. La purificación de la mezcla de crudo a través de cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con hexano/ acetato de etilo produjo el compuesto del título (80% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.14-7.32 (m, 7H), 6.82 (dd, 1H, J= 2.3, 8.8 Hz), 6.45 (d, 1H, J= 3.0 Hz), 6.07 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 6.01 (t, 1H, J= 7.4 Hz), 4.03 (m, 4H), 3.91 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 1.06 (t, 3H, J= 7.2 Hz).

e) Éster etílico del ácido 3-[5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etoxi]-indol-1-il]-3-fenil-propiónico

[0179] Se disolvieron en tetrahidrofurano (5 mL) éster etílico del ácido 3-[5-(2-hidroxi-etoxi)-indol-1-il]-3-fenil-propiónico (0,77 g, 2,10 mmol), N-hidroxifalimida (0,40 g, 2,40 mmol) y trifetilfosfina (0,85 g, 3,24 mmol). La mezcla se colocó bajo una atmósfera de argón a 0°C y se agitó durante 10 minutos. Se añadió de una vez diisopropilazodicarboxilato (0,65 g, 3,24 mmol). Después de agitación durante la noche (16 h), se extrajo el disolvente al vacío, y la mezcla de crudo se purificó a través de cromatografía en columna para producir el compuesto del título (96% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.79 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.15-7.29 (m, 7H), 7.03 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.69 (dd, 1H, J= 2.5, 9.0 Hz), 6.43 (d, 1H, J= 3.7 Hz), 5.99 (t, 1H, J= 7.7 Hz), 4.56 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 4.02 (c, 2H, J= 7.2 Hz), 3.27 (m, 2H), 1.06 (t, 3H, J= 7.2 Hz).

f) Éster etílico del ácido 3-[5-(2-Aminooxi-etoxi)-indol-1-il]-3-fenil-propiónico

[0180] Se disolvió en tetrahidrofurano (4 mL) a temperatura ambiente éster etílico del ácido 3-[5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etoxi]-indol-1-il]-3-fenil-propiónico (1,0 g, 2,0 mmol). Se añadió dimetilamina [1,0 M en THF] (10 mL, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó al vacío y la mezcla de crudo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice para producir el compuesto del título (73% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.15-7.28 (m, 7H), 7.08 (d, 1H, J= 2.5 Hz), 6.84 (dd, 1H, J= 2.3, 8.8 Hz), 6.45 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.00 (t, 1H, J= 7.7 Hz), 4.56 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 1.06 (t, 3H, J= 7.2 Hz).

g) Éster etílico del ácido 3-(5-[2-[N-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-aminooxi]-etoxi]-indol-1-il)-3-fenil-propiónico

[0181] Se disolvieron en metanol (3 mL) y se agitaron durante 5 días éster etílico del ácido 3-[5-(2-aminooxi-etoxi)-indol-1-il]-3-fenil-propiónico (208 mg, 0,56 mmol) y bromhidrato de 2-(3,5-dimetilpirazolil)-4,5-dihidroimidazol (125 mg, 0,90 mmol). El disolvente se evaporó al vacío y la mezcla de crudo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para producir el compuesto del título (99% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.16-7.29 (m, 7H), 7.07 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.80 (dd, 1H, J= 2.3, 8.8 Hz), 6.47 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 6.00 (t, 1H, J= 7.0 Hz), 4.24 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 4.03 (c, 2H, J= 7.2 Hz), 3.51 (br s, 4H), 3.26 (m, 2H), 1.09 (t, 3H, J= 7.2 Hz).

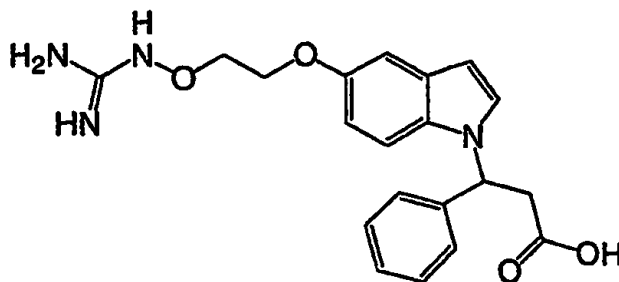
h) Ácido 3-(5-{2-[N-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-aminooxi]-etoxi}-indol-1-il)-3-fenil-propiónico

[0182] Se disolvió en metanol al 70%/agua (4 mL) éster etílico del ácido 3-(5-{2-[N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-aminooxi]-etoxi}-indol-1-il)-3-fenil-propiónico (0,24 g, 0,55 mmol). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,70 g, 4,67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La solución se neutralizó con HCl 1,0 N (4,67 mL) y el disolvente se evaporó al vacío. La mezcla de crudo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con metanol al 10%/diclorometano para producir el compuesto del título (74% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.68 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.42 (d, 1H, J= 9.0 Hz), 7.20-7.34 (m, 5H), 7.05 (d, 1H, J= 2.5 Hz), 6.75 (dd, 1H, J= 2.5, 9.0 Hz), 6.40 (d, 1H, J= 3.0 Hz), 5.96 (m, 1H), 4.16 (m, 4H), 3.59 (br s, 4H), 3.36 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculada para C₂₂H₂₅N₄O₄ 409,2 (M+H); hallado 409,2.

EJEMPLO 13 (Ejemplo de Referencia)

Ácido 3-(5-{2-[guanidino-oxi]-etoxi}-indol-1-il)-3-fenil-propiónico.

[0183]



a) Éster etílico del ácido 3-(5-{2-[guanidino-oxi]-etoxi}-indol-1-il)-3-fenil-propiónico

[0184] Se disolvieron en metanol (3 mL) y se agitaron durante 5 días el éster etílico del ácido 3-[5-(2-aminooxi-etoxi)-indol-1-il]-3-fenil-propiónico (0,28 g, 0,75 mmol) y clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboxamida (0,99 g, 0,67 mmol). El disolvente se evaporó al vacío y la mezcla de crudo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con metanol al 10%/diclorometano para producir el compuesto del título (97% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.11-7.26 (m, 7H), 7.00 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.75 (dd, 1H, J= 2.3, 8.8 Hz), 6.43 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 5.98 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 4.08 (m, 2H), 3.99 (m, 4H), 3.23 (m, 2H), 1.05 (t, 3H, J= 7.2 Hz).

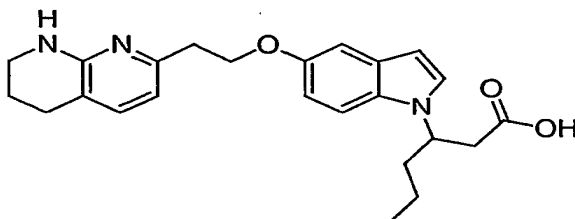
b) Ácido 3-(5-{2-[guanidino-oxi]-etoxi}-indol-1-il)-3-fenil-propiónico

[0185] Se disolvió el éster etílico del ácido 3-(5-{2-[guanidino-oxi]-etoxi}-indol-1-il)-3-fenil-propiónico (0,30 g, 0,71 mmol) en metanol al 70%/agua (4 mL) y se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,70 g, 4,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La solución se neutralizó con HCl 1,0 N (4,67 mL) y el disolvente se evaporó al vacío. La mezcla de crudo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con metanol al 10%/diclorometano para producir el compuesto del título (80% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD-d₄) δ 7.34 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.06-7.15 (m, 6H), 6.97 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.65 (dd, 1H, J= 2.5, 9.0 Hz), 6.31 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 5.93 (t, 1H, J= 7.0 Hz), 4.01 (m, 4H), 3.07 (m, 2H).

EJEMPLO 14

Ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-hexanoico

[0186]



a) Éster etílico del ácido 3-(5-benciloxi-indol-1-il)-hexanoico

[0187] Se añadió gota a gota una solución de 5-benciloxiindol (5,00 g, 22,4 mmol) en DMF (20 mL) a una solución agitada de hidruro de sodio (0,91 g, 38,1 mmol) en DMF (50 mL) a 0°C y se agitó durante 20 minutos. Se añadió β-bromocaproato de etilo (5,59 g, 26,9 mmol) en DMF (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió a continuación en H₂O fría (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 40% en hexano) para producir el compuesto del título como un aceite (40% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.47 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.38 (t, 2H, J=7.1 Hz), 7.32 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.12 (dd, 2H, J=2.4, 13.7 Hz), 6.94 (dd, 1H, J=2.4, 10.2 Hz), 6.44 (d, 1H, J=3.1 Hz), 5.09 (s, 2H), 4.79 (m, 1H), 3.98 (q, 2H, J=7.1 Hz), 2.80 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.07 (t, 3H, J=7.2 Hz), 0.86 (t, 3H, J=7.3 Hz).

b) Éster etílico del ácido 3-(5-hidroxi-indol-1-il)-hexanoico

[0188] Se añadió paladio (0) sobre carbono [10% p/p] (0,20 g) a una solución de éster etílico del ácido (5-benciloxi-indol-1-il)-hexanoico (2,00 g, 5,47 mmol) en metanol (10 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se colocó bajo atmósfera de H₂ y se agitó durante la noche. La solución se filtró a través de un lecho de celite y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 10% en hexano) para producir el compuesto del título como un sólido (93 % de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.30 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.12 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.95 (q, 2H, J=7.2 Hz), 2.80 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.10 (t, 3H, J=7.2 Hz), 0.90 (t, 3H, J=7.2 Hz).

c) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-[1-(1-etoxicarbonilmetil-butil)-1H-indol-5-iloxi]-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0189] Se añadió trifetilfosfina (0,20 g, 0,77 mmol) a una solución de éster tert-butílico del ácido 7-(2-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (0,16 g, 0,58 mmol) y éster etílico del ácido 3-(5-hidroxi-indol-1-il)-hexanoico (0,10 g, 0,38 mmol) en THF (4 mL) a 0°C. Se añadió gota a gota diisopropilazodicarboxilato (0,15 g, 0,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró a continuación. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexano) para producir el compuesto del título (13% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.30 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.86 (m, 1H), 6.41 (d, 1H, J=3.2 Hz), 4.78 (m, 1H), 4.39 (t, 2H, J=6.9 Hz), 3.98 (q, 2H, J=7.1 Hz), 3.75 (m, 2H), 3.21 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.86 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (m, 2H), 1.06 (t, 3H, J=7.1 Hz), 0.85 (t, 3H, J=7.4 Hz).

d) Éster etílico del ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-hexanoico

[0190] Se calentó el éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(1-etoxicarbonilmetil-butil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (0,02 g, 0,04 mmol) hasta 200°C durante 15 minutos. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo) para producir el compuesto del título (90% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.28 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.86 (m, 1H), 6.48 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.41 (d, 1H, J=4.0 Hz), 4.84 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.29 (t, 2H, J=4.0 Hz), 3.98 (q, 2H, J=8.0 Hz), 3.39 (m, 2H), 3.04 (t, 2H, J=8.0 Hz), 2.81 (m, 2H), 2.69 (t, 2H, J=8.0 Hz), 1.93 (m, 4H), 1.25 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 0.85 (t, 3H).

e) Ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-hexanoico

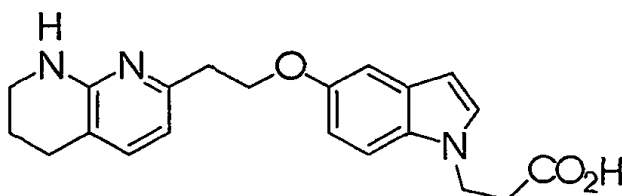
[0191] Se añadió hidróxido de sodio (0,01 g, 0,23 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-hexanoico (0,02 g, 0,04 mmol) en metanol/agua (9/1, 1 mL) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 6 con HCl 1N y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (metanol al 10% en acetato de etilo) para producir el compuesto del título (28% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.4 (bs, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.14 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.00 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.73 (m, 1H), 6.48 (d, 1H, J=7.3 Hz), 6.32 (d, 2H, J=3.0 Hz), 4.80 (s, 1H), 4.22 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.47 (m, 2H), 2.95 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.68 (m, 4H), 1.88 (m, 4H), 1.15 (m, 2H), 0.81 (t, 3H, J=7.4 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI calculado para C₂₄H₃₀N₃O₃ 408,2 (M+H); hallado 408,3.

EJEMPLO 15

Ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

5 **[0192]**

10



15

a) Éster tertbutílico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

20 **[0193]** El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-(2-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico y 2-(5-hidroxiindolil) propanoato de etilo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa (c), en un rendimiento del 20%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.32 (d, J=7.62 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.87 Hz, 1H), 7.11 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.08 (d, 1H, J=3.10 Hz), 6.95 (d, 1H, J=7.60 Hz), 6.88 (dd, 1H, J=2.4, 8.9 Hz), 6.37 (dd, 1H, J=0.6, 3.1 Hz), 4.42-4.36 (m, 2H), 4.11 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.76 (dd, 2H, J=6.0, 7.2 Hz), 3.21 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.79 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.73 (t, 2H, J=6.7 Hz), 1.92 (p, 2H, J=6.6 Hz), 1.52 (s, 9H), 1.20 (t, 3H, J=7.1 Hz).

25

b) Éster etílico del ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

30 **[0194]** El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarboniletil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa (d), en un rendimiento del 50%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.21 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.11-7.07 (m, 3H), 6.88 (dd, 1H, J=2.4, 8.8 Hz), 6.48 (d, 1H, J=7.3 Hz), 6.37 (dd, 1H, J=0.7, 3.1 Hz), 4.81 (bs, 1H), 4.40 (t, 2H, J=6.9 Hz), 4.30 (t, 2H, J=7.3 Hz, 2H), 4.11 (q, 2H, J=7.1 Hz), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.04 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.79 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.70 (t, 2H, J=6.3 Hz), 1.94 -1.88 (m, 2H), 1.20 (t, 3H, J=7.2 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₃H₂₈N₃O₃ 394,2 (M+H); hallado 394,3.

35

c) Ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

40 **[0195]** El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa (e), en un rendimiento del 99%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.83 (bs, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.18 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.16 (d, 1H, J=3.1 Hz), 7.01 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.77 (dd, 1H, J=2.3, 8.8 Hz), 6.50 (d, 1H, J=7.3 Hz), 6.31 (d, 1H, J=3.0 Hz), 4.33 (t, 2H, J=6.8 Hz), 4.25 (t, 2H, J=5.8 Hz), 3.42 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.11 (t, 2H, J=5.8 Hz), 2.76 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.70 (t, 2H, J=6.1 Hz), 1.87 (p, 2H, J=6.1 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₁N₂₄N₃O₃ 366,2 (M+H); hallado 366,3.

45

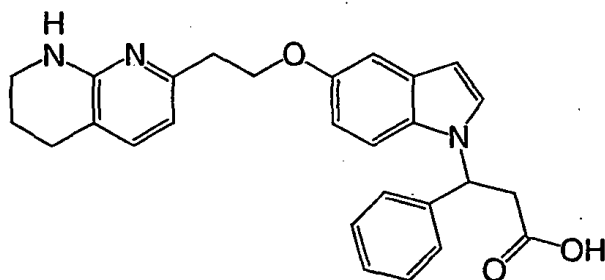
EJEMPLO 16

Ácido 3-fenil-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

50

[0196]

55



60

65

a) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-Hidroxi-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0197] El éster tert-butílico del ácido 7-etoxicarbonilmetil-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (metodología sintética descrita en la Solicitud de patente internacional publicada WO 00/33838) (6,11 g, 19,0 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (40 mL) a temperatura ambiente. La solución se colocó bajo argón. Se añadió con precaución borohidruro de litio [2M en tetrahidrofurano] (22,8 mmol, 11,43 mL) y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante la noche (16 h). La mezcla se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó al vacío para producir una mezcla cruda, que se purificó mediante cromatografía en columna para producir el éster tert-butílico del ácido 7-(2-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (49% de rendimiento). ¹H RMN (Cl₃CD), δ: 7.30 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.76(d, 1H, J= 7.6 Hz), 3.98 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.54 (s, 9H).

b) Éster tert-butílico del ácido 7-[2-(3-metil-4-nitro-fenoxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0198] Una solución enfriada en hielo de éster tert-butílico del ácido 7-(2-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (100 g, 359 mmol), 3-metil-4-nitrofenol (45,7 g, 298 mmol), y trifenilfosfina (157 g, 597 mmol) en THF anhidro (1,5 L) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 min. A esta solución se añadió diisopropilazodicarboxilato (118 mL, 597 mmol) durante 5 minutos y la mezcla se dejó calentar gradualmente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró para eliminar el material insoluble y el filtrado se concentró al vacío y se redisolvió en dietil éter (1 L) para eliminar la mayoría del diisopropilazodicarboxilato reducido y el óxido de trifenilfosfina (125 g) mediante filtración. La solución de éter se concentró al vacío para producir una goma (286 g) como producto crudo. El producto crudo se filtró a través de un tapón de gel de sílice (1 Kg) utilizando 2:1 éter/ pet-éter como eluyente para eliminar la trifenilfosfina restante. Las fracciones del tapón se combinaron y concentraron hasta 1 L, lo que dio lugar a la cristalización del compuesto del título (91 g, 61% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃), δ 8.05 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 7.33 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.89 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.81 (m, 2H), 4.44 (t, 2H, J= 8.00 Hz), 3.76 (m, 2H), 3.20 (t, 2H, J= 8.00 Hz), 2.73 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

c) Éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-Indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0199] El tratamiento del éster tertbutílico del ácido 7-[2-(3-metil-4-nitro-fenoxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (14,0 g, 33,9 mmol) con N,N-dimetilformamida dimetil acetal (5,40 mL, 40,7 mmol) y pirrolidina (3,37 mL, 40,7 mmol) en DMF (20 mL) a 75°C produjo una solución naranja intenso después de 16 h. Después de ese periodo, el disolvente se extrajo al vacío para producir una goma roja (15,5 g) correspondiente con el éster tert-butílico del ácido 7-{2-[4-nitro-3-(2-pirrolidin-1-il-vinil)-fenoxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico. Este compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disolvieron 15,5 g de crudo de éster tert-butílico del ácido 7-{2-[4-nitro-3-(2-pirrolidin-1-il-vinil)-fenoxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico en una solución 9:1 de EtOAc/ MeOH en una botella Parr. Después de evacuar y purgar la solución con nitrógeno, se añadió paladio sobre carbono [10% p/p] (1,52 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50 psi durante la noche (16 h). La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío para producir una goma marrón (15,8 g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂ 4:1 a 2:1 heptano/acetato de etilo) para producir éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-Indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico como un sólido gris contaminado con una impureza. El sólido se lavó con 1:1 éter/ pet-éter (30 mL) para producir el compuesto del título (7,14 g, 54% de rendimiento) como un sólido blanco puro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.31 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.26 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 7.17 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 6.96 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.85 (dd, 1H, J= 2.4, 8.8 Hz), 6.45 (m, 1H), 4.38 (t, 2H, J= 8.00 Hz), 3.76 (m, 2H), 3.22 (t, 2H, J= 8.00 Hz), 2.73 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

d) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-fenil-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

Método d1

[0200] Se añadió CsF (15,2 g, 100 mmol) a una solución de éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (20,0 g, 50,8 mmol) en DMF anhidro (50 mL). Se añadió a la mezcla a temperatura ambiente fenilpropiolato de etilo (16,5 mL, 100 mmol) y la solución se dejó agitar bajo una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (1 L), la mezcla de crudo se disolvió en acetato de etilo (500 mL), se lavó con agua, a continuación una solución saturada de cloruro sódico, se secó y concentró al vacío para producir una goma amarilla como producto crudo. La purificación de la mezcla de crudo en gel de sílice (1:1 pet-éter/éter) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (25,5 g, 88% de rendimiento), una mezcla de E/Z isómeros.

Método d2

[0201] Se agitó at 75°C durante 3 días una mezcla de éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-Indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (5,00 g, 12,7 mmol), éster etílico del ácido fenil-propiónico (4,43 g, 25,4 mmol), y fluoruro de tetrabutilamonio [1,0 M en THF] (31,8 mL, 31,8 mmol). Después de extraer el disolvente, la mezcla de reacción cruda se sometió a cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 1:4) para producir el

compuesto del título (4,66 g, 78% de rendimiento) como una mezcla E/Z. ^1H RMN (CDCl_3) [mezcla E/Z] δ 7.50-7.30 (m, 7H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.29 (s, 0.5H), 6.19 (s, 0.5H), 4.44 (m, 2H), 4.07 (q, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.82 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.13 (t, 1.5H, $J=7.2$ Hz), 1.01 (t, 3H, $J=7.2$ Hz).

5 e) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-fenil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

10 **[0202]** Se añadió paladio al 10% sobre carbón activado (0,06 g) a éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-fenil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (0,50 g, 0,88 mmol) en metanol (10 mL) bajo argón. La solución se expuso a una atmósfera de hidrógeno (50 psi) utilizando un agitador Parr durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título (0,48 g, 98%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.15-7.36 (m, 9H), 6.96 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.83 (dd, 1H, $J=2.3$, 6.6 Hz), 6.46 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 6.06 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 4.39 (m, 2H), 4.06 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.78 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.11 (t, 3H, $J=7.1$ Hz).

15 f) Éster etílico del ácido 3-fenil-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

20 **[0203]** Se trató una solución de éster tert-butílico del ácido 7-12-[1-(2-etoxicarbonil-1-fenil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (22,9 g, 40,0 mmol) en una mezcla 10:1 de tolueno anhidro/DMF (220 mL) con complejo de trifluorometanosulfonato de cobre (I) y benceno [30% p/p] (6,87 g) a 130°C durante 75 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 mL), se extrajo con diclorometano (2 x 300 mL), se lavó con agua, a continuación una solución saturada de cloruro sódico, se secó y concentró al vacío para producir una goma negra (26,0 g). La purificación con gel de sílice (1:1 acetato de etilo/ heptano) produjo el compuesto del título como un sólido blanquecino (16,2 g, 86% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.29-6.98 (m, 10H), 6.73 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 5.94 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 4.69 (bs, 1H), 4.21 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.96 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.32 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.96 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 2.61 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.00 (t, 3H, $J=7.2$ Hz).

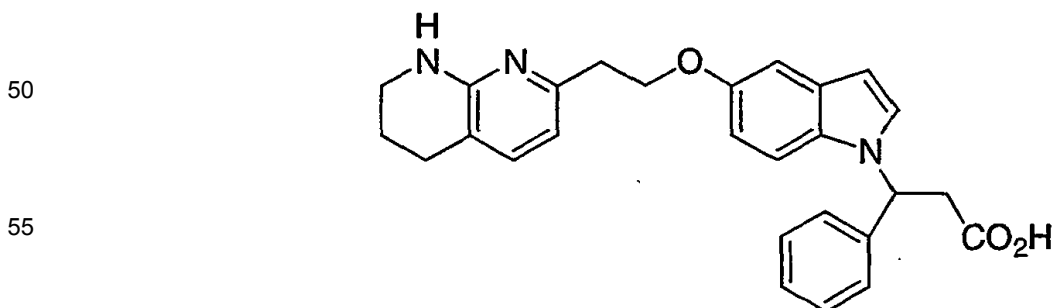
25 g) Ácido 3-fenil-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

30 **[0204]** Una solución de éster etílico del ácido 3-fenil-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico (2,14 g, 4,49 mmol) en 2:1:0,2 THF/ MeOH/ H_2O (67 mL) se trató con hidróxido de litio monohidratado (0,38 g, 9,00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se acidificó hasta pH 4 (HCl 0,5 N), se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó y concentró para producir una mezcla cruda (2,02 g), que se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (39:1 a 29:1 diclorometano/ MeOH) para producir el compuesto del título (1,31 g, 66% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3) δ 10.5 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, $J=3.1$ Hz), 7.20-7.00 (m, 7H), 6.76 (m, 1H), 6.53 (dd, 1H, $J=2.3$, 6.6 Hz), 6.41 (s, 1H), 6.19 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 6.07 (dd, 1H, $J=4.3$, 7.1 Hz), 3.68 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.33 (m, 3H), 3.25-3.09 (m, 2H), 2.58 (m, 3H), 1.77 (m, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$ 442,2 (M+H); hallado 442,3).

EJEMPLO 17

35 **Ácido 3-fenil-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico**

40 **[0205]**



60 a) Éster etílico del ácido 3-(5-benciloxi-indol-1-il)-3-fenil-acrílico

65 **[0206]** Se agitó durante 3 días una mezcla de 5-benciloxi-1H-indol (4,46 g, 20,0 mmol), éster etílico del ácido fenil-propiónico (7,00 g, 40,0 mmol), y fluoruro de tetrabutilamonio [1,0 M en THF] (36,0 mL, 50,0 mmol). Después de extraer el disolvente, la mezcla de reacción cruda se sometió a cromatografía flash en gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:4) para producir el compuesto del título (5,42 g, 68% de rendimiento) como una mezcla isomérica E/Z. Espectro de masas (LCMS, ESI calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ 398,2 (M+H); hallado 398,2).

b) Éster etílico del ácido 3-(5-Hidroxi-indol-1-il)-3-fenil-propiónico

[0207] Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 h una mezcla de éster etílico del ácido 3-(5-benciloxi-indol-1-il)-3-fenil-acrílico (1,94 g, 4,89 mmol) y paladio sobre carbono [10% p/p] (60 mg) en metanol (25 mL). Después de la extracción del catalizador mediante filtración, el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (4: 1) para producir el compuesto del título en un rendimiento del 96%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.10-7.30 (m, 7H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.4 y 8.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.31 (br, 1H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.26 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 170.4, 149.7, 139.8, 131.5, 129.3, 128.8, 127.9, 126.2, 125.8, 111.6, 110.6, 105.2, 101.4, 61.1, 56.2, 40.4, 13.9. Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₁₉H₂₀NO₃ 310,1 (M+H); hallado 310,1.

c) Éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-fenil-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0208] El compuesto del título se sintetizó como una mezcla isomérica E/Z del éster etílico del ácido 3-(5-hidroxi-indol-1-il)-3-fenil-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d2), en un rendimiento del 81 %. Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₉H₃₀N₃O₃ 468,2 (M-Boc+H); hallado 469,4.

d) Éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-fenil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0209] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-(5-hidroxi-indol-1-il)-3-fenil-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa (b), en un rendimiento del 24%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.28 (m, 4H), 7.18 (m, 4H), 7.09 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.5 y 7.9 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 0.6 y 3.2 Hz, 1H), 6.00 (m, 1H), 4.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.26 (q, 2H), 3.19 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₃₄H₃₄O₅N₃ 570,2 (M+H), hallado 570,0 (M+H).

e) Éster etílico del ácido 3-fenil-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0210] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-fenil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa (d), en un rendimiento del 43%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.29 (m, 3H), 7.19 (m, 4H), 7.08 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 2.4 y 8.9 Hz, 1H), 6.45 (m, 2H), 6.03 (t, 1H), 4.86 (br, 1H), 4.28 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₉H₃₂N₃O₃ 470,2 (M+H); hallado 470,3.

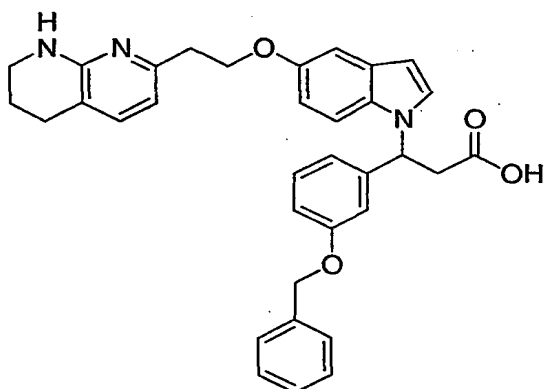
f) Ácido 3-Fenil-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0211] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido 3-fenil-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa (e), en un rendimiento del 51%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.59 (br, 1H), 7.08-7.27 (m, 8H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.4 y 8.9 Hz, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 4.4 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.17-3.42 (m, 5H), 2.40-2.64 (m, 4H), 1.84 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₇H₂₈N₃O₃ 442,2 (M+H); hallado 442,4.

EJEMPLO 18

Ácido 3-(3-Benciloxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0212]



a) (3-Benciloxi-feniletinil)

[0213] A una solución de 3-benciloxi-1-yodofenil (8,40 g, 27,0 mmol), trimetilsilil acetileno (4,21 mL, 29,8 mmol), yoduro de cobre (I) (0,51 g, 2,71 mmol), y trietilamina (8,22 mL, 81,2 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,38 g, 5,41 mmol) por partes durante un periodo de 3 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a continuación y el residuo resultante se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró; y se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con diclorometano/ hexano/acetato de etilo (10/1) para producir el compuesto del título (98 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.43-7.32 (m, 5H), 7.19 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 0.24 (s, 9H).

b) 3-Benciloxi-feniletinil

[0214] Se añadió gota a gota a temperatura ambiente fluoruro de tetrabutilamonio [1,0 M en THF] (28,0 mL) a una solución de (3-benciloxi-feniletinil)-trimetil-silano (6,40 g, 22,7 mmol) en THF acuoso (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (100 mL) y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La mezcla de crudo se purificó a continuación mediante cromatografía en columna con gel de sílice (acetato de etilo al 10% en hexano) para producir el compuesto del título (89% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.42-7.29 (m, 5H), 7.21 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.04 (s, 1H).

c) Éster etílico del ácido 3-(3-Benciloxi-fenil)-3-cloro-acrílico

[0215] Una mezcla de cloroformiato de etilo (2,90 mL, 26,7 mmol), 3-benciloxi-feniletinilo (2,50 g, 8,91 mmol), y carbonilclorobis-(trifenilfosfina)-rodio (I) (0,03 g, 0,05 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó bajo argón a 110°C durante 12 h. Se extrajo el disolvente bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (10/1) para producir el compuesto del título (50%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.48-7.28 (m, 8H), 7.06 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.31 (q, 2H, J=7.1 Hz), 1.37 (t, 3H, J=7.1 Hz).

d) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3-benciloxi-fenil)-2-etoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0216] Se calentó a 110°C durante 6 días bajo argón una solución de éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (0,20 g, 0,51 mmol), éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3-benciloxi-fenil)-2-etoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (0,18 g, 0,56 mmol), fosfato de potasio (0,16 g, 0,77 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,03 g, 0,08 mmol) y tris(dibenzilideneacetone)dipaladio (0) (0,03 mg, 0,08 mmol) en DMF al 10%/tolueno (3 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo el disolvente bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) para producir el compuesto del título (29%) como una mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) [mezcla E/Z] δ 7.36-7.22 (m, 7H), 7.10 (m, 4H), 6.86 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.01 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.78 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.01 (t, 3H, J=6.8 Hz).

e) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3-benciloxi-fenil)-2-etoxicarbonil-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0217] Se añadió a una solución de éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3-benciloxifenil)-2-etoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico yoduro de samario (II) [0,1 M en THF] (14,8 mL, 14,8 mmol) (0,10 g, 0,15 mmol), hexametilfosforamida (0,39 mL, 2,22 mmol) y etanol o metanol (10 equivalentes) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloruro de amonio saturado (20 mL) a la mezcla de reacción y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La mezcla de crudo se purificó a continuación a través de cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 20% en hexano) para producir el compuesto del título (0,50 g, 50% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.28-7.22 (m, 5H), 7.13 (m, 4H), 7.08 (d, 1H, J=3.2 Hz), 6.86 (m, 1H), 6.79-6.69 (m, 4H), 6.35 (d, 1H, J=3.2 Hz), 5.99 (t, 1H, J=7.5 Hz), 4.98 (s, 2H), 4.29 (t, 2H, J=6.9 Hz), 3.96 (q, 2H, J=7.1 Hz), 3.68 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.01 (t, 3H, J=7.1 Hz).

f) Éster etílico del ácido 3-(3-Benciloxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0218] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3-benciloxifenil)-2-etoxicarbonil-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 43%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.36-7.32 (m, 4H), 7.17-7.07 (m, 6H), 6.77 (m, 4H), 6.43 (m, 2H), 5.99 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.90 (bs, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.03 (q, 2H, J=7.1 Hz), 3.39 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.01 (t, 3H, J=7.1 Hz).

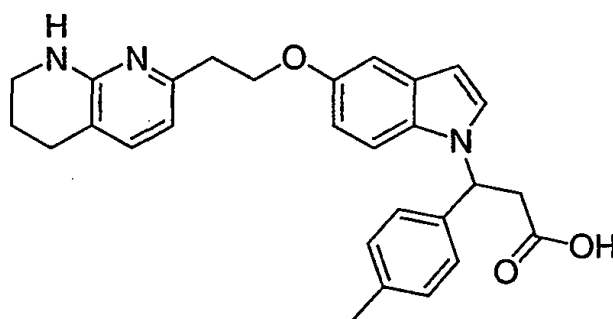
g) Ácido 3-(3-Benciloxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0219] Se puso en microondas a 100°C durante 15 minutos una solución del éster etílico del ácido 3-(3-benciloxifenil)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico (0,08 g, 0,14 mmol), hidróxido de litio (0,01 g, 0,22mmol) y THF/metanol/agua [2,0/1,0/0,2 mL] (3,2 mL). Se añadió cloruro de amonio saturado (10 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano: acetato de etilo (10:1) para producir el compuesto del título (25% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.5 (bs, 1H), 7.49 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.39-7.22 (m, 6H), 7.16 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.80 (m, 4H), 6.60 (dd, 1H, J=2.2, 6.8 Hz), 6.46 (m, 1H), 6.26 (d, 1H, J=7.3 Hz), 6.09 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.38 (m, 3H), 3.29-3.14 (m, 2H), 2.60-2.43 (m, 5H), 1.87 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₃₄H₃₄N₃O₄ 548,3 (M+H); hallado 548,4.

EJEMPLO 19

Ácido 3-[5-[2-(5,6,7,8-Tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-3-p-tolil-propiónico

[0220]



a) 1-Etínil-4-metil-benceno

[0221] El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-yodotolueno disponible comercialmente utilizando el procedimiento representado en el Ejemplo 18, etapa (a) y etapa (b), en un rendimiento global del 60%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.38 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 3.02 (s, 1H), 2.35 (s, 3H).

b) Éster etílico del ácido 3-cloro-3-p-tolil-acrílico

[0222] El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-etínil-4-metil-benceno utilizando el procedimiento representado en el Ejemplo 18, etapa (c), en un rendimiento del 70%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.58 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 7.21 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 6.52 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.33 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

c) Éster tert-butílico del ácido 7-[2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-p-tolil-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0223] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-cloro-3-p-tolil-acrílico y éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento representado en el Ejemplo 18, etapa (d), en un rendimiento del 36% de mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) [Mezcla E/Z] δ 7.33 (m, 1.4H), 7.17 (m, 4.6H), 6.96 (m, 1.6H), 6.74 (m, 2.4H), 6.57 (d, 0.8H, J = 0.8 Hz), 6.50 (d, 0.2H, J = 0.8 Hz), 6.20 (s, 0.8H), 6.11 (s, 0.2H), 4.39 (t, 2H, J = 8.0), 4.01 (m, 2H), 3.78 (t, 2H, J = 4.0), 3.22 (t, 2H, J = 8.0), 2.75 (t, 2H, J = 8.0), 2.44 (s, 0.6H), 2.40 (s, 2.4H), 1.94 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.05 (t, 3H, J = 8.0 Hz).

d) Éster tert-butílico del ácido 7-[2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-p-tolil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil]-3,4-dihidro-2H-(1,8)naftiridin-1-carboxílico

[0224] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-[2-[1-(2-etoxicarbonil-1-p-tolil-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento representado en el Ejemplo 18, etapa (e). La transesterificación tuvo lugar durante la reducción, dando lugar a una mezcla 1:4 de ésteres de etilo y metilo, en un rendimiento del 60%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.30 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.18 (m, 2H), 7.10 (m, 5H), 6.94 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.80 (dd, 1H, J = 2.4, 7.6 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 5.98 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 4.35 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 4.13 (m, 0.4H, éster etílico), 3.77 (m, 2H), 3.59 (s, 2.4H, éster metílico), 3.27 (m, 2H), 3.20 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.72 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.31, (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.11 (t, 0.6H, J = 7.2 Hz, éster etílico).

e) Éster etílico del ácido 3-[5-[2-(5,6,7,8-Tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-3-p-tolil-propiónico

[0225] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-p-tolil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento representado en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 78% de una mezcla 1:1 de ésteres etílicos y metílicos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.16 (m, 3H), 7.08 (m, 5H), 6.81 (dd, 1H, J = 2.4, 9.6 Hz), 6.48 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.43(d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.98 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 5.17 (s, 1H), 4.27 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 4.03 (m, 1H, éster etílico), 3.59 (s, 1.5H, éster metílico) 3.39 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.07 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.69 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.29 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.10 (t, 1.5H, J = 7.2 Hz, éster etílico).

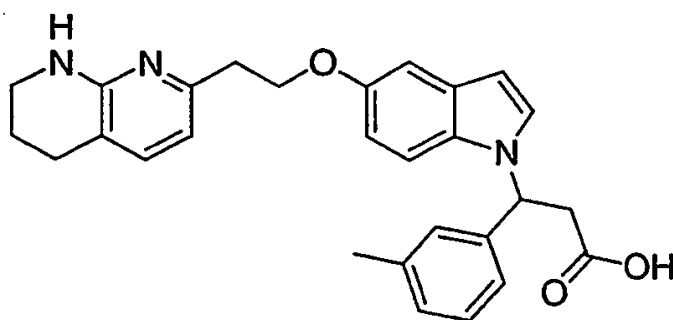
f) Ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-p-tolil-propiónico

[0226] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-p-tolil-propiónico utilizando el procedimiento representado en el Ejemplo 18; etapa (g), en un rendimiento del 23%. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.62 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.06 (m, 3H), 7.01(d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.69 (dd, 1H, J = 2.4, 6.5 Hz), 6.36 (m, 3H), 5.89 (m, 1H), 4.19 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.25 (m, 4H) 2.86 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.60 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.21 (s, 3H), 1.74 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₈H₃₀N₃O₃: 456,2 (M+H); hallado 456,3.

EJEMPLO 20

Ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-m-tolil-propiónico

[0227]



a) 1-Etilil-3-metil-benceno

[0228] El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-yodotolueno disponible comercialmente utilizando los procedimientos representados en el Ejemplo 18, etapa (a) y etapa (b), en un rendimiento global del 37%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.32 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.32 (s, 3H).

b) Éster etílico del ácido 3-cloro-3-m-tolil-acrílico

[0229] El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-etinil-3-metil-benceno utilizando el procedimiento representado en el Ejemplo 18, etapa (c), en un rendimiento del 70%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.48 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.27 (m, J = 8.0 Hz), 2.39 (s, 3H), 1.34 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

c) Éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-m-tolil-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0230] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido 3-cloro-3-m-tolil-acrílico y éster tert-butilico del ácido 7-{2-(1H-indol-5-iloxi)-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento representado en el Ejemplo 18, etapa (d), en un rendimiento del 40% como una mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.19 (m, 2.2H), 7.04 (m, 2.6H), 6.96 (m, 1.6H), 6.86 (m, 1.6H), 6.66 (m, 2H), 6.48 (d, 0.8H, J = 0.8 Hz), 6.40 (d, 0.2H, J = 0.8 Hz), 6.11 (s, 0.8H), 6.04 (s, 0.2H), 4.30 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.13 (t, 2H, J = 6.4), 2.65 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.24 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.94 (t, 3H, J = 6.8 Hz).

d) Éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-p-tolil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0231] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-m-tolil-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento representado en el Ejemplo 18, etapa (e). La transesterificación tuvo lugar durante la reducción, dando lugar a una mezcla 2:3 de

ésteres etílico y metílico, en un rendimiento del 58%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.31 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 7.21 (m, 3H), 7.05 (m, 5H), 6.83 (dd, 1H, J = 2.4, 9.6 Hz), 6.48 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 5.99 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 4.37 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 4.05 (m, 0.8H, éster etílico), 3.77 (m, 2H), 3.60 (s, 1.8H, éster metílico) 3.28 (m, 2H), 3.21 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.74 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.29 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.10 (t, 1.2H, J = 7.2 Hz, éster etílico).

e) Éster etílico del ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-m-tolil-propiónico

[0232] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-p-tolil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 75% de una mezcla 1:1 de ésteres de etilo y metilo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.19 (m, 4H), 7.05 (m, 5H), 6.81 (dd, 1H, J = 2.4, 9.6 Hz), 6.48 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.43(d, 1H, J = 3.2 Hz), 5.97 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 5.30 (s, 1H), 4.29 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 4.05 (m, 1H, éster de etilo), 3.59 (s, 1.5H, éster de metilo) 3.39 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 3.25 (m, 2H), 3.04 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.69 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.28 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.08 (t, 1.5H, J = 8.0 Hz, éster de etilo).

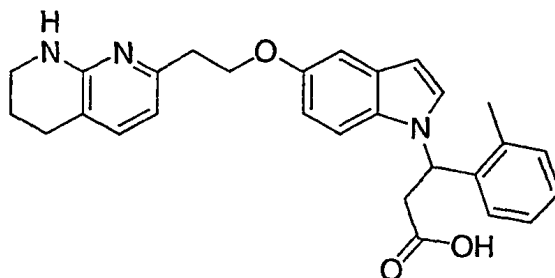
f) Ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-m -tolil-propiónico

[0233] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-m-tolil-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 37%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 10.39 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.05 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 6.77(d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.54 (dd, 1H, J = 4.0, 8.0 Hz), 6.40 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.19 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.02 (dd, 1H, J = 4.0, 8.0 Hz), 3.25 (m, 6H) 2.45 (m, 4H), 2.19 (m, 3H), 1.76 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$: 456,2 (M+H); hallado 456,3.

EJEMPLO 21

Ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-o-tolil-propiónico

[0234]



a) 1-Etínil-2-metil-benceno

[0235] El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-yodotolueno disponible comercialmente utilizando los procedimientos representados en el Ejemplo 18, etapa (a) y etapa (b), en un rendimiento global del 45%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.45 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.45 (s, 3H).

b) Éster etílico del ácido 3-cloro-3-o-tolil-acrílico

[0236] El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-etínil-2-metil-benceno utilizando el procedimiento representado en el Ejemplo 18, etapa (c), en un rendimiento del 70%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.25 (m, 5H), 6.17 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.34 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

c) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-o-tolil-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0237] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-cloro-3-o-tolil-acrílico acid éster etílico y 7-{2-(1H-indol-5-iloxi)-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento representado en el Ejemplo 18, etapa (d), en un rendimiento del 35% de una mezcla isomérica E/Z. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.46 (m, 0.6H), 7.30 (m, 4.8H), 7.10 (m, 1.6H), 7.03 (d, 0.6H, J = 3.6 Hz), 6.94 (m, 1H), 6.85 (m, 0.4H), 6.70 (m, 1H), 6.53 (d, 0.8H, J = 2.8 Hz), 6.47 (d, 0.2H, J = 2.8 Hz), 6.30 (s, 0.2H), 5.82 (s, 0.8H), 4.39 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.22 (t, 2H, J = 6.8), 2.75 (t, 2H, J = 6.8), 2.07 (s, 2.4H), 2.02 (s, 0.6H), 1.94 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.05 (m, 3H).

d) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2 Btoxicarbonil-1-o-tolil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-

1-carboxílico

[0238] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-o-tolil-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e). La transesterificación tuvo lugar durante la reducción, dando lugar a una mezcla 4:1 de ésteres etílico y metílico en un rendimiento del 72%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.25 (m, 7H), 7.15 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.05 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H, J = 2.4, 9.6 Hz), 6.39 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 5.99 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 4.38 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 4.03 (m, 1.6H, éster etílico), 3.77 (m, 2H), 3.60 (s, 0.6H, éster metílico), 3.21 (m, 4H), 2.74 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.40 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.10(t, 2.4H, J = 7.2 Hz, éster etílico).

e) Éster etílico del ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-p-tolil-propiónico

[0239] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-o-tolil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 75% de una mezcla 1:1 de éster etílico y metílico. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.17 (m, 5H), 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.81 (dd, 1H, J = 2.4, 6.4 Hz), 6.46 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.34 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.13 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 4.91 (s, 1H), 4.26 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 4.10 (m, 1H, éster etílico), 3.56 (s, 1.5H, éster metílico), 3.38 (m, 2H), 3.17 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.08 (t, 2H, J = 1.2 Hz), 2.67 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.20 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.07 (t, 1.5H, J = 7.2 Hz).

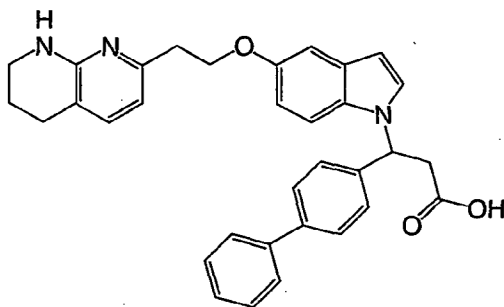
f) Ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-o -tolil-propiónico

[0240] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-p-tolil-propiónico utilizando el procedimiento representado en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 30%. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.49 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.33 (s, 1H), 7.14 (m, 5H), 7.05 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.69 (dd, 1H, J = 2.4, 6.5 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.06 (m, 1H), 4.21 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.21 (m, 4H) 2.99 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.67 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.34 (s, 3H), 1.77 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₈H₃₀N₃O₃: 456,2 (M+H); hallado 456,3.

EJEMPLO 22

Ácido 3-Bifenil-4-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0241]



a) Éster etílico del ácido 3-bifenil-4-il-3-cloro-acrílico

[0242] El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-etinil-bifenilo disponible comercialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo, 18 etapa (c), en un rendimiento del 22%. ¹H RMN (Cl₃CD), δ: 7.76 (m, 2H), 7.61 (m, 5H), 7.45 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.29 (c, 2H, J= 8.0 Hz), 1.34 (t, 3H, J= 7.2 Hz).

b) Éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(1-Bifenil-4-il-2-etoxicarbonil-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0243] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butilico del ácido 7-{2-(1H-indol-5-iloxi)-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico y éster etílico del ácido 3-bifenil-4-il-3-cloro-acrílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (d), en un rendimiento del 8 % como una mezcla de isómeros E/Z. ¹H RMN (Cl₃CD), δ: 7.65 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.46 (m, 4H), 7.37 (m, 0.35H), 7.32 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.12 (d, 0.65H, J= 2.5 Hz), 7.09 (m, 1H), 6.99 (d, 0.35H, J= 3.5 Hz), 6.95 (d, 0.65H, J= 7.6 Hz), 6.94 (d, 0.35H, J= 7.6 Hz), 6.80 (d, 0.65H, J= 9.0 Hz), 6.78 (dd, 0.35H, J= 2.5, 9.0 Hz), 6.72 (dd, 0.65H, J= 2.3, 8.8 Hz), 6.59 (d, 0.65H, J= 3.5Hz), 6.51 (d, 0.35H, J= 3.2 Hz), 6.27 (s, 0.65H), 6.16 (s, 0.35H), 4.38 (m, 2H), 4.12 (c, 1.3H, J= 8.0 Hz), 4.00 (c, 0.7H, J= 8.0 Hz), 3.76 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, J= 8Hz), 3.21 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.52 (m, 9H), 1.28 (t, 1.95 H, J= 8.0 Hz), 1.18 (t, 1.05H, J= 8.0 Hz).

c) Éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(1-Bifenil-4-il-2-etoxicarbonil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-

[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0244] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(1-bifenil-4-il-2-etoxicarbonil-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 59%. ¹H RMN (Cl₃CD), δ: 7.43 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 4H), 7.02 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.88 (d, 1H, J= 7.4 Hz), 6.76 (dd, 1H, J= 2.5, 9.0 Hz), 6.38 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 5.98 (t, 1H, J= 7.4 Hz), 4.29 (m, 2H), 3.98 (c, 2H, J= 7.2 Hz), 3.36 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.18 (t, 3H, J= 7.2 Hz).

d) Éster etílico del ácido 3-Bifenil-4-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0245] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(1-bifenil-4-il-2-etoxicarbonil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 43%. ¹H RMN (Cl₃CD), δ: 7.44 (m, 4H), 7.34 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 7.02 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 6.73 (dd, 1H, J= 2.3, 8.8 Hz), 6.41 (d, 1H, J= 3.0 Hz), 5.98 (t, 1H, J= 7.7 Hz), 4.23 (t, 2H, J= 6.0 Hz), 3.98 (c, 2H, J= 6.92 Hz), 3.68 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.05 (t, 2H, J= 6.3 Hz), 2.64 (t, 2H, J= 6.3 Hz), 1.83 (m, 2H), 1.03 (t, 3H, J= 6.9 Hz).

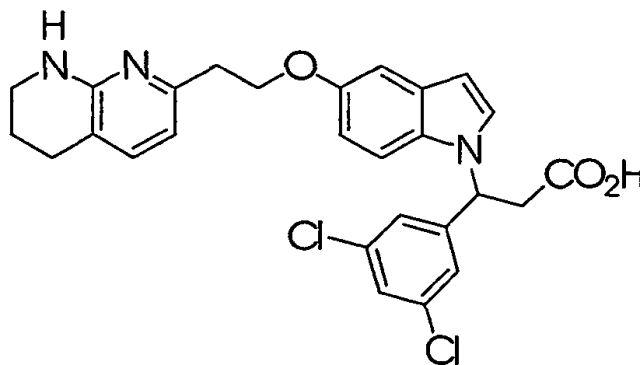
e) Ácido 3-Bifenil-4-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0246] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-bifenil-4-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 83%. ¹H RMN (Cl₃CD), δ: 7.45 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.15 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 7.02 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 6.80 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.57 (dd, 1H, J= 2.3, 8.8 Hz), 6.44 (m, 1H), 6.19 (d, 1H, J= 7.4 Hz), 6.11 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 1.76 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI calculado para C₃₃H₃₂N₃O₃: 518,2, (M+1); hallado: 518,4.

EJEMPLO 23

Ácido 3-(3,5-dicloro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0247]



a) (3,5-Dicloro-feniletinil)-trimetil-silano

[0248] El compuesto del título se sintetizó a partir de 1,3-dicloro-5-yodo-benceno utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (a), en un rendimiento del 98%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.34-7.33 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 0.24 (s, 9 H).

b) 1,3-Dicloro-5-etinil-benceno

[0249] A una solución de (3,5-dicloro-feniletinil)-trimetil-silano (1.97 g, 8.1 mmol) en metanol (40 mL) se añadió una solución de hidróxido de potasio (6,8 mg, 0,12 mmol) en H₂O (0,24 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL), y se extrajo con hexano hasta que la extracción de producto no mostró producto mediante TLC. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, y se concentró para producir el compuesto del título (1,21 g, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.37-7.34 (m, 3H), 3.15 (s, 1H).

c) Éster etílico del ácido (3,5-Dicloro-fenil)-propinoico

[0250] A una solución de diisopropilamina (0,23 mL) en THF (0,6 mL) a -78 °C se añadió una solución de n-butillitio (0,46 mL, 2,0 M en hexano). La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 minutos, 0°C durante 15 min., y se enfrió hasta -78 °C. A esta mezcla se añadió una solución de 1,3-dicloro-5-etinil-benceno (136 mg, 0,80 mmol) en THF (1,0 mL)

durante 2 minutos. Después de agitación a -78°C durante 1 h, se añadió una solución de cloroformiato de etilo (0,09 mL) en THF (0,2 mL), y se agitó durante 1 h a -78°C . La mezcla de reacción se detuvo con cloruro de amonio saturado, se calentó hasta temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y sometió a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con hexano para producir el compuesto del título (0,16 g, 87 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.47-7.44 (m, 3H), 4.31 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 1.36 (t, 3H, $J=7.2$ Hz).

d) Éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[1-(3,5-Dicloro-fenil)-2-etoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0251] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido (3,5-dicloro-fenil)-propinoico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 43% como una mezcla de isómeros E/Z. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.49-7.43 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J=1.9$ Hz), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.85 (d, 1H, $J=3.5$ Hz), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.59 (d, 0.2 H, $J=3.4$ Hz), 6.52 (d, 0.8H, $J=3.5$ Hz), 6.20 (s, 0.2H), 6.19 (s, 0.8 H), 4.41-4.36 (m, 2H), 4.12 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.76 (t, 2H, $J=5.6$ Hz), 3.21 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.74 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.26 (t, 3H, $J=7.2$ Hz).

e) Éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[1-(3,5-Dicloro-fenil)-2-etoxicarbonil-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0252] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[1-(3,5-diclorofenil)-2-etoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 75%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.31 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.25-7.24 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 3H), 7.04-7.03 (m, 2H), 6.94 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.84 (dd, 1H, $J=2.4, 8.9$ Hz), 6.48 (d, 1H, $J=3.2$ Hz), 5.93 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 4.37 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.76 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.30-3.16 (m, 4H), 2.73 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.92 (p, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.50 (s, 9H), 1.12 (t, 3H, $J=7.1$ Hz).

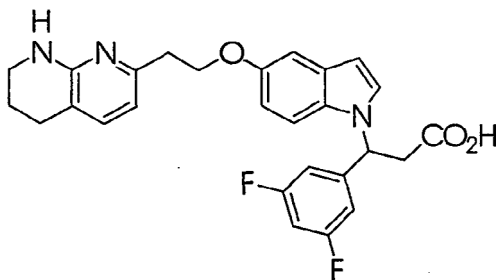
f) Ácido 3-(3,5-Dicloro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0253] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[1-(3,5-diclorofenil)-2-etoxicarbonil-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico en dos etapas utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 16, etapa (f), y Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 41%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 10.35 (bs, 1H), 7.44 (d, 1H, $J=3.2$ Hz), 7.19-7.11 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.87 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 6.63 (dd, 1H, $J=2.2, 8.9$ Hz), 6.49 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 6.29 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 6.05 (dd, 1H, $J=4.8, 10.5$ Hz), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.26-3.08 (m, 2H), 2.70-2.53 (m, 4H), 1.85-1.82 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 510,1 (M+H); hallado 510,4.

EJEMPLO 24

Ácido 3-(3,5-Difluoro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0254]



a) (3,5-Difluoro-feniletinil)-trimetil-silano

[0255] El compuesto del título se sintetizó a partir de 1,3-difluoro-5-bromobenceno utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (a), en un rendimiento del 96%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.02-6.93 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 0.25 (s, 9H).

b) 1-Etinil-3,5-difluoro-benceno

[0256] El compuesto del título se sintetizó a partir de (3,5-difluorofeniletinil)-trimetil-silano utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, etapa (b), en un rendimiento del 79%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.04-6.97 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 1H), 3.14 (s, 1H).

c) Éster etílico del ácido (3,5-Difluoro-fenil)-propinoico

5 [0257] El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-etinil-3,5-difluorobenceno utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, etapa (c), en un rendimiento del 69%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.13-7.07 (m, 2H), 6.92 (tt, 1H, J=2.3, 8.8 Hz), 4.31 (q, 2H, J=7.2 Hz), 1.36 (t, 3H, J=7.2 Hz).

d) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-2-etoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

10 [0258] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido (3,5-difluoro-fenil)-propinoico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 47%, como una mezcla de isómeros E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.33-7.31 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, J=3.3 Hz), 6.95-6.80 (m, 4H), 6.75-6.74 (m, 2H), 6.58 (d, 0.54H, J=3.4 Hz), 6.52 (dd, 0.46H, J=0.6, 3.5 Hz), 6.23 (s, 0.54H), 6.18 (s, 0.46H), 4.41-4.36 (m, 2H), 4.00 (q, 2H, J=7.1Hz), 3.76 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.21 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.73 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.96-1.89 (m,2H), 1.52 (s, 9H), 1.02 (t, 3H, J=7.1Hz).

e) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-2-metoxicarbonil-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

20 [0259] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3,5-difluorofenil)-2-etoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi }-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 71%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.30 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.25-7.10 (m, 3H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.70-6.65 (m, 3H), 6.47 (d, 1H, J=3.3 Hz), 5.96 (t, 1H, J=7.9 Hz), 4.38-4.35 (m, 2H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.33-3.18 (m, 4H), 2.74-2.70 (m, 2H), 1.95-1.88 m, 2H), 1.51 (s, 9H).

f) Éster metílico del ácido 3-(3,5-Difluoro-fenil)-3-{ 5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

30 [0260] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3,5-difluorofenil)-2-etoxicarbonil-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 95%. Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₈H₂₈F₂N₃O₃ 492,2 (M+H); hallado 492,4.

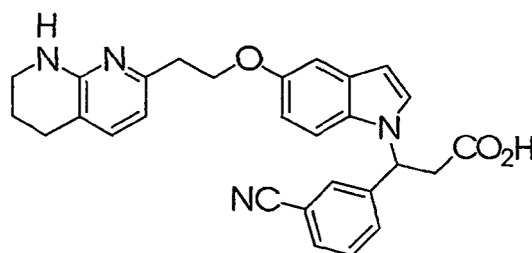
g) Ácido 3-(3,5-Difluoro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

40 [0261] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-(3,5-difluoro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 80%. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.72 (d, 1H, J=3.3 Hz), 7.48 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.21 (d, 1H, J=7.0 Hz), 7.12-7.08 (m, 3H), 7.04 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.72 (dd, 1H, J=2.4, 8.9 Hz), 6.46 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.41 (d, 1H, J=3.3 Hz), 6.00 (dd, 1H, J=5.6, 9.3 Hz), 4.21 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.50-3.28 (m, 4H), 2.94 (t, 2H, J=6.4 Hz), 2.64 (t, 2H, J=5.9 Hz), 1.76 (p, 2H, J=5.8 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₇H₂₆F₂N₃O₃ 478,2 (M+H); hallado 478,3.

45 EJEMPLO 25

Ácido 3-(3-ciano-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

50 [0262]



65 a) 3-Trimetilsilaniletinil-benzonitrilo

[0263] El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-bromobenzonitrilo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (a), en un rendimiento del 99%. ¹H RMN (CDCl₃) δ7.74 (dt, 1H, J=0.6, 6.3 Hz), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 0.26 (s, 9H).

5 b) 3-Etinil-benzonitrilo

[0264] El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-trimetilsilaniletinil-benzonitrilo utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa (b), en un rendimiento del 90%. ¹H RMN (CDCl₃) δ7.77 (t, 1H, J=1.4 Hz), 7.70 (td, 1H, J=1.3, 7.8 Hz), 7.63 (td, 1H, J=1.4, 7.8 Hz), 7.45 (dt, 1H, J=0.4, 7.9 Hz), 3.19 (s, 1H).

10

c) Éster etílico del ácido (3-ciano-fenil)-propinoico

[0265] El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-etinil-benzonitrilo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, etapa (c), en un rendimiento del 80%. ¹H RMN (CDCl₃) δ6.87-6.86 (m, 1H), 7.80 (td, 1H, J=1.3, 7.9 Hz), 7.73 (td, 1H, J=1.3, 7.9 Hz), 7.53 (t, 1H, J=7.9 Hz), 4.32 (q, 2H, J=7.2 Hz), 1.37 (t, 3H, J=7.2 Hz).

15

d) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3-Ciano-fenil)-2-etoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

20

[0266] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido (3-cianofenil)propinoico utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 16, etapa (c1), en un rendimiento del 71% como una mezcla de Isómeros E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) δ7.79-7.48 (m, 4H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H, J=2.3, 7.6 Hz), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.75-6.66 (m, 1H), 6.60 (dd, 0.56H, J=0.6, 3.3 Hz), 6.53 (dd, 0.44H, J=0.5, 3.5 Hz), 6.23 (s, 0.6 H), 6.22 (s, 0.4H), 4.41-4.36 (m, 2H), 4.11 (q, 0.9H, J=7.1 Hz), 4.03 (q, 1.1H, J=7.1 Hz), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.21 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.73 (t, 2H, J=6.7 Hz), 1.92 (p, 2H, J=6.6 Hz), 1.52 (s, 9 H), 1.20 (t, 1.3H, J=7.1 Hz), 1.04 (t, 1.7H, J=7.2Hz).

25

e) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3-Ciano-fenil)-2-etoxicarbonil-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

30

[0267] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3-cianofenil)-2-etoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 80% como una mezcla de éster etílico y metílico. ¹H RMN (CDCl₃) δ7.56-7.53 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 4H), 7.18-7.17 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.94 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.82 (dd, 1H, J=2.4, 8.9 Hz), 6.49 (d, 1H, J=3.2 Hz), 6.02 (t, 1H, J=7.5 Hz), 4.36 (t, 2H, J=6.9 Hz), 4.08 (q, 0.52H, J=7.1 Hz), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.65 (s, 2.2H), 3.36-3.18 (m, 4H), 2.73 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.12 (t, 0.8H, J=7.1Hz).

35

f) Éster etílico del ácido 3-(3-Ciano-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

40

[0268] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-(3-ciano-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (e), en un rendimiento del 50% como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ7.56-7.53 (m, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.17 (t, 1H, J=3.0 Hz), 7.10-7.08 (m, 3H), 6.82 (dd, 1H, J=2.4, 8.9 Hz), 6.49-6.46 (m, 2H), 6.02 (t, 1H, J=7.5 Hz), 5.04 (bs, 1H), 4.28 (t, 2H, J=6.8 Hz), 4.07 (q, 0.6 H, J=6.2 Hz), 3.63 (s, 2.1H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 4H), 3.03 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.69 (t, 2H, J=6.3 Hz), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.12 (t, 0.9H, J=7.1 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₉H₂₉N₄O₃ 481,2 (éster metílico, M+H); hallado 481,4. Calculado para C₃₀H₃₁N₄O₃ 495,2 (éster etílico, M+H); hallado 495,3.

45

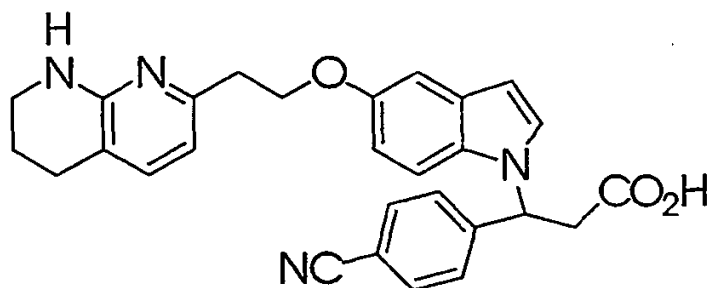
[0269] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3-cianofenil)-2-etoxicarbonil-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 50% como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃) δ9.72 (bs, 1H), 7.47 (d, 1H, J=6.5 Hz), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.19 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.11 (d, 1H, J=8.9 Hz), 6.89 (bs, 1H), 6.64 (d, 1H, J=8.7 Hz), 6.48 (d, 1H, J=2.5 Hz), 6.35 (d, 1H, J=7.3 Hz), 6.09 (dd, 1H, J=5.5, 9.5 Hz), 3.85-3.68 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.79-2.83 (m, 4H), 1.87-1.81 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₈H₂₈N₄O₃ 467,2 (M+H); hallado 467,3.

50

EJEMPLO 26

60 Ácido 3-(4-ciano-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0270]



a) 4-Trimetilsilaniletinil-benzonitrilo

[0271] El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-benzobenzonitrilo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (a), en un rendimiento del 80%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.60-7.58 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 0.26 (s, 9H).

b) 4-Etinil-benzonitrilo

[0272] El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-trimetilsilaniletinil-benzonitrilo utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa (b), en un rendimiento del 75%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.64-7.61 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 2H), 3.30 (s, 1H).

c) (4-Ciano-fenil)-propinoico acid éter etílico

[0273] El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-etinil-benzonitrilo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, etapa (c), en un rendimiento del 59%. El producto crudo se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

d) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(4-Ciano-fenil)-2-etoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0274] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido (4-ciano-fenil)-propinoico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (c1), en un rendimiento del 78% como una mezcla de isómeros E/Z. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.74-7.64 (m, 2H), 7.51 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.84-6.65 (m, 2H), 6.59 (d, 0.6H, J=3.3 Hz), 6.52 (d, 0.4H, J=3.5 Hz), 6.27 (s, 0.6H), 6.23 (s, 0.4H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.11 (q, 0.8H, J=7.1 Hz), 4.03 (q, 1.2H, J=7.1 Hz), 3.76 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.20 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.73 (t, 2H, J=6.7 Hz), 1.93 (p, 2H, J=6.6 Hz), 1.52 (s, 9H), 1.20 (t, 1.2H, J=7.1 Hz), 1.04 (t, 1.8H, J=7.1 Hz).

e) Éster metílico del ácido 3-(4-Ciano-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0275] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(4-cianofenil)-2-etoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 45%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.26-7.11 (m, 2H), 7.03 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.46-6.43 (m, 2H), 6.09-6.05 (m, 1H), 4.19 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.56 (s, 3H), 3.41-3.33 (m, 4H), 2.94 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.66 (t, 2H, J=6.2 Hz), 1.83 (p, 2H, J=6.3 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ 481,2 (M+H); hallado 481,4.

f) Ácido 3-(4-Ciano-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

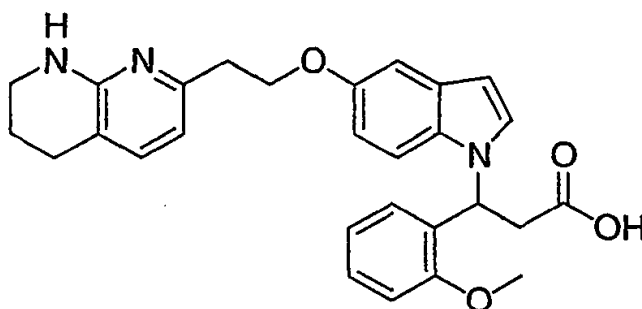
[0276] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster metílico del ácido 3-(4-ciano-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 43%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 10.38 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 4H), 6.87 (s, 1H, J=2.3 Hz), 6.62 (dd, 1H, J=2.3, 8.9 Hz), 6.48 (d, 1H, J=3.1 Hz), 6.30 (d, 1H, J=7.3 Hz), 6.14 (dd, 1H, J=5.1, 10.2 Hz), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.39 (bt, 2H, J=5.1 Hz), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.74-2.58 (m, 4H), 1.87-1.82 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ 467,2 (M+H); hallado 467,3.

EJEMPLO 27

Ácido 3-(2-Metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

5 [0277]

10



15

20 a) (2-Metoxi-feniletinil)-trimetil-silano

[0278] El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-yodo-2-metoxi-benceno disponible comercialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (a), en un rendimiento del 98%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.60 (dd, 1H, J=1.8, 5.8 Hz), 7.43 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 0.34 (s, 9H).

25

b) 2-Metoxi-feniletinilo

[0279] El compuesto del título se sintetizó a partir de (2-metoxi-feniletinil)-trimetil-silano utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (b), en un rendimiento del 63%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.46 (dd, 1H, J=1.6, 6.0 Hz), 7.30 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30 (s, 1H).

30

c) Éster etílico del ácido (2-Metoxi-fenil)-propiónico

[0280] El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-metoxi-feniletinil utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, etapa (c), en un rendimiento del 71%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.27 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.28 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.79 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, J=7.2 Hz).

35

d) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[2-Etoxicarbonil-1-(2-metoxi-fenil)-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

40

[0281] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido (2-metoxi-fenil)-propiónico y éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-Indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 80% como una mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) [Mezcla E/Z] δ 7.45 (m, 1H), 7.28-6.95 (m, 4H), 6.85-6.60 (m, 4H), 6.49 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.09 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.68 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.25 (t, 3H, J=6.8 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₃₀H₃₂N₃O₄ 498,2 (M-Boc+H); hallado 498,4.

45

e) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[2-Etoxicarbonil-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

50

[0282] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[2-etoxicarbonil-1-(2-metoxi-fenil)-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 44%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.34-7.21 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 6.99-6.80 (m, 4H), 6.45 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.04 (q, 2H, J=7.1 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.08 (t, 3H, J=7.1 Hz).

55

f) Éster etílico del ácido 3-(2-Metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0283] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[2-etoxicarbonil-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 84%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.25-7.18 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.90-6.81 (m, 4H), 6.44 (m, 2H), 6.38 (m, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.11 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.21 (t, 3H, J=7.2 Hz).

60

g) Ácido 3-(2-Metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

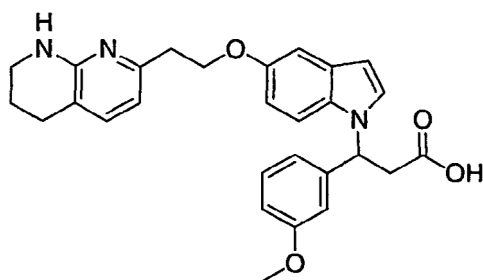
65

[0284] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido 3-(2-metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 14%. ¹H RMN (CDCl₃/CD₃OD) δ 7.57 (m, 1H), 7.27-7.14 (m, 3H), 6.90 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.80 (m, 3H), 6.60 (dd, 1H, J=2.4, 6.4 Hz), 6.46 (m, 2H), 6.29 (d, 1H, J=7.6 Hz), 3.93 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.36-3.12 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 1.86 (m, 2H); Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₈H₃₀N₃O₄ 472,2 (M+H); hallado 472,3.

EJEMPLO 28

Ácido 3-(3-Metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0285]



a) (3-Metoxi-feniletinil)-trimetil-silano

[0286] El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-yodo-3-metoxi-benceno disponible comercialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (a), en un rendimiento del 98%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.23 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.08 (dt, 1H, J=1.2, 7.6 Hz), 7.02 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 0.28 (s, 9H).

b) 3-Metoxi-feniletinilo

[0287] El compuesto del título se sintetizó a partir de (3-metoxi-feniletinil)-trimetil-silano utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (b), en un rendimiento del 74%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.25 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.12 (d, 1H, J=1.0 Hz), 7.04 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.09 (s, 1H).

c) Éster etílico del ácido (3-metoxi-fenil)-propinoico

[0288] El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-metoxi-feniletinil utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, etapa (c), en un rendimiento del 87%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.26 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.18 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.30 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.79 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, J=7.2 Hz).

d) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[2-Etoxicarbonil-1-(3-metoxi-fenil)-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0289] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido (3-metoxi-fenil)-propinoico y éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-Indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 90% como una mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) [Mezcla E/Z] δ 7.45-6.68 (m, 9H), 6.49 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.13 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.76 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.68 (s, 2.1H), 3.58 (s, 0.9H), 3.20 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, J=6.8 Hz), 1.90 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.26 (t, 2.1H, J=7.2 Hz), 1.13 (t, 0.9H, J=7.2 Hz). Espectro de Masas (LCMS, ESI) calculado para C₃₀H₃₂N₃O₄ 498,2 (M-Boc+1); hallado 498,4.

e) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[2-Etoxicarbonil-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0290] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[2-etoxicarbonil-1-(3-metoxi-fenil)-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 38%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.32 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.22 (m, 3H), 7.10 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.96 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.80 (m, 3H), 6.71 (m, 1H), 6.45 (d, 1H, J=3.2 Hz), 5.99 (t, 1H, J=7.5 Hz), 4.38 (t, 2H, J=9.6 Hz), 4.07 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.33-3.20 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.93 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.12 (t, 3H, J=7.1 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₃₀H₃₄N₃O₄ 500,3 (M-Boc+1); hallado 500,4.

f) Éster etílico del ácido 3-(3-Metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0291] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-etoxicarbonil-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 78%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.21 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 6.80 (m, 4H), 6.45 (m, 2H), 6.00 (t, 1H, J=8.0 Hz), 4.86 (bs, 1H), 4.30 (t, 2H, J=8.0 Hz), 4.05 (q, 2H, J=8.0 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.10 (t, 3H, J=8.0 Hz).

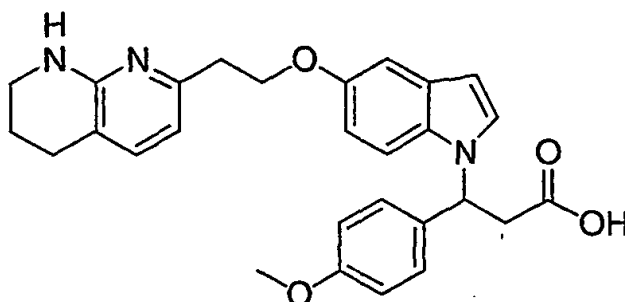
g) Ácido 3-(3-Metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0292] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido 3-(3-metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 22%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.5 (bs, 1H), 7.50 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.26 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.82 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.72 (m, 3H), 6.60 (dd, 1H, J=2.3, 6.5 Hz), 6.46 (dd, 1H, J=3.0 Hz), 6.24 (d, 1H, J=7.3 Hz), 6.09 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.46-3.15 (m, 6H), 2.59 (m, 3H), 2.446 (m, 1H), 1.81 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₈H₃₀N₃O₄ 472,2 (M+H); hallado 472,3.

EJEMPLO 29

Ácido 3-(4-Metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0293]



a) (4-Metoxi-feniletinil)-trimetil-silano

[0294] El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-yodo-4-metoxi-benceno disponible comercialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (a), en un rendimiento del 95%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.43 (d, 2H, J=4.6 Hz), 6.83 (d, 2H, J=4.6 Hz), 3.82 (s, 3H), 0.26 (s, 9H).

b) 4-Metoxi-feniletinilo

[0295] El compuesto del título se sintetizó a partir de (4-metoxi-feniletinil)-trimetil-silano utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (b), en un rendimiento del 88%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.46 (d, 2H, J=4.9 Hz), 6.87 (d, 2H, J=4.9 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.02 (s, 1H).

c) Éster etílico del ácido (4-metoxi-fenil)-propinoico

[0296] El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-metoxi-feniletinilo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, etapa (c), en un rendimiento del 69%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.53 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.87 (d, 2H, J=8.8 Hz), 4.28 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.82 (s, 3H), 1.34 (t, 3H, J=7.2 Hz).

d) Éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-Etoxicarbonil-1-(4-metoxi-fenil)-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0297] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido (4-metoxi-fenil)-propinoico y éster tert-butilico del ácido 7-[2-(1H-Indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 88% como una mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) [Mezcla E/Z] δ 7.32 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.11-6.85 (m, 6H), 6.70 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.13 (s, 0.5H), 6.03 (s, 0.5H), 4.40 (m, 2H), 4.10 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.86 (s, 1.5H), 3.83 (s, 1H), 3.76 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.70 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.20 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.70 (t, 2H, J=6.8 Hz, J=6.8 Hz), 1.90 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.23 (t, 1.5H, J=7.2 Hz), 1.18 (t, 1.5H, J=7.2 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₃₀H₃₂N₃O₄ 498,2 (M-Boc+H); hallado 498,4.

e) Éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-Etoxicarbonil-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

5 **[0298]** El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-etoxicarbonil-1-(4-metoxi-fenil)-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 37%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.24-7.00 (m, 6H), 6.87-6.73 (m, 4H), 6.33 (d, 1H, J=2.8 Hz), 5.89 (m, 1H), 4.28 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.96 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.68 (m, 5H), 3.16 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.02 (t, 3H, J=7.2 Hz).

10 f) Éster etílico del ácido 3-(4-Metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

15 **[0299]** El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-etoxicarbonil-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 80%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.28-7.08 (m, 6H), 6.83 (m, 4H), 6.43 (d, 1H, J=2.8 Hz), 5.97 (m, 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.05 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.11 (t, 3H, J=7.2 Hz).

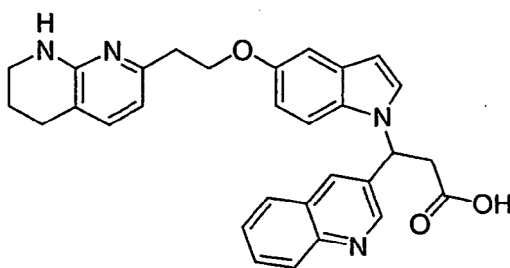
20 g) Ácido 3-(4-Metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

25 **[0300]** El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido 3-(4-metoxi-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 15%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.6 (bs, 1H), 7.47 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.28 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.08 (m, 3H), 6.84 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.76 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.61 (dd, 1H, J=2.4, 6.5 Hz), 6.46 (m, 1H), 6.25 (d, 1H, J=7.3 Hz), 6.08 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.46 (m, 1H), 1.85 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₈H₃₀N₃O₄ 472,2 (M-Boc+H); hallado 472,3.

EJEMPLO 30

30 Ácido 3-Quinolin-3-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0301]



45 a) 3-Etinil-quinolina

50 **[0302]** El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-bromoquinolina utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 18, etapa (a) y etapa (b), en un rendimiento del 68%. ¹H RMN Cl₃CD, δ: 3.28 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.09 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 8.29 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 8.95 (d, 1H, J= 2.0 Hz).

b) Éster etílico del ácido quinolin-3-il-propinoico

55 **[0303]** El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-etinil-quinolina utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, etapa (c), en un rendimiento del 34%. ¹H RMN Cl₃CD, δ: 1.38 (t, 3H, J= 7.2 Hz), 4.34 (c, 2H, J= 7.2 Hz), 7.60 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.11 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 8.40 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 8.99 (d, 1H, J= 2.0 Hz).

c) Éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-2-etoxicarbonil-1-quinolin-3-il-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

60 **[0304]** El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido quinolin-3-il-propinoico y éster tert-butilico del ácido 7-[2-(1H-indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 81% como una mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.90 (m, 1H), 8.14 (m, 1.3H), 8.04 (m, 0.7H), 7.79 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.13(m, 2H), 6.93 (m, 1.3H), 6.75 (m, 1.7H), 6.63 (d, 0.7H, J= 3.2 Hz), 6.53 (d, 0.3H, J= 3.2 Hz), 6.38 (s, 0.7H), 6.32 (s, 0.3H), 4.38 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.75 (t, 2H, J= 6.4 Hz), 3.19 (t, 2H, J= 6.4 Hz), 2.72 (t, 2H, J= 6.4 Hz), 1.91 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.13 (t, 0.9H, J= 7.0 Hz), 1.05 (t, 2.1H, J= 7.0Hz).

d) Éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-quinolin-3-il-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

5 **[0305]** El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-quinolin-3-il-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 17%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.81 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.10 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.11 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 2.4, 6.4 Hz), 6.50 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.24 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 4.37 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 4.10 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.40 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.20 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.73 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 1.92 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.13 (t, 3H, J = 6.8 Hz).

e) Éster etílico del ácido 3-quinolin-3-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

15 **[0306]** El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-quinolin-3-il-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 60%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.83 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.71 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H, J = 2.4, 6.4 Hz), 6.49 (m, 2H), 6.24 (t, 1H, J = 3.2 Hz), 4.95 (s, 1H), 4.29 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 4.08 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.05 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.70 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.92 (m, 2H), 1.13 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

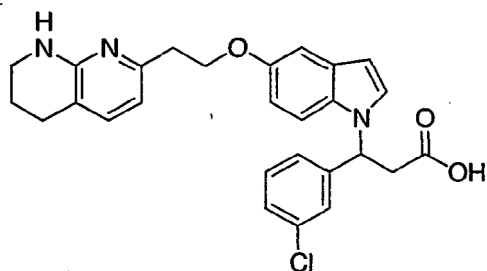
f) Ácido 3-quinolin-3-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

25 **[0307]** El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-quinolin-3-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 21%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.21 (bs, 1H), 8.87 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.67 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.13 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.54 (dd, 1H, J = 0.8, 8.8 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.30 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 1.82 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₃₀H₂₉N₄O₃: 493,2 (M+H), Hallado: 493,3.

EJEMPLO 31

Ácido 3-(3-Cloro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

35 **[0308]**



a) (3-Cloro-feniletinil)-trimetil-silano

50 **[0309]** El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-yodo-3-cloro-benceno disponible comercialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (a), en un rendimiento del 98%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.48 (t, 1H, J=1.8 Hz), 7.36 (dt, 1H, J=1.4, 7.5 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 0.28 (s, 9H).

b) 3-Cloro-feniletinilo

55 **[0310]** El compuesto del título se sintetizó a partir de (3-cloro-feniletinil)-trimetil-silano utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, etapa (b), en un rendimiento del 98%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.48 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 3.11 (s, 1H).

60 c) (3-Cloro-fenil)-propinoico acid éster etílico

[0311] El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-cloro-feniletinilo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, etapa (c), en un rendimiento del 52%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.61 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 4.32 (q, 2H), 1.31 (t, 3H).

65 d) Éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[1-(3-Cloro-fenil)-2-etoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-

[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0312] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido (3-cloro-fenil)-propinoico y éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-Indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 90% como una mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) [Mezcla E/Z] δ 7.36-7.24 (m, 2H), 7.14-7.6.70 (m, 8H), 6.56 (s, 0.5H), 6.48 (m, 0.5H), 6.21 (s, 0.5H), 6.14 (s, 0.5H), 4.37 (m, 2H), 4.12 (q, 2H, J=6.8 Hz), 3.76 (m, 2H), 3.20 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.73 (t, 2H, J=6.8 Hz), 1.92 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.26 (t, 3H, J=7.2 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₉H₂₉ClN₃O₃ 502,2 (M-Boc+1); hallado 502,4.

e) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3-Cloro-fenil)-2-etoxicarbonil-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0313] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3-clorofenil)-2-etoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 86%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.23-7.01 (m, 7H), 6.94 (m, 1H), 6.85 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.75 (dd, 1H, J=2.4, 6.5 Hz), 6.37 (d, 1H, J=4.0 Hz), 5.89 (t, 1H, J=7.5 Hz), 4.28 (q, 2H, J=6.9 Hz), 3.98 (q, 2H, J=7.1 Hz), 3.67 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.64 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.83 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.02 (t, 3H, J=7.1 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₉H₃₁ClN₃O₃ 504,2 (M-Boc+H); hallado 504,4.

f) Éster etílico del ácido 3-(3-Cloro-fenil)-3-{ 5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico

[0314] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(3-Clorofenil)-2-etoxicarbonil-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 63%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.26-7.00 (m, 8H), 6.82 (dd, 1H, J=2.4, 6.4 Hz), 6.46 (m, 1H), 5.97 (t, 1H, J=7.6 Hz), 4.85 (bs, 1H), 4.30 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.06 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.39 (m, 2H), 3.31-3.18 (m, 2H), 3.03 (t, 1H, J=6.8 Hz), 2.68 (t, 2H, J=6.4 Hz), 1.89 (m, 2H), 1.10 (t, 3H, J=7.2 Hz).

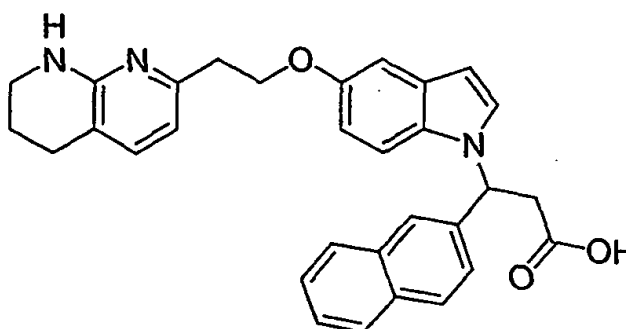
g) Ácido 3-(3-Cloro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico

[0315] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 30%. ¹H RMN (CDCl₃/CD₃OD) δ 7.24 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.13 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.03 (m, 4H), 6.85 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.33 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.76 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₇H₂₇ClN₃O 476,2 (M+H); hallado 476,9.

EJEMPLO 32

Ácido 3-Naftalen-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico

[0316]



a) Éster etílico del ácido 3-naftalen-2-il-3-oxo-propiónico

[0317] Se añadió dietilcarbonato (3,90 mL, 33,0 mmol) a una emulsión de hidruro de sodio (1,30 g, 33,0 mmol) en tolueno (100 mL) a temperatura ambiente bajo Ar. Se añadió inmediatamente una solución de 2-acetofenona (5,00 g, 29,0 mmol) en tolueno (30 mL) y la mezcla se calentó a refluxo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se extrajo bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre sílice (acetato de etilo al 2,5%/hexanos) para producir el compuesto del título (4,45 g, 55%, mezcla 3:1 de forma ceto/enol) como un aceite claro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 12.69 (s, 0.25H, enol), 8.46 (d, 0.75H, J = 0.8 Hz), 8.37 (d, 0.25H, J = 0.8 Hz), 7.98 (m, 2H), 7.88(m, 3H), 7.78 (m, 0.25H), 7.57 (m, 2.75H), 5.82 (s, 0.25H, enol), 4.27 (m, 2H), 4.13 (s, 1.5H, keto) 1.36 (t, 0.75H, J = 8.0 Hz), 1.27 (t, 1.25H, J = 8.0 Hz).

b) Éster etílico del ácido naftaleno-2-il-propinoico

5 **[0318]** Se añadió gota a gota anhídrido triflico (2,9 mL, 17 mmol) a una solución de óxido de trifenilfosfina (4,8 g, 17 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 mL) a 0°C. La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos, seguido de la adición gota a gota de una solución de éster etílico del ácido 3-naftalen-2-il-3-oxo-propinoico (3,2 g, 12 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 mL). Después de completar la adición, se añadió trietilamina (4,0 mL, 29 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con agua, y se secó (MgSO₄). El disolvente se extrajo bajo presión reducida, y el producto se purificó mediante cromatografía en columna con sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (9/1) para producir éster etílico del ácido naftalen-2-il-propinoico (1,15 g, 37% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.66 (m, 3H), 4.46 (m, 2H), 1.51 (t, 3H, J = 8.0 Hz).

c) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-naftalen-2-il-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

15 **[0319]** El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido naftalen-2-il-propinoico y éster tert-butílico del ácido 7-{2-(1H-indol-5-iloxi)-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 88% como una mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.85 (m, 4H), 7.50 (m, 2.6H), 7.33 (m, 1.6H), 7.12 (m, 1.8H), 6.95 (m, 1.4H), 6.74 (m, 1.6H), 6.61 (d, 0.6H, J = 0.4 Hz), 6.50 (d, 0.4H, J = 0.4 Hz), 6.35 (s, 0.6H), 6.23 (s, 0.4H), 4.36 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 4.05 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.20 (t, 2H, J = 8.0), 2.73 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 1.92 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.07 (m, 3H).

d) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-naftalen-2-il-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

20 **[0320]** El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-naftalen-2-il-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 80%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.76 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.29 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.23 (m, 3H), 7.09 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.92 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.80 (dd, 1H, J = 2.4, 6.4 Hz), 6.18 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 4.35 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 4.08 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.19 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.71 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 1.91 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.10 (t, 3H, J = 6.8 Hz).

e) Éster etílico del ácido 3-naftalen-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propinoico

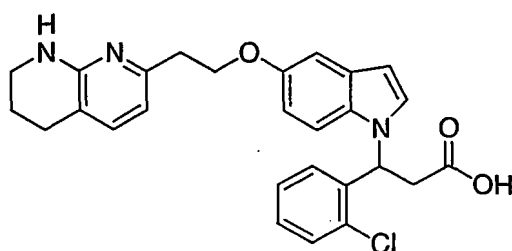
25 **[0321]** El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-naftalen-2-il-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 71%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.76 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H, J = 2.4, 6.4 Hz), 6.45 (m, 2H), 6.17 (t, 1H, J = Hz), 5.07 (s, 1H), 4.27 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 4.05 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 3.05 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.67 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.88 (m, 2H), 1.09 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

f) Ácido 3-Naftalen-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propinoico

30 **[0322]** El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-naftalen-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propinoico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 34%. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.71 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.47 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H, J = 2.4, 6.4 Hz), 6.39 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.34 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.31 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.18 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.59 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.85 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.50 (t, 2H, J = 2.0 Hz), 1.75 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI calculado para C₃₁H₃₀N₃O₃: 492,2 (M+H), Hallado: 492,3.

EJEMPLO 33

Ácido 3-(2-Cloro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propinoico

[0323]

a) Éster metílico del ácido (2-cloro-fenil)-propinoico

5 **[0324]** El compuesto del título se sintetizó a partir de éster metílico del ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-oxo-propiónico disponible comercialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, etapa (b), en un rendimiento del 71%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.53 (dd, 1H, J=1.6, 6.0 Hz), 7.36 (m, 1H), 7.30 (dt, 1H, J=1.6, 5.7 Hz), 7.19 (dt, 1H, J=1.3, 6.4 Hz), 3.78 (s, 3H).

10 b) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(2-Cloro-fenil)-2-metoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

15 **[0325]** El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (2-cloro-fenil)-propinoico y éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-Indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 43% como una mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) [Mezcla E/Z] δ 7.54-7.30 (m, 6H), 7.18 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.68-6.50 (m, 2H), 6.35 (s, 0.33H), 5.95 (s, 0.67H), 4.39 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.52 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₈H₂₇ClN₃O₃ 488,2 (M-Boc+H); hallado 488,4.

20 c) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(2-Cloro-fenil)-2-metoxicarbonil-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

25 **[0326]** El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 85%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.41-7.25 (m, 3H), 7.22-6.79 (m, 7H), 6.50 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.37 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.76 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.20 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

d) Éster metílico del ácido 3-(2-Cloro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

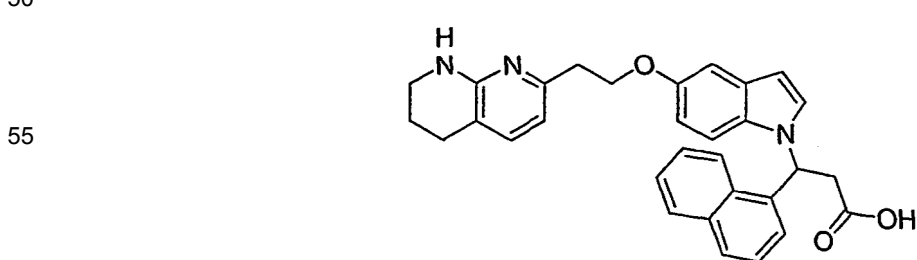
30 **[0327]** El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonil-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 45%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.31 (m, 1H), 7.20-7.00 (m, 6H), 6.83 (dd, 1H, J=1.7, 6.0 Hz), 6.74 (dd, 1H, J=1.7, 6.0 Hz), 6.39 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.82 (m, 2H).

35 e) Ácido 3-(2-Cloro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

40 **[0328]** El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 33%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.4 (bs, 1H), 7.60 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.37 (dd, 1H, J=1.2, 6.8 Hz), 7.18-7.04 (m, 4H), 6.85 (dd, 1H, J=1.4, 6.3 Hz), 6.78 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.59 (dd, 1H, J=2.2, 6.7 Hz), 6.49 (m, 2H), 6.23 (d, 1H, J=7.2 Hz), 3.42 (m, 3H), 3.39-3.08 (m, 4H), 2.62 (t, 2H, J=6.2 Hz), 2.51 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 1.82 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₇H₂₇ClN₃O₃ 476,2 (M+H); hallado: 476,31.

45 **EJEMPLO 34**

Ácido 3-naftalen-1-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

50 **[0329]**

a) Éster etílico del ácido 3-naftalen-1-il-3-oxo-propiónico

65 **[0330]** El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-acetonaptrona disponible comercialmente utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 32, etapa (a), en un rendimiento del 25% como una mezcla 3:1 de tautómeros ceto/enol. ¹H RMN (CDCl₃) δ 12.73 (s, 0.25H, enol), 8.75 (dd, 0.75H, J = 4.0, 8.0 Hz, keto), 8.36 (dd, 0.25H, J = 4.0,

8.0 Hz, enol), 8.03 (d, 0.75H, J = 8.0 Hz), 7.90 (m, 2.75H), 7.64 (m, 1.5H), 7.54 (m, 3H), 5.50 (s, 0.25H, enol), 4.32 (m, 0.5H), 4.20 (m, 1.5H) 4.11 (s, 1.5H, keto), 1.36 (t, 0.75H, J = 8.0 Hz), 1.21 (t, 1.25, J = 8.0Hz).

b) Éster etílico del ácido naftalen-1-il-propinoico

[0331] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-naftalen-1-il-3-oxopropiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, etapa (b), en un rendimiento del 25%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.35 (dd, 1H, J = 0.4, 1.4 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.86 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.46(m, 1H), 4.36 (m, 2H), 1.41 (t, 3H, J = 8.0 Hz).

c) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-naftalen-1-il-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0332] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido naftalen-1-il-propinoico acid y el éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 37% como una mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.32 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.27 (m, 2.5H), 6.95 (m, 3H), 6.72 (m, 1.5H), 6.58 (m, 0.5H), 6.35 (m, 1.5H), 4.27 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (m, 3H).

d) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-naftalen-1-il-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0333] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-naftalen-1-il-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 23%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.04 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.50 (m, 2H), 7.40 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.28 (m, 4H), 7.10 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.96 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.83 (m, 2H), 6.40 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.35 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 4.06 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.21 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.74(t, 2H, J = 8.0 Hz), 1.92 (m, 2H), 1.50, (s, 9H), 1.11 (t, 3H, J = 8.0 Hz).

e) Éster etílico del ácido 3-naftalen-1-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0334] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-naftalen-1-il-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 90%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.02 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.50 (m, 2H), 7.39 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.28(m, 2H), 7.10 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.41 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 4.92 (s, 1H), 4.30 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 4.07 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.05 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.68 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.88 (m, 2H), 1.09 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

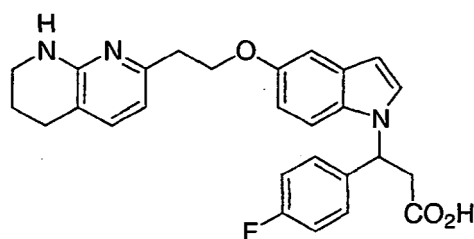
f) Ácido 3-naftalen-1-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0335] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido 3-naftalen-1-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 52%. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.96 (m, 1H), 7.88 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.55 (m, 3H), 7.45(t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.30 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.68 (m, 2H), 6.36 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.19 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.60 (m, 2H) 3.24 (m, 2H), 2.86 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.60 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.74 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI calculado para C₃₁H₃₀H₃O₃: 492,2 (M+H), Hallado: 492,3.

EJEMPLO 35

Ácido 3-(4-Fluoro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0336]



a) Éster metílico del ácido (4-fluoro-fenil)-propinoico

[0337] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, etapa (b), en un rendimiento del 91%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.59 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

- 5 b) Éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[1-(4-Fluoro-fenil)-2-metoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0338] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (4-fluoro-fenil)-propinoico y éster tert-butilico del ácido 7-[2-(1H-Indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, etapa (a), en un rendimiento del 73% como una mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) [Mezcla E/Z] δ 7.43 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.00-7.20 (m, 3), 6.94 (m, 1H), 6.50-6.90 (m, 3H), 6.12 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.7 y 3.6 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.50 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI calculado para C₃₃H₃₅FN₃O₅ 572,3 (M+H); hallado 472,3 (M-Boc+H).

- 15 c) Éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[1-(4-Fluoro-fenil)-2-metoxicarbonil-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0339] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[1-(4-fluorofenil)-2-metoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 57%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.34 (d, 1H), 7.15 (m, 4H), 6.95 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.00 (t, 1H), 4.40 (t, 2H), 7.50 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.15-3.30 (m, 4H), 2.72 (t, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.50 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₃₃H₃₇FN₃O₅ 574,3 (M+H); hallado 474,2 (M-Boc+H).

- 25 d) Éster metílico del ácido 3-(4-Fluoro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0340] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[1-(4-fluorofenil)-2-metoxicarbonil-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 83%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.4 (m, 4H), 6.86 (m, 2H), 6.87 (t, 2H), 6.75 (dd, J = 2.4 y 8.9 Hz, 1H), 6.36 (m, 2H), 5.90 (t, 1H), 4.91 (br, 1H), 4.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.60 (t, 2H), 1.82 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₈H₂₉FN₃O₃ 474,2 (M+H); hallado 474,3.

- 35 e) Ácido 3-(4-Fluoro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

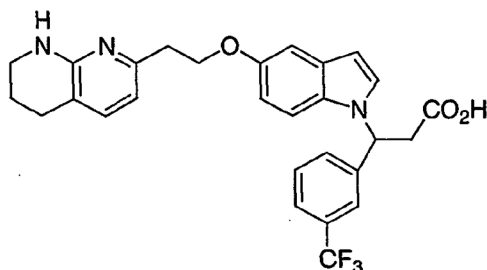
[0341] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (g), en un rendimiento del 64%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.47 (br, 1H), 10.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.83 (m, 3H), 6.54 (q, 1H), 6.39 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.2 Hz), 6.02 (q, 1H), 3.57 (br, 1H), 3.40 (br, 1H), 3.31 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.05-3.18 (m, 2H), 2.43-2.58 (m, 4H), 1.76 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₇H₂₇FN₃O₃ 460,2 (M+H); hallado 460,2.

EJEMPLO 36

- 45 Ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico

[0342]

50



55

60

- a) Éster metílico del ácido (3-trifluorometil-fenil)-propinoico

[0343] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido 3-oxo-3-(3-trifluorometil-fenil)-propionico disponible comercialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, etapa (b), en un rendimiento del 100%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 7.75 (q, 1H), 7.50 (t, 1H), 3.90 (s, 3H).

65

b) Éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-metoxicarbonil-1-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0344] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (3-trifluorometil-fenil)-propinoico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d2), en un rendimiento del 47%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.77 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 3.5 y 0.6 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.54 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₃₄H₃₅F₃N₃O₅ 622,3 (M+H); hallado: 522,4 (M-Boc+H).

c) Éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-Metoxicarbonil-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0345] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-metoxicarbonil-1-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 70%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.45 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.07-3.29 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₃₄H₃₇F₃N₃O₅ 624,3 (M+H); hallado: 524,4 (M-Boc+H).

d) Éster metílico del ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico

[0346] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-metoxicarbonil-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 37%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.01-7.13 (m, 3H), 6.75 (dd, J = 2.3 y 8.9 Hz, 1H), 6.39 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.16-3.40 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₉H₂₉F₃N₃O₃ 524,2 (M+H); hallado 524,4.

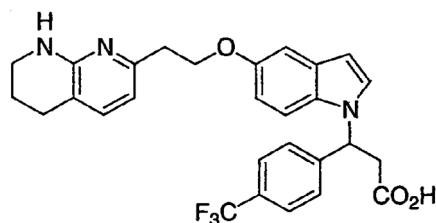
e) Ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico

[0347] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (g), en un rendimiento del 55%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.5 (br, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 7.0 y 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.2 y 8.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.18 (q, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.13-3.31 (m, 2H), 2.76 (m, 4H), 1.85 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₈H₂₇F₃N₃O₃ 510,2 (M+H); hallado 510,3 (M⁺+1, 100%).

EJEMPLO 37

Ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico

[0348]



a) Éster metílico del ácido (4-trifluorometil-fenil)-propinoico

[0349] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster metílico del ácido 3-oxo-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico disponible comercialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, etapa (b), en un rendimiento del 84%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.70 (m, 4H), 3.85 (s, 3H).

b) Éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-metoxicarbonil-1-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0350] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (4-trifluorometil-fenil)-propinoico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d2), en un rendimiento del 62% como una mezcla

isomérica E/Z. ^1H RMN (CDCl_3) [Mezcla E/Z] δ 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.66 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ 622,3 (M+H); hallado: 522,4 (M-Boc+H).

c) Éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-Metoxicarbonil-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0351] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-metoxicarbonil-1-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 36%, y se utilizó directamente en la siguiente reacción sin purificación.

d) Éster metílico del ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico

[0352] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-metoxicarbonil-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 33%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.83 (m, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.08 (t, 1H), 5.15 (br, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.90 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 524,2 (M+H); hallado: 524,4.

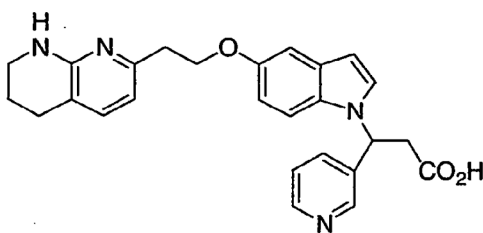
e) Ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico

[0353] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (g), en un rendimiento del 67%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 10.60 (br, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 2.3 y 8.9 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 3.65 (br, 1H), 6.45 (br, 3H), 6.1-6.3 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 1.85 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 510,2 (M+H); hallado 510,3.

EJEMPLO 38

Ácido 3-Piridin-3-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0354]



a) Éster metílico del ácido piridin-3-il-propinoico

[0355] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido 3-oxo-3-piridin-3-il-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, etapa (b), en un rendimiento del 80%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8.80 (dd, J = 0.7 y 2.0 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 1.7 and 4.9 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 3.86 (s, 3H).

b) Éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-metoxicarbonil-1-piridin-3-il-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0356] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido piridin-3-il-propinoico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, etapa (a), en un rendimiento del 78% como una mezcla isomérica E/Z. Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5$ 555,3 (M+H); hallado 455,4 (M-Boc+H).

c) Éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-Metoxicarbonil-1-piridin-3-il-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0357] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-metoxicarbonil-1-piridin-3-il-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el

Ejemplo 17, etapa (b), en un rendimiento del 45%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (J = 7.6 Hz, 1H), 7.02-7.13 (m, 4H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_5$ 557,3 (M+H); hallado 457,4 (M-Boc+H), 557,1.

d) Éster metílico del ácido 3-piridin-3-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0358] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-metoxicarbonil-1-piridin-3-il-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 26%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8.43-8.47 (br, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00-7.14 (m, 5H), 6.73 (dd, J = 2.4 y 8.9 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.37 (br, 1H), 4.19 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ 457,2 (M+H); hallado 457,4.

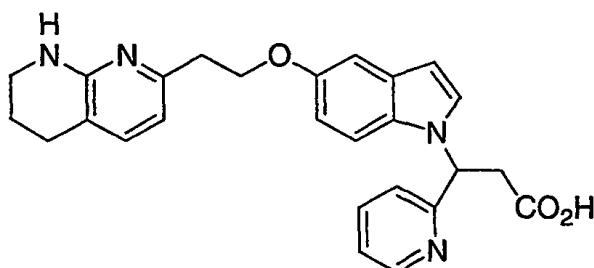
e) Ácido 3-piridin-3-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0359] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido 3-piridin-3-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa (e), en un rendimiento del 36%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 10.50 (br, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.50 (1H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.10 (br, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.10-3.30 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.85 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ 443,2 (M+H); hallado 443,3.

EJEMPLO 39

Ácido 3-Piridin-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0360]



a) Éster etílico del ácido piridin-2-il-propinoico

[0361] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster metílico del ácido 3-oxo-3-piridin-2-il-propiónico disponible comercialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, etapa (b), en un rendimiento del 76%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

b) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-piridin-2-il-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0362] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido piridin-2-il-propinoico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, etapa (a), en un rendimiento del 90% como una mezcla isomérica E/Z. Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_5$ 569,3 (M+H); hallado 469,3 (M-Boc+H).

c) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-Metoxicarbonil-1-piridin-2-il-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0363] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-piridin-2-il-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 90%. La transesterificación tuvo lugar durante la reducción, dando lugar a una mezcla de éster etílico y metílico. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8.49 (br, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.99 (t, 7.5 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$ 557,3 (M+H); hallado 457,4 (M-Boc+H), 557,0.

d) Éster metílico del ácido 3-piridin-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0364] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-metoxicarbonil-1-piridin-2-il-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento de 58%. Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{27}H_{29}N_4O_3$ 457,2 (M+H); hallado 457,4.

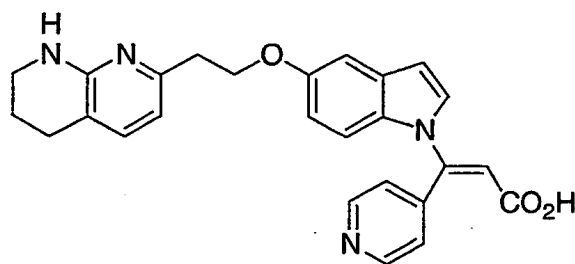
e) Ácido 3-Piridin-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0365] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido 3-piridin-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (g), en un rendimiento del 14%. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 10.29 (br, 1H), 8.41 (br, 1H), 7.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.92-7.17 (m, 3H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 2.0 y 8.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.26 (m, 1H), 6.02 (br, 1H), 3.66 (br, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.59 (m, 4H), 1.81 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{26}H_{27}N_4O_3$ 443,2 (M+H); hallado 443,3.

EJEMPLO 40

Ácido 3-Piridin-4-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-acrílico

[0366]



a) Éster etílico del ácido piridin-4-il-propinoico

[0367] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-oxo-3-piridin-4-il-propiónico disponible comercialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, etapa (b), en un rendimiento del 65%. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8.67 (dd, J = 1.5 y 4.5 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 1.5 y 4.5, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

b) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-piridin-4-il-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0368] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido piridin-4-il-propinoico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, etapa (a), en un rendimiento del 90% como una mezcla isomérica E/Z. Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{33}H_{35}N_4O_5$ 569,3 (M+H); hallado 469,4 (M-Boc+H).

c) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-piridin-4-il-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0369] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-piridin-4-il-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa (b), en un rendimiento del 26%. Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{33}H_{39}N_4O_5$ 571,3 (M+H); hallado 471,4 (M-Boc+H).

d) Éster etílico del ácido 3-piridin-4-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-acrílico

[0370] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-piridin-4-il-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 77% como una mezcla isomérica E/Z. Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{28}H_{29}N_4O_3$ 469,2 (M+H); hallado 469,4.

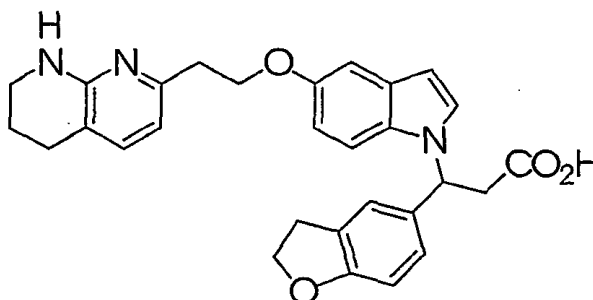
e) Ácido 3-piridin-4-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-acrílico

[0371] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-piridin-4-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-acrílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa (e), en un rendimiento del 23% como un único isómero. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.48 (br, 1H), 8.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 3.2, 1H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.9, 2H), 6.88 (d, 8.9 Hz, 1H), 6.73 (m, 2H), 6.59 (d, 2.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.48 (br, 2H), 3.35 (br, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.44 (br, 2H), 1.80 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI calculado para C₂₆H₂₅N₄O₃ 441,19 (M+H); hallado 441,3.

10 EJEMPLO 41

Ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0372]



a) Éster etílico del ácido 3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-3-oxo-propiónico

[0373] El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etanona utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, etapa (a), en un rendimiento del 47%. ¹H RMN (CDCl₃) 7.85 (d, 1H, J=1.4 Hz), 7.78 (dd, 1H, J=1.9, 8.4 Hz), 6.81 (d, 1H, J=8.4 Hz), 4.67 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.21 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.92 (s, 2H), 3.26 (t, 2H, J=8.7 Hz), 1.26 (t, 3H, J=7.1 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI calculado para C₁₃H₁₅O₄ 235,1 (M+H); hallado 235,2.

b) Éster etílico del ácido (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-propinoico

[0374] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-3-oxo-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, etapa (b), en un rendimiento del 65%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.42-7.38 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 1H), 4.62 (t, 2H, J=8.9 Hz), 4.28 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.21 (t, 2H, J=8.9 Hz), 1.35 (t, 3H, J=7.1 Hz).

c) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2-etoxicarbonil-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihydro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

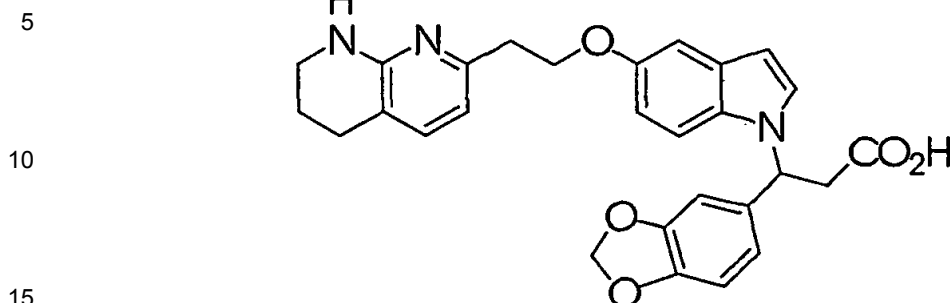
[0375] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-propinoico y éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (c1), en un rendimiento del 52% como una mezcla E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.31 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.18-7.01 (m, 4H), 6.94 (dd, 1H, J=3.5, 7.6 Hz), 6.82-6.71 (m, 3H), 6.56-6.48 (m, 1H), 6.10 (s, 0.6H), 6.00 (s, 0.4H), 4.62 (q, 2H, J=8.8 Hz), 4.39-4.35 (m, 2H), 4.13 (q, 0.8H, J=7.1 Hz), 3.98 (q, 1.2H, J=7.1 Hz), 3.76 (t, 2H, J=5.9 Hz), 3.23-3.14 (m, 4H), 2.73 (t, 2H, J=6.64 Hz), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.21 (t, 1.2H, J=7.1 Hz), 1.00 (t, 1.8 Hz, J=7.1 Hz).

[0376] El compuesto del título se prepara utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 18, etapa (e), seguido del ejemplo 16, etapa (e), y Ejemplo 18, etapa (g).

55 EJEMPLO 42

Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0377]



20 a) 5-(2,2-Dibromo-vinil)-benzo[1,3]dioxol

[0378] A una solución de piperonal (4,5 g, 30 mmol) y trifenilfosfina (24 g, 90 mmol) en DCM (120 mL) en un baño de hielo y agua se añadió una solución de tetrabromuro de carbono (15 g, 45 mmol) durante un periodo de 10 minutos. Después de completar la adición, se extrajo el baño de hielo y agua, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y a continuación se detuvo la reacción con NaHCO_3 saturada. Se separó la fase acuosa, y se extrajo con diclorometano (2 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron para producir a un residuo rojizo, que se filtró a través de un tapón de gel de sílice de recorrido corto, eluyendo con DCM/hexano (10% a 20 %). La concentración del filtrado produjo el compuesto del título (6,5 g, 74% de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 6.95 (dd, 1H, $J=1.5, 8.1$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 5.99 (s, 2H).

30 b) 5-Etínil-benzo[1,3]dioxol

[0379] A una solución de 5-(2,2-dibromo-vinil)-benzo[1,3]dioxol (1,47 g, 5,0 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C se añadió una solución 2,0 M de n-butillitio (5,5 mL, en ciclohexano) durante un periodo de 5 minutos. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1h, y a continuación se detuvo la reacción con NH_4Cl saturado. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se extrajo THF. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na_2SO_4 , concentró, y sometió a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con DCM/hexano (5 a 10 %) para producir el compuesto del título (0,64 g, 95 % de rendimiento) como un aceite naranja. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.02 (dd, 1H, $J=1.6, 8.1$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 6.75 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 5.98 (s, 2H), 2.97 (s, 1H).

45 c) Éster etílico del ácido benzo[1,3]dioxol-5-il-propinoico

[0380] El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-etínil-benzo[1,3]dioxol y éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, etapa (c), en un rendimiento del 54%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.16 (dd, 1H, $J=1.6, 8.1$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 6.80 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 6.02 (s, 2H), 4.29 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 1.35 (t, 3H, $J=7.2$ Hz).

50 d) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-etoxicarbonil-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0381] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido benzo[1,3]dioxol-5-il-propinoico y éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-Indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d), en un rendimiento del 39% como una mezcla E/Z. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.32 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.85-6.71 (m, 4H), 6.56-6.49 (m, 1H), 6.10 (s, 0.6H), 6.04 (s, 0.4H), 6.03 (s, 0.8H), 6.00 (s, 1.2H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.13 (q, 0.8H, $J=7.1$ Hz), 3.98 (q, 1.2H, $J=7.1$ Hz), 3.76 (t, 2H, $J=5.9$ Hz), 3.20 (t, 2H, 6.8 Hz), 2.73 (t, 2H, 6.7 Hz), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.519 (s, 5.4H), 1.516 (s, 3.6 H), 1.22 (t, 1.2H, $J=7.1$ Hz), 1.01 (t, 1.8H, $J=7.1$ Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ 512,3 (M-Boc +1); hallado 512,3.

60 e) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-etoxicarbonil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0382] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-etoxicarbonil-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito

en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 89% como un aceite amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.30 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.82 (dd, 1H, $J=2.4, 8.9$ Hz), 6.73-6.68 (m, 2H), 6.62 (d, 1H, $J=0.7$ Hz), 6.42 (d, 1H, $J=3.2$ Hz), 5.90-5.89 (m, 2H), 4.36 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 4.04 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.75 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.24-3.15 (m, 4H), 2.72 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.10 (t, 2H, $J=7.1$ Hz).

f) Éster etílico del ácido 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0383] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-etoxicarbonil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (e), en un rendimiento del 53% como un aceite amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.20-7.15 (m, 2H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H, $J=2.4, 9.1$ Hz), 6.73-6.68 (m, 2H), 6.62 (bs, 1H), 6.47 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 6.42 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 5.92-5.88 (m, 3H), 4.92 (bs, 1H), 4.28 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.04 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 2.69 (t, 2H, $J=6.3$ Hz), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.10 (t, 3H, $J=7.1$ Hz).

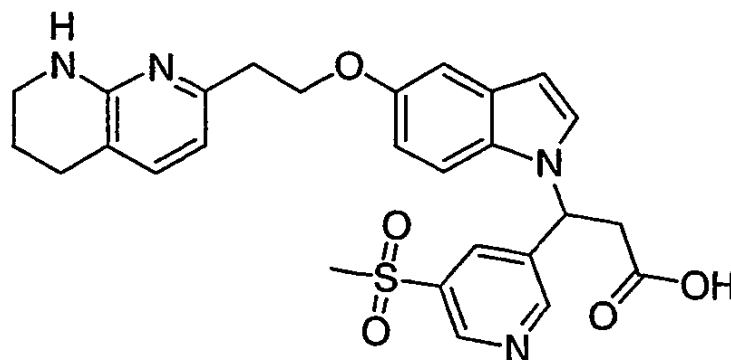
g) Ácido 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0384] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 87% como un aceite amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 10.46 (bs, 1H), 7.45 (d, 1H, $J=3.2$ Hz), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.08 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 6.83 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 6.69-6.60 (m, 4H), 6.45 (d, 1H, $J=3.1$ Hz), 6.26 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 6.03 (dd, 1H, $J=4.6, 11.1$ Hz), 5.88-5.86 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.74-3.42 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.28-3.10 (m, 2H), 2.59-2.43 (m, 4H), 1.84-1.80 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$ 486,2 (M+H); hallado 486,3).

EJEMPLO 43

Ácido 3-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-ethyoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0385]



a) Trimetil-trietoxi-prop-1-il-silano

[0386] Se añadió dietil eterato de trifluoruro de boro (36,0 mL, 280 mmol) a dietil éter (50 mL) bajo argón. La mezcla se transfirió a una bureta y se añadió gota a gota bajo argón a una solución de tetraetil ortocarbonato (40,0 g, 208 mmol) en dietil éter (100 mL) a 0°C . Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 5 min y a continuación se enfrió hasta -78°C . En un matraz de reacción separado, se añadió gota a gota n-butilitio (166 mL, solución 2,5 M en hexanos, 416 mmol) a una solución de trimetilsilil acetileno (59,0 mL, 416 mmol) en dietil éter (200 mL) a 0°C bajo argón. Después de agitación durante 1 h a 0°C , la solución se enfrió hasta -78°C . Esta solución se añadió a través de una cánula al tetrafluoroborato de trietoxicarbenio formado previamente. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h antes de calentarse hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio y la mezcla se extrajo con dietil éter. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio y se extrajo el disolvente bajo presión reducida para producir el compuesto del título (50,0 g, 100% de rendimiento) como aceite amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 3.68(q, 6H, $J=7.2$ Hz), 1.23 (t, 9H, $J=7.2$ Hz), 0.20, (s, 9H).

b) 3,3,3-Trietoxipropino

[0387] Se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,14 g, 3,60 mmol) en agua (50 mL) a una solución de trimetiltrióxiprop-1-inil-silano (50,0 g, 208 mmol) en etanol (250 mL). Después de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio y se extrajo el disolvente bajo presión reducida para producir el compuesto del título (20,0 g, 52 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 3.70 (q, 6H, J=8.0 Hz), 2.56 (s, 1H) 1.24 (t, 9H, J=8.0 Hz).

c) 3-Bromo-5-metilsulfanil-piridina

[0388] Se añadió tiometóxido de sodio (1,6 g, 23 mmol) a una solución de 3,5-dibromopiridina (5 g, 21 mmol) en DMF (25 mL). Después de agitación durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó varias veces con una solución saturada de cloruro sódico. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se extrajo el disolvente bajo presión reducida. El material crudo se cromatografió en sílice (acetato de etilo al 10%/hexanos) para producir el compuesto del título (3,8 g, 89 % de rendimiento) como un aceite claro.

d) 3-Bromo-5-metanosulfonil-piridina

[0389] Se añadió lentamente MCPBA (9,2 g, 38 mmol) a una solución de 3-bromo-5-metilsulfanil-piridina (3,8 g, 19 mmol) en diclorometano (50 mL). Después de agitación durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se detuvo la reacción con precaución con NaOH 1 N. El producto se extrajo con diclorometano y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se extrajo bajo presión reducida para producir el compuesto del título (2,7 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco.

e) 3-Metanosulfonil-5-trietoxiprop-1-inil-piridina

[0390] Se calentó a reflujo durante 48 h una solución de 3-bromo-5-metanosulfonil-piridina (1,00 g, 4,20 mmol), 3,3,3-trietoxipropino (1,75 g, 9,4 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,15 g, 0,21 mmol), yoduro de cobre (I) (0,08 g, 0,42 mmol), trietilamina (1,80 mL, 12,7 mmol) y diclorometano (40 mL). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo el disolvente bajo presión reducida. El producto crudo se cromatografió en sílice (acetato de etilo al 30%/hexanos) para producir el compuesto del título (1,2 g, 87 % de rendimiento) como un líquido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 9.08(d, 1H, J=2.4 Hz), 8.91 (d, 1H J=2.0), 8.28 (t, 1H, J=2.0 Hz), 3.75 (q, 6H, J=7.2), 3.13 (s, 3H), 1.29 (t, 9H, J=7.2).

f) Éster etílico del ácido (5-metanosulfonil-piridin-3-il)-propinoico

[0391] Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1,39 g, 0,73 mmol) a una solución de 3-metanosulfonil-5-trietoxiprop-1-inil-piridina (1,20 g, 3,70 mmol) en tolueno (40 mL). Después de agitación durante la noche a temperatura ambiente, se extrajo el disolvente bajo presión reducida. El producto crudo se cromatografió en sílice (acetato de etilo al 30%/hexanos) para producir el compuesto del título (0,55 g, 53% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 9.17 (d, 1H, J=2.4 Hz), 9.03 (d, 1H J=2.0), 8.40 (t, 1H, J=2.0 Hz), 4.35 (q, 6H, J=8.0), 3.14 (s, 3H), 1.38 (t, 9H, J=8.0).

g) Éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-Etoxicarbonil-1-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0392] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido (5-metanosulfonil-piridin-3-il)-propinoico acid y éster tert-butilico del ácido 7-[2-(1H-indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 80%. Espectro de masas (LCMS, ESI calculado para C₂₉H₃₁N₄O₅S: 547,2 (MBoc+ H); hallado 547,3 (-Boc).

h) Éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-etoxicarbonil-1-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0393] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-etoxicarbonil-1-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-vinil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 25%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 9.03 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.71 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.97 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.30 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.84 (dd, 1H, J = 1.6, 6.8 Hz), 6.93 (m, 2H), 6.52 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.12 (t, 1H, J = 3.2 Hz).

i) Éster etílico del ácido 3-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]propiónico

[0394] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butilico del ácido 7-(2-{1-[2-etoxicarbonil-1-(5-

metanosulfonil-piridin-3-il)-etil]-1H-indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 32%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 8.8), 7.06 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 2.4, 6.4 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.48 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.40 (t, 1H, J = 3.2 Hz), 4.24 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.01 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.42 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.06 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.74 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.99 (m, 2H), 1.05 (t, 3H, J = 6.8 Hz).

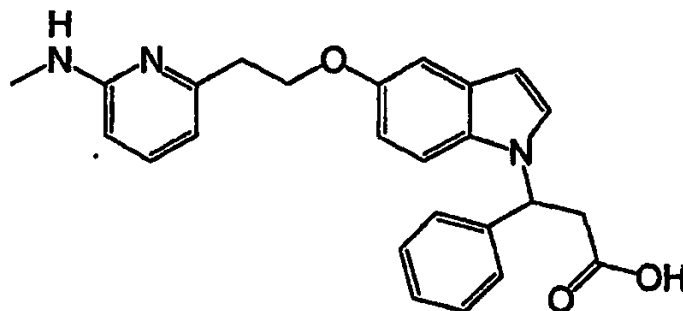
j) Ácido metanosulfonil-piridin-3-il)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il)-propiónico

[0395] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8] naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il)propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 30%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.50 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.43 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.25 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.14 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.74 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.59 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.78 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₇H₂₉N₄O₃S: 521,2 (M+H); hallado 521,3.

EJEMPLO 44 (Ejemplo de Referencia)

Ácido 3-{5-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il)-3-fenil-propiónico

[0396]



a) Éster tert-butílico del ácido [6-(2-hidroxi-etil)-piridin-2-il]-metil-carbámico

[0397] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido [6-(tert-butoxicarbonilmetil-amino)-piridin-2-il]-acético (metodología sintética descrita en el WO 98/14192) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (a), en un rendimiento del 80%. ¹H RMN (Cl₃CD), δ: 7.55 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H, J = 1.1, 6.7 Hz), 4.00 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

b) Éster tert-butílico del ácido metil-{6-[2-(3-metil-4-nitro-fenoxi)-etil]-piridin-2-il}-carbámico.

[0398] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido [6-(2-hidroxi-etil)-piridin-2-il]-metil-carbámico y 3-metil-4-nitro-fenol disponible comercialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (b), en un rendimiento del 81%. ¹H RMN (Cl₃CD), δ: 1.52 (s, 9H), 2.62 (s, 3H), 3.21 (t, 2H, J = 8.00 Hz), 3.36 (s, 3H), 4.44 (t, 2H, J = 8.00 Hz), 6.80 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H, J = 2.4, 5.6 Hz), 7.55 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, J = 8.8 Hz).

c) Éster tert-butílico del ácido {6-[2-(1H-Indol-5-iloxi)-etil]-piridin-2-il}-metil-carbámico

[0399] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido metil-{6-[2-(3-metil-4-nitro-fenoxi)-etil]-piridin-2-il}-carbámico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (c), en un rendimiento del 48%. ¹H RMN (Cl₃CD), δ: 8.09 (1H, br s), 7.55 (m, 1H); 7.49 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.17 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.85 (dd, 1H, J = 2.4, 6.8 Hz), 6.80 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 4.39 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.39 (s, 3H), 3.22 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 1.51 (s, 9H).

d) Éster etílico del ácido 3-(5-[2-[6-(tert-Butoxicarbonil-metil-amino)-piridin-2-il]-etoxi]-indol-1-il)-3-fenil-acrílico

[0400] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido {6-[2-(1H-indol-5-iloxi)-etil]-piridin-2-il}-metil-carbámico y éster etílico del ácido fenil propinoico disponible comercialmente utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 81% como una mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (Cl₃CD), δ: 7.57-7.53 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1.5H), 7.44 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2.5H), 7.29 (m, 1H), 7.12 (d, 0.5H, J = 2.1 Hz), 7.07 (m, 1.5H), 6.97 (m, 1.5H), 6.76 (m, 1H), 6.70 (m, 0.5H), 6.59 (d, 0.5H, J = 3.2 Hz), 6.51 (d, 0.5H, J = 3.5 Hz), 6.22 (s, 0.5H), 6.15 (s, 0.5H), 4.38 (m, 2H), 4.09 (c, 1.5H, J = 7.0 Hz), 4.01 (c, 1.5H, J = 7.2 Hz), 3.39 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.16 (t, 1.5H, J = 7.2 Hz), 1.03 (t, 1.5H, J = 7.0 Hz).

e) Éster etílico del ácido 3-(5-{2-[6-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-piridin-2-il]-etoxi}-indol-1-il)-3-fenil-propiónico

[0401] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-(5-{2-[6-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-piridin-2-il]-etoxi}-indol-1-il)-3-fenilacrílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (e), en un rendimiento del 97%. ^1H RMN (Cl_3CD), δ : 7.54 (m, 1H) 7.48 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 7.29-7.16 (m, 7H), 7.10 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 6.97 (dd, 1H, J= 0.8, 7.2 Hz), 6.80 (dd, 1H, J= 2.4, 9.2 Hz), 6.45 (dd, 1H, J= 0.8, 3.6 Hz), 6.02 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 4.37 (t, 2H, J= 8.0 Hz), 4.04 (c, 2H, J= 8.0 Hz), 3.38 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.20 (t, 2H, J= 8.0 Hz), 1.51 (s, 9H), 1.10 (t, 3H, J= 8.0 Hz).

f) Éster etílico del ácido 3-{5-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-fenil-propiónico

[0402] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-(5-{2-[6-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-piridin-2-il]-etoxi}-indol-1-il)-3-fenil-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 73%. ^1H RMN (Cl_3CD), δ : 7.40 (m, 1H) 7.30-7.25 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 4H), 7.10 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 6.81 (dd, 1H, J= 2.4, 8:9 Hz), 6.56 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 6.44 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 6.24 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 6.01 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 4.55 (br s, 1H), 4.32 (t, 2H, J= 8.0 Hz), 4.03 (c, 2H, J= 8.0 Hz), 3.26 (m, 1H), 3.09 (t, 3H, J= 8.0 Hz), 2.89 (s, 3H), 1.08 (t, 3H, J= 8.0 Hz).

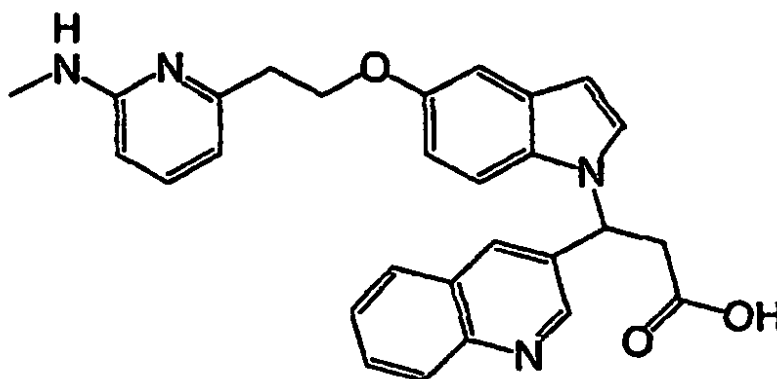
g) Ácido 3-{5-[2-(6-Metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il }-3-fenil-propiónico

[0403] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-{5-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-fenilpropiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (g), en un rendimiento del 66%. ^1H RMN (DMSO-d_6), δ : 7.66 (m, 1H). 7.39-7.19 (m, 7H), 7.04 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 6.70 (dd, 1H, J= 2.4, 9.2 Hz), 6.43 (d, 1H, J= 6.8 Hz), 6.35 (m, 2H), 6.25 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 5.94 (m, 1H), 4.25 (t, 2H, J= 8.0 Hz), 3.39 (m, 1H), 2.94 (t, 3H, J= 8.0 Hz), 2.74 (m, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$ 416,2, (M+1); hallado: 416,3.

EJEMPLO 45 (Ejemplo de Referencia)

Ácido 3-{5-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-quinolin-3-il-propiónico

[0404]



a) 3-Etilil-quinolina

[0405] El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-bromo quinolina disponible comercialmente utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 18, etapa (a) y etapa (b), en un rendimiento del 68 %. ^1H RMN (Cl_3CD), δ : 8.95 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 8.29 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 8.09 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 7.80 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 3.28 (s, 1H).

b) Éster etílico del ácido quinolin-3-il-propinoico.

[0406] El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-etilil-quinolina utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, etapa (c), en un rendimiento del 34%. ^1H RMN (Cl_3CD), δ : 8.99 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 8.40 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 8.11 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.80 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 4.34 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 1.38 (t, 3H, J= 7.2 Hz).

c) Éster etílico del ácido 3-(5-{2-[6-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-piridin-2-il]-etoxi}-indol-1-il)-3-quinolin-3-il-acrílico.

[0407] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butilico del ácido {6-[2-(1H-indol-5-iloxi)-etil]-piridin-2-il}-metil-carbámico y éster etílico del ácido quinolin-3-il-propinoico, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 48%, como una mezcla isomérica E/Z. ^1H RMN (Cl_3CD), δ : 8.91 (d, 0.3H, J= 2.1 Hz), 8.88 (d, 0.3H, J= 2.3 Hz), 8.17 (d, 0.7H, J= 8.8 Hz), 8.14-8.11 (m, 1H), 7.97 (d, 0.3H, J= 2.0 Hz), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 6.78 (dd, 0.7H, J= 2.5, 9.0 Hz), 6.70 (dd, 0.3H, J= 2.5, 9.0 Hz), 6.64 (d, 0.3H, J= 3.2 Hz), 6.55 (d, 0.7H, J= 3.5 Hz), 6.39 (s, 0.3H), 6.32 (s, 0.7H), 4.39 (m, 2H), 4.10 (q, 1.4H, J= 7.2 Hz), 4.04 (q, 0.6H, J= 7.2 Hz), 1.39 (s, 0.9H), 1.38 (s, 2.1H), 3.21 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.14 (t, 2.1H, J= 7.2 Hz), 1.05 (t, 0.9H, J= 7.2 Hz).

d) Éster etílico del ácido 3-(5-{2-[6-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-piridin-2-il]-etoxi}-indol-1-il)-3-quinolin-3-il-propiónico

[0408] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido 3-(5-{2-[6-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-piridin-2-il]-etoxi}-indol-1-il)-3-quinolin-3-il-acrílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (d), en un rendimiento del 53%. ^1H RMN (Cl_3CD), δ : 8.88 (m, 1H), 8.06 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 7.87 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.95 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 6.81 (dd, 1H, J= 2.3, 8.8 Hz), 6.51 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 6.23 (t, 1H, J= 7.4 Hz), 4.36 (t, 2H, J= 6.7 Hz), 4.07 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 3.38 (m, 5H), 3.19 (t, 2H, J= 6.7 Hz), 1.51 (s, 9H), 1.11 (t, 3H, J= 7.2 Hz).

e) Éster etílico del ácido 3-(5-[2-(6-Metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il)-3-quinolin-3-il-propiónico

[0409] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-(5-{2-[6-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-piridin-2-il]-etoxi}-indol-1-il)-3-quinolin-3-il-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 20 %. ^1H RMN (Cl_3CD), δ : 8.83 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 8.08 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.89 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.24 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.23 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.84 (dd, 1H, J= 2.5, 9.0 Hz), 6.57 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 6.52 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 6.25 (m, 2H), 4.52 (br s, 1H), 4.35 (t, 2H, J= 6.9 Hz), 4.10 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 3.43 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, J= 6.9 Hz), 2.91 (m, 3H), 1.14 (t, 3H, J= 7.2 Hz).

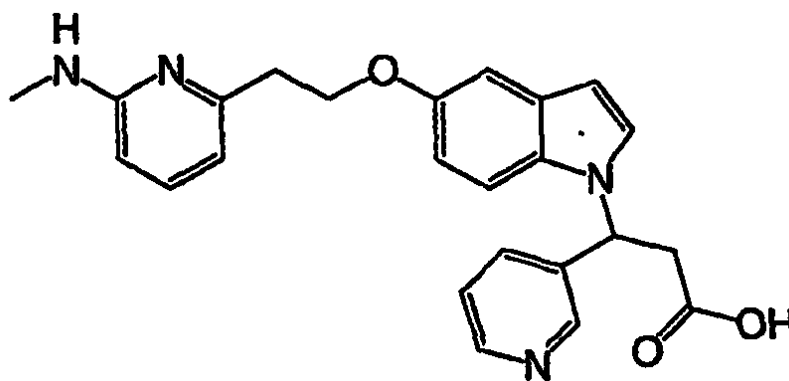
f) Ácido 3-(5-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il)-3-quinolin-3-il-propiónico

[0410] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-(5-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il)-3-quinolin-3-il-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 60 %. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 8.91 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 8.33 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 7.96 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 7.90 (m, 1H), 7.77 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.59 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.52 (d, 1H, J= 9.0 Hz), 7.28 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, J= 2.5 Hz), 6.71 (dd, 1H, J= 2.3, 8.8 Hz), 6.43 (m, 2H), 6.33(m, 1H), 6.25 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 6.21 (m, 1H), 4.25 (t, 2H, J= 6.7 Hz), 3.56 (m, 2H), 2.93 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.73 (m, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ 467,2, (M+1); hallado: 467,2.

EJEMPLO 46 (Ejemplo de Referencia)

Ácido 3-(5-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il)-3-piridin-3-il-propiónico

[0411]



a) Éster metílico del ácido 3-(5-{2-[6-(tert-Butoxicarbonil-metil-amino)-piridin-2-il]-etoxi}-indol-1-il)-3-piridin-3-il-acrílico

[0412] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butilico del ácido {6-[2-(1H-indol-5-iloxi)-etil]-piridin-2-il}-metil-carbámico y éster metílico del ácido piridin-3-il-propinoico, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 96%, como una mezcla isomérica E/Z. ^1H RMN (Cl_3CD), δ : 8.74-8.64 (m, 2H),

7.68 (m, 0.4), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.45 (m, 0.6H), 7.38 (m, 0.4H), 7.28 (m, 0.6H), 7.13 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, J= 7.0 Hz), 6.88 (d, 0.4H, J= 3.5 Hz), 6.80-6.66 (m, 1.6H), 6.61 (d, 0.6H, J= 3.2 Hz), 6.54 (d, 0.4H, J= 3.5 Hz), 6.26 (s, 0.4H), 6.24 (s, 0.6H), 4.39 (m, 2H), 3.67 (s, 1.2H), 3.61 (s, 1.8H), 3.39 (m, 3H), 3.20 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

- 5 b) Éster metílico del ácido 3-(5-{2-[6-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-piridin-2-il]-etoxi}-indol-1-il)-3-piridin-3-il-propiónico

10 **[0413]** El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido 3-(5-{2-[6-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-piridin-2-il]-etoxi}-indol-1-il)-3-piridin-3-il-acrílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (e), en un rendimiento del 53%. ¹H RMN (Cl₃CD), δ: 8.55 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 8.51 (dd, 1H, J= 1.6, 8.5 Hz), 7.52 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.96 (dd, 1H, J= 0.6, 7.1 Hz), 6.81 (dd, 1H, J= 2.4, 8.9 Hz), 6.48 (d, 1H, J= 3.1 Hz), 6.04 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 4.36 (t, 2H, J= 8.0 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.19 (t, 2H, J= 8.0 Hz), 1.51 (s, 9H).

- 15 c) Éster metílico del ácido 3-{5-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-piridin-3-il-propiónico

20 **[0414]** El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido 3-(5-{2-[6-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-piridin-2-il]-etoxi}-indol-1-il)-3-piridin-3-il-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 55 %. ¹H RMN (Cl₃CD), δ: 8.55 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 8.51 (dd, 1H, J= 1.5, 4.8 Hz), 7.37 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.10 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 6.82 (dd, 1H, J= 2.4, 8.9 Hz), 6.55 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 6.47 (d, 1H, J= 2.9 Hz), 6.23 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 6.04 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 4.54 (br s, 1H), 4.33 (t, 2H, J= 8.0 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.09 (t, 2H, J= 8.0 Hz), 2.89 (m, 3H).

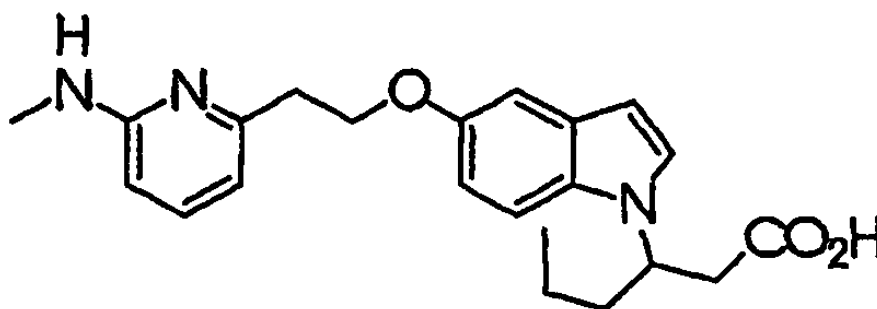
- 25 d) Ácido 3-{5-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-piridin-3-il-propiónico

30 **[0415]** El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido 3-{5-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-piridin-3-il-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (g), en un rendimiento del 42 %. ¹H RMN (DMSOd6) δ: 8.62 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.46 (d, 1H, J= 8.9 Hz), 7.29 (m, 2H), 7.05 (d, 1H, J= 2.3Hz), 6.71 (dd, 1H, J= 2.3, 8.9 Hz), 6.43 (d, 1H, J= 7.1 Hz), 6.39 (d, 1H, J= 3.1 Hz), 6.35 (m, 1H), 6.25 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 4.25 (t, 2H, J= 8.0 Hz), 6.02 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 2.93 (t, 2H, J= 8.0 Hz), 2.74 (m, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₅H₂₅N₄O₃ 417,2, (M+1); hallado: 417,3.

EJEMPLO 47 (Ejemplo de Referencia)

- 35 Ácido 3-{5-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-hexanoico

[0416]



- a) Éster etílico del ácido 3-{5-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-hexanoico

55 **[0417]** El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etanol y éster etílico del ácido 3-(5-hidroxi-indol-1-il)-hexanoico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa (c), en un rendimiento del 25 %. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- b) Ácido 3-{5-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-hexanoico

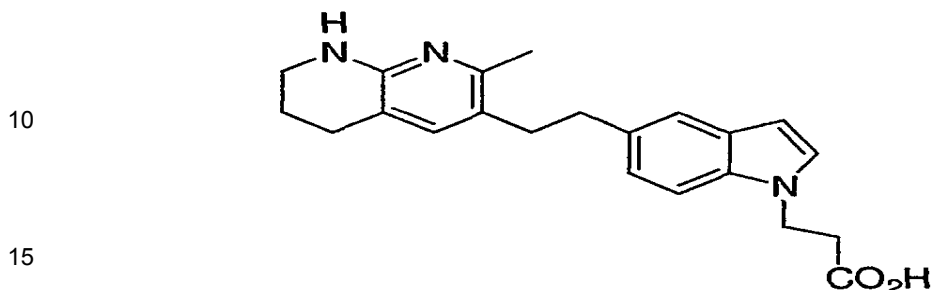
60 **[0418]** El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-{5-[2-(6-metilamino-piridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-hexanoico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa (e), en un rendimiento del 51%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.50 (dd, 1H, J =7.4,8.8 Hz), 7.38 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J=3.2 Hz), 6.91 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.69 (dd, 1H, J=2.4, 8.9 Hz), 6.49 (d, 1H, J=7.3 Hz), 6.43 (d, 1H, J=3.1 Hz), 6.33 (d, 1H, J=8.7 Hz), 4.92-2.84 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 2.92-2.66 (m, 7H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 1H), 1.13-1.01 (m, 1H), 0.84 (t, 3H, J=7.2 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₂H₂₈N₃O₃ 382,2 (M+H); hallado 382,3.

65

EJEMPLO 48

Ácido 3-{5-[2-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)-etil]-indol-1-il}-propiónico

5 [0419]



20 a) 4-(1H-Indol-5-il)-butironitrilo

[0420] Se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Una mezcla de 5-bromoindol (0,25 g, 1,25 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,10 g, 0,12 mmol). Se añadió bromuro de 3-cianopropil zinc [0,5 M en THF] (5,0 mL, 2,50 mmol) a la mezcla y se calentó en el microondas a 100°C durante 15 minutos. Se extrajo el disolvente y la mezcla de crudo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) para producir el compuesto del título en un rendimiento del 63%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.22 (br, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₁₂H₁₃N₂ 185,1 (M+H); hallado 185,1.

30 b) 5-Bromo-1-triisopropilsilanil-1H-indol

[0421] Se añadió hexametildisilazano de litio [1,0 M] (44,7 mL, 44,4 mmol) a una solución de 5-bromo-1H-indol (7,30 g, 37,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) a temperatura ambiente. Después de agitación durante 5 minutos, se añadió cloruro de triisopropilsililo (8,62 g, 44,4 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua para detener la mezcla de reacción y se extrajo el disolvente bajo presión reducida para producir el crudo de mezcla, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (9:1 hexano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título en un rendimiento del 92%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.74 (d, J = 1.8, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.55 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.12 (d, J = 7.5 Hz, 18H).

40 c) 4-(1-Triisopropilsilanil-1H-indol-5-il)-butironitrilo

Método c1

[0422] Se calentó a 70°C durante la noche una mezcla de 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-indol (4,30 g, 12,2 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (1,41 g, 1,22 mmol), y bromuro de 3-cianopropil zinc [0,5 M en THF] (50 mL, 24,4 mmol). La mezcla de reacción se enfrió y se añadió HCl 1,0 N (50 mL). El producto crudo se extrajo con cloruro de metileno (3 X 30 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución saturada de cloruro sódico, y a continuación se secaron sobre Na₂SO₄. La extracción del disolvente produjo una mezcla de crudo que se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo (9/1) para producir el compuesto del título (64% de rendimiento).

Método c2

[0423] Se añadió gota a gota hexametildisilazano de litio [1,0 M] (0,90 mL, 0,90 mmol) a una solución de 4-(1H-indol-5-il)-butironitrilo (0,15 g, 0,82 mmol) en THF (2 mL) a -78°C bajo nitrógeno. Después de 5 minutos, se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,40 mL, 0,90 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h adicionales. Se añadió agua para detener la mezcla de reacción y se extrajo el disolvente bajo presión reducida. La mezcla de crudo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) para producir el compuesto del título (95% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.45 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 2.86 (t, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.67 (m, 3H), 1.10 (d, 18H).

d) 5-(1-Triisopropilsilanil-1H-indol-5-il)-pentan-2-ona

[0424] Se añadió yoduro de metil magnesio [3 M en éter] (12,0 mL, 36,0 mmol) a una solución de 4-(1H-indol-5-il)-butironitrilo (6,14 g, 18,0 mmol) en éter (50 mL) a 78°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se detuvo con una solución saturada

de cloruro de amonio y el producto crudo se extrajo con diclorometano. Se extrajo el disolvente bajo presión reducida y la mezcla de crudo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1) para producir el compuesto del título (86% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.41 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 0.6, 2.2 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.71 (, 3H), 1.13 (d, J = 7.6 Hz, 9H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 209.1, 139.3, 132.6, 131.5, 131.3, 122.2, 119.8, 113.6, 104.3, 42.9, 34.9, 29.6, 29.9, 25.7, 18.1, 12.7.

e) 2-[3-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-il)-propil]-[1,8]naftiridina y 2-metil-3-[2-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-il)-etil]-[1,8]naftiridina

[0425] Se calentaron a reflujo durante 24 h una mezcla de 5-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-il)-pentan-2-ona (1,10 g, 3,07 mmol), 2-amino-piridina-3-carbaldehído (0,37 g, 3,07 mmol), y L-prolina (0,18 g, 1,53 mmol) en etanol (15 mL). El disolvente se extrajo bajo presión reducida para producir una mezcla de crudo que se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1/2) para producir los dos compuestos del título en una proporción 2:1.

[0426] 2-[3-(1-Triisopropilsilanil-1H-indol-5-il)-propil]-[1,8]naftiridina (isómero principal, 56% de rendimiento): ¹H RMN (CDCl₃) δ 9.08 (dd, J = 2.0, 4.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 1.9, 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 4H), 7.21 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 1.8 y 8.5, 1H), 6.54 (dd, J = 0.6, 2.4 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.13 (d, J = 7.5 Hz, 18H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 166.6, 155.8, 152.9, 139.2, 136.7, 136.5, 133.1, 131.5, 131.1, 122.4, 122.3, 121.1, 120.8, 119.7, 113.5, 104.3, 38.8, 35.5, 31.4, 17.9, 12.6. Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₈H₃₈N₃Si 444,3 (M+H); hallado 444,4.

[0427] 2-metil-3-[2-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-il)-etil]-[1,8]naftiridina (isómero minoritario, 24% de rendimiento): ¹H RMN (CDCl₃) δ 9.01 (dd, J = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.9, 8.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37-7.47 (m, 4H), 6.95 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.07-3.18 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.57-1.73 (m, 3H), 1.14 (d, J = 7.6 Hz, 18H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 162.4, 154.5, 152.2, 139.4, 135.9, 135.1, 135.0, 131.9, 131.5, 131.4, 122.0, 121.3, 121.1, 119.6, 113.6, 104.2, 35.7, 35.1, 23.5, 17.9, 12.6. Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₈H₃₈N₃Si 444,23(M+H); hallado 444,4.

f) Éster metílico del ácido 3-{5-[2-(2-metil-[1,8]naftiridin-3-il)-etil]-indol-1-il}-acrílico

[0428] Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 2-metil-3-[2-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-il)-etil]-[1,8]naftiridina (0,25 g, 0,74 mmol), éster metílico del ácido propinoico (0,07 g, 0,84 mmol), y fluoruro de tetrabutilamonio [1,0 M] (2,23 mL, 2,23 mmol). Se extrajo el disolvente bajo presión reducida para producir una mezcla de crudo que se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5) para producir el compuesto del título (66% de rendimiento) como una mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) δ 9.00 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (d, 1H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₂H₂₂N₃O₂ 372,2 (M+H); hallado 372,2.

g) Éster metílico del ácido 3-{5-[2-(2-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)-etil]-indol-1-il}-propiónico

[0429] Se agitó en metanol (5 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio al 10% sobre carbono (10% p/p) (20 mg) durante 3 días éster metílico del ácido 3-{5-[2-(2-metil-[1,8]naftiridin-3-il)-etil]-indol-1-il}-acrílico (230 mg, 6,1 mmol). Después de extraer el disolvente, el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (95/5) para producir el producto del título (14 mg, 6% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.40 (1H), 7.33 (1H), 7.23 (1H), 7.10 (1H), 7.00 (d, 1H), 6.65 (br, 1H), 6.45 (1H), 4.45 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (br, 2H), 2.85 (4H), 2.30 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 1.90 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₃H₂₈N₃O₂ 378,2 (M+H); hallado 378,3.

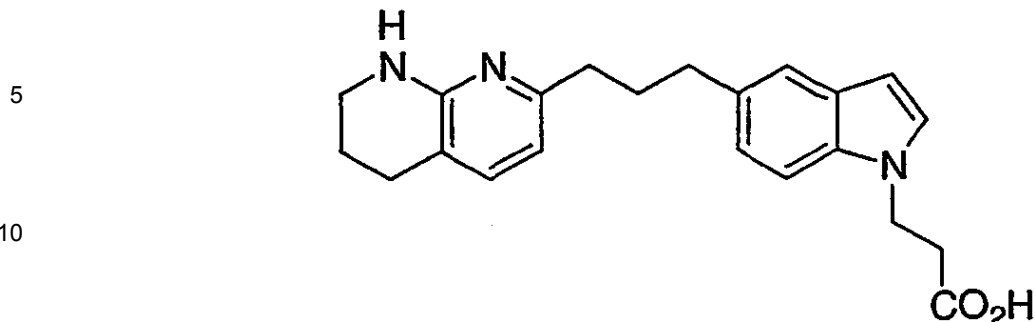
h) Ácido 3-{5-[2-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)-etil]-indol-1-il}-propiónico

[0430] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster metílico del ácido 3-{5-[2-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)-etil]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa (e), en un rendimiento del 56%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.85 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.68 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.88 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₂H₂₆N₃O₂ 364,2 (M+H); hallado 364,3.

EJEMPLO 49

Ácido 3-{3-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il}-propiónico

[0431]



a) 2-[3-(1H-Indol-5-yl)-propil]-[1,8]naftiridina

[0432] Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio [1,0 M en THF] (5,10 mL, 5,10 mmol) a una solución de 2-[3-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-yl)-propil]-[1,8]naftiridina (1,14 g, 2,57 mmol) en THF (20 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se extrajo el disolvente y el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (2/1) para producir el producto del título (100% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3) δ 9.08 (dd, J = 2.0, 4.3 Hz, 1H), 8.28 (br, 1H), 8.14 (dd, J = 2.0, 8.1, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.3, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 6.47 (m, 1H), 3.10 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.28 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3$ 288,2 (M+H); hallado 288,2.

20

25

b) Éster metílico del ácido 3-[5-(3-[1,8]naftiridin-2-il-propil)-indol-1-il]-acrílico

[0433] El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-[3-(1H-indol-5-yl)-propil]-[1,8]naftiridina utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, etapa (a), en un rendimiento del 78% como una mezcla isomérica E/Z. Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ 372,2 (M+H); hallado 372,3.

30

c) Éster etílico del ácido 3-[5-(3-[1,8]naftiridin-2-il-propil)-indol-1-il]-propiónico

[0434] A una solución de 2-[3-(1H-indol-5-yl)-propil]-[1,8]naftiridina (0,180 g, 0,627 mmol) en DMF (2 mL) se añadió hidruro de sodio (24,0 mg, 1,00 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de enfriamiento hasta 0°C, se añadió éster etílico del ácido 3-cloro-propiónico (85,0 mg, 0,63 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua en hielo y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución saturada de cloruro sódico, y se secaron sobre Na_2SO_4 . La cromatografía del producto crudo en gel de sílice (cloruro de metileno/metanol, 95:5) produjo el producto del título (0,11 g, 45% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3) δ 9.08 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.30-7.50 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 6.40 (dd, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 1.20 (q, 3H).

35

40

d) Ésteres etílico (y metílico) del ácido 3-[5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil)-indol-1-il]-propiónico

[0435] Se agitó bajo hidrógeno en presencia de paladio al 10% sobre carbono (30,0 mg) durante 24 h éster etílico del ácido 3-[5-(3-[1,8]naftiridin-2-il-propil)-indol-1-il]-propiónico (0,11 g, 0,29 mmol) en metanol (5 mL). Después de extraer el disolvente, el producto crudo se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

50

[0436] Para éster etílico: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.42 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.39 (d, J = 2.9, 1H), 6.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.90 (br, 1H), 4.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.11 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 2.58-2.80 (m, 6H), 2.03 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.29 (m, 3H).

[0437] Para éster metílico: Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 378,3 (M+H); hallado 378,3.

55

e) Ácido 3-[5-(3-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil)-indol-1-il]-propiónico

[0438] Se agitó a temperatura ambiente durante 3 días una mezcla de ésteres etílico (o metílico) del ácido 3-[5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil)-indol-1-il]-propiónico (0,10 g, 0,26 mmol) e hidróxido de sodio (0,06 g, 1,58 mmol) en tetrahidrofurano/agua (7.5 mL, 3:1). Después de neutralizar con HCl 1,0 N, el producto crudo se extrajo con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía en columna (cloruro de metileno/metanol) (95:5) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (49% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3) δ 13.97 (br, 1H), 8.98 (br, 1H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 1.6 y 8.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 0.6, 4.0 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.79 (m, 6H), 1.99 (m, 4H), 1.83

60

65

(m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{22}H_{26}N_3O_2$ 364,2 (M+H); hallado 364,3.

EJEMPLO 50

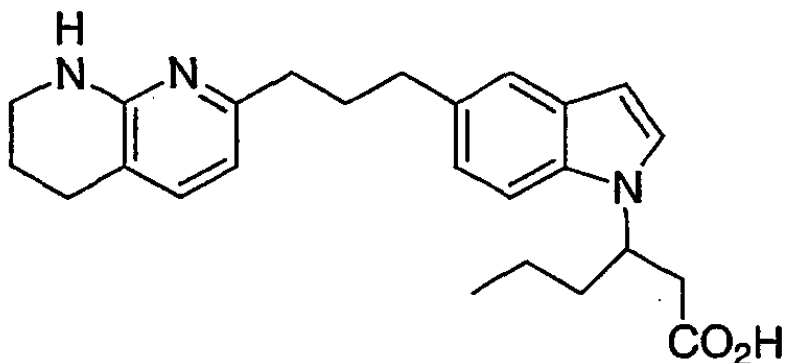
5 Ácido 3-{5-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il}-hexanoico

[0439]

10

15

20



25 a) Éster etílico del ácido 3-{5-[3-[1,8]naftiridin-2-il-propil]-indol-1-il}-hexanoico

[0440] A una solución de 2-[3-(1H-indol-5-il)-propil]-[1,8]naftiridina (0,18 g, 0,62 mmol) en DMF (2 mL) se añadió hidruro de sodio (30,0 mg, 1,24 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitación durante 15 minutos, se añadió éster etílico del ácido 3-bromo-hexanoico (276 mg, 1,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se destuvo la reacción con agua. El producto crudo se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, y se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1), para producir el producto del título (17% de rendimiento). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 9.08 (dd, J = 1.7, 4.0 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.32-7.44 (m, 4H), 7.05-7.12 (m, 2H), 6.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.83 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.07 (m, 3H), 0.87 (m, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{27}H_{32}N_3O_2$ 430,3 (M+H); hallado 430,3.

b) Éster etílico del ácido 3-{5-[3-(5,6,7,8-Tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il}-hexanoico

[0441] Se agitó bajo hidrógeno durante 2 días una mezcla de éster etílico del ácido 3-{5-[3-[1,8]naftiridin-2-il-propil]-indol-1-il}-hexanoico (100 mg, 0,665 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (30 mg) en metanol (5 mL). La solución de la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se secó para producir el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con hexano/acetato de etilo (4/1), para producir el compuesto del título (80% de rendimiento). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7.39 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02-7.10 (m, 3H), 6.44 (dd, J = 3.6, 6.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.60 (br, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.97 (q, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.60-2.80 (m, 8H), 1.80-2.10 (m, 6H), 1.20 (m, 2H), 1.11 (m, 3H), 0.87 (m, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{27}H_{36}N_3O_2$ 434,3 (M+H); hallado 434,4.

c) Ácido 3-{5-[3-(5,6,7,8-Tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il}-hexanoico

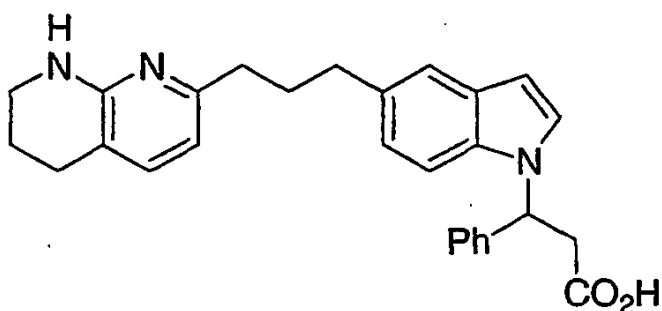
[0442] Se agitó a temperatura ambiente durante 2 días una mezcla de éster etílico del ácido 3-{5-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il}-hexanoico (83,0 mg, 0,218 mmol) y NaOH (52,0 mg, 1,31 mmol) en THF/ H_2O (3:1). Se añadió una solución acuosa de HCl (1 N) para ajustar el pH a 4-5. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre Na_2SO_4 . La extracción del disolvente produjo el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5% metanol en cloruro de metileno, para producir el compuesto del título (65% de rendimiento). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 9.35 (br, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H) 7.27 (m, H), 7.16-7.20 (m, 2H), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.91 (br, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.56-2.82 (m, 10 H), 1.84-2.05 (m, 6H), 0.86 (m, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{25}H_{32}N_3O_2$ 406.3 (M+H); hallado 406.4.

60

EJEMPLO 51

Ácido 3-fenil-3-{5-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il}-propiónico

[0443]



a) Éster etílico del ácido 3-[5-(3-[1,8]Naftiridin-2-il-propil)-indol-1-il]-3-fenilacrílico

20 [0444] Se agitó durante 24 h una mezcla de 2-[3-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-il)-propil]-[1,8]naftiridina (125 mg, 0,282 mmol), éster etílico del ácido fenilpropinoico (98,0 mg, 0,563 mmol), y fluoruro de tetrabutilamonio [1,0 M] 0,85 mL, 0,85 mmol) en THF (3 mL). Después de extraer el disolvente, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/hexano (2:1) para producir el producto del título como una mezcla isomérica E/Z en un rendimiento del 64%. Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{30}H_{28}N_3O_2$ 462,2 (M+H); hallado 462,3.

b) Éster etílico del ácido 3-fenil-3-{5-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il}-propiónico acid éster etílico

30 [0445] Se agitó bajo hidrógeno en presencia de paladio al 10% sobre carbono (15,0 mg) a temperatura ambiente durante 3 días éster etílico del ácido 3-[5-(3-[1,8]naftiridin-2-il-propil)-indol-1-il]-3-fenil-acrílico (30,0 mg, 0,484 mmol) en metanol (2 mL). A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) (95/5) para producir el producto del título como un aceite amarillo (20,0 mg, 66% de rendimiento). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8.2 (d, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.9-7.2 (m, 4H), 6.5 (1H), 6.3 (1H), 6.20 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.3 (m, 4H), 2.6 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 1.89 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{30}H_{34}N_3O_2$ 468,27 (M+H); hallado 468,3.

40 c) Ácido 3-fenil-3-{5-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il}-propiónico

45 [0446] Se agitó a 50°C durante 24 h una mezcla de éster etílico del ácido 3-fenil-3-{5-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il}-propiónico (0,020 g, 0,04 mmol) y hidróxido de sodio (0,01 g, 0,25 mmol) en THF/ H_2O [1/0,3] (1,3 mL). La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1,0 N hasta pH 5 y se extrajo con acetato de etilo. Después de la extracción del disolvente, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5) para producir el compuesto del título (15% de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 10.76 (br, 1H), 8.16 (br, 1H), 7.57 (br, 1H), 7.10-7.45 (m, 8H), 7.03 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.18 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.70 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{28}H_{30}N_3O_2$ 440,2 (M+H); hallado 440,3.

50 d) Ácido 3-fenil-3-{5-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il}-acrílico

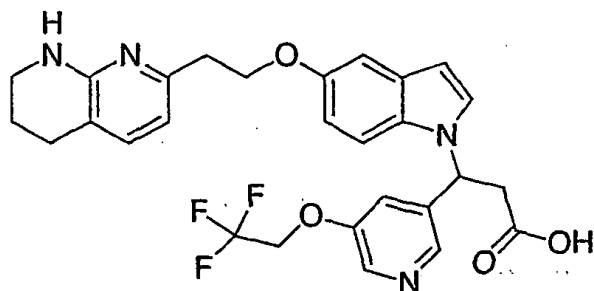
55 [0447] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-[5-(3-[1,9]naftiridin-2-il-propil)-indol-1-il]-3-fenil-acrílico utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 50, etapa (b) (aislado como un producto minoritario) y etapa (c), en un rendimiento del 10% como una mezcla isomérica E/Z. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7.10-7.35 (m, 7H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.13 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.84 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{28}H_{28}N_3O_2$ 437,3 (M+H); hallado: 438,4.

EJEMPLO 52

60 Ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-propiónico

[0448]

5



10

15 a) 3-Bromo-5-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridina

[0449] A una emulsión de hidruro de sodio (60 % dispersión en aceite mineral, 0,54 g, 14 mmol) en DMF (15 mL) se añadió 2,2,2-trifluoroetanol disponible comercialmente (0,97 mL, 14 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitación durante 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de 3,5-dibromopiridina (3,2 g, 14 mmol) en 5 mL de DMF. La mezcla de reacción se calentó durante la noche a 70°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se separaron sobre sulfato de magnesio y se extrajo el disolvente bajo presión reducida. El producto crudo se cromatografió en sílice (acetato de etilo al 5%/hexanos) para producir el compuesto del título (1,6 g, 46 % de rendimiento) como un aceite claro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.42 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.32 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.46 (m, 1H), 4.42 (m, 2H).

25

b) 3-Trietoxiprop-1-inil-5-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridina

[0450] El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-bromo-5-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridina y 3,3,3-trietoxipropino utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 43, etapa (e), en un rendimiento del 46 %. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.44 (bs, 1H), 8.35 (bs, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.40 (q, 2H, J=7.9 Hz), 3.76 (q, 6H, J=7.1 Hz), 1.28 (t, 9H, J=7.1 Hz).

30

c) Éster etílico del ácido [5-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridin-3-il]-propinoico

[0451] El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-trietoxiprop-1-inil-5-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridina utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 43, etapa (f), en un rendimiento del 100%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.55 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 7.43 (m, 1H), 4.43 (q, 2H, J=7.9 Hz), 4.33 (q, 2H, J=7.2 Hz), 1.38 (t, 3H, J=7.2 Hz).

35

d) Éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1-{2-etoxicarbonil-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridin-3-il]-vinil }-1H-indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

40

[0452] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico y éster etílico del ácido [5-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridin-3-il]-propinoico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 79% como una mezcla isomérica E/Z. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.47 (d, 0.33 H, J=2.6 Hz), 8.42 (d, 0.67H, J=2.6 Hz), 8.36 (bs, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.23 (m, 0.33H), 7.16 (d, 0.33H, J=9.1 Hz), 7.12 (m, 0.67H), 7.09 (d, 0.33H, J=2.6 Hz), 7.02 (d, 0.67H, J=3.3 Hz), 6.99 (m, 0.67H), 6.93 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.83 (m, 1H), 6.74 (m, 0.67H), 6.59 (d, 0.67H, J=3.3 Hz), 6.52 (dd, 0.67H, J=0.48, 2.8 Hz), 6.26 (s, 0.33H), 6.25 (s, 0.67H), 4.35 (m, 4H), 4.11 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, J=6.5 Hz), 1.92 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.19 (t, 1H, J=7.0 Hz), 1.03 (t, 2H, J=7.2 Hz).

45

e) Éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1-{2-etoxicarbonil-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridin-3-il]-etil}-1H-indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

50

[0453] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1-{2-etoxicarbonil-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridin-3-il]-vinil}-1H-indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 59%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.27 (bs, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.30 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.16 (m, 2H), 7.09 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.92 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H, J=2.3, 6.5 Hz), 6.47 (d, 1H, J=3.3 Hz), 6.02 (t, 1H, J=7.4 Hz), 4.35 (t, 2H, J=7.0 Hz), 4.09 (m, 4H), 3.74 (m, 2H), 3.18 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.71 (t, 2H, J=6.5 Hz), 1.91 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.11 (t, 3H, J=7.0 Hz).

55

f) Éster etílico del ácido 3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-3-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridin-3-il]-propiónico

60

[0454] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1-{2-etoxicarbonil-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridin-3-il]-etil}-1H-indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 71 %. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.26 (bs, 1H),

65

8.24 (bs, 1H), 7.13 (m, 4H), 6.92 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H, J=2.3, 6.5 Hz), 6.48 (m, 2H), 6.03 (t, 1H, J=7.4 Hz), 5.35 (bs, 1H), 4.27 (m, 4H), 4.06 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.28 (t, 2H, J=9.0 Hz), 3.05 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.68 (t, 2H, J=6.2 Hz), 1.88 (m, 2H), 1.12 (t, 3H, J=7.2 Hz).

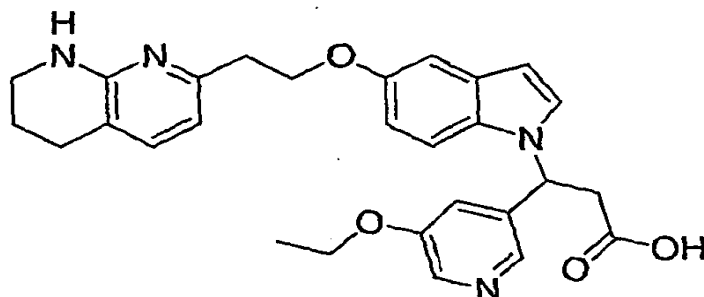
5 g) Ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il }-3-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-propiónico

[0455] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido 3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-3-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 56 %. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J=3.3 Hz), 7.58 (m, 1H), 7.48 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.03 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.00 (d, 1H, J=2.6 Hz), 6.69 (dd, 1H, J=2.3, 6.5 Hz), 6.37 (d, 1H, J=3.0 Hz), 6.34 (d, 1H, J=7.2 Hz), 6.31 (bs, 1H), 5.98 (m, 1H), 4.82 (q, 2H, J=8.8 Hz), 4.17 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.55 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.85 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.58 (t, 2H, J=6.2 Hz), 1.73 (m, 2H). ¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ - 73.05 (t, 3F, J=8.8 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₈H₂₈F₃N₄O₄: 541,2 (M+1); hallado: 541,3.

EJEMPLO 53

Ácido 3-(5-etoxi-piridin-3-il)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico

20 [0456]



30 a) 3-Bromo-5-etoxi-piridina

[0457] El compuesto del título se sintetizó a partir de 3,5-dibromopiridina y etanol utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 53, etapa (a) en un rendimiento del 60 %. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.27 (bs, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.33 (m, 1H), 4.06 (q, 2H, J=7.0 Hz), 1.43 (t, 3H, J=7.0 Hz).

b) 3-Etoxi-5-trietoxi-prop-1-inil-piridina

[0458] El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-bromo-5-etoxi-piridina y 3,3,3-trietoxi-propino utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 43, etapa (e), en un rendimiento del 37%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.27 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.02 (q, 2H, J=7.0 Hz), 3.72 (q, 6H, J=7.0 Hz), 1.39 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.23 (t, 9H, J=7.0 Hz).

45 c) Éster etílico del ácido (5-etoxi-piridin-3-il)-propinoico

[0459] El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-etoxi-5-trietoxi-prop-1-inil-piridina utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 43, etapa (f), en un rendimiento del 96%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.40 (d, 1H, J=1.4 Hz), 8.35 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.33 (m, 1H), 4.32 (q, 2H, J=7.0 Hz), 4.08 (q, 2H, J=7.0 Hz), 1.46 (t, 3H, J=7.0), 1.38 (t, 3H, J=7.0 Hz).

50 d) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[2-etoxicarbonil-1-(5-etoxi-piridin-3-il)-vinil-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0460] El compuesto del título se sintetizó a partir del éster etílico del ácido (5-etoxi-piridin-3-il)-propinoico y éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (d1), en un rendimiento del 70%. Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₃₅H₄₀N₄O₆: 513,2 (M-Boc+H); hallado: 513,3 (-Boc).

e) Éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[2-etoxicarbonil-1-(5-etoxi-piridin-3-il)-etil]-1H-indol-5-iloxi)-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

[0461] El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[2-etoxicarbonil-1-(5-etoxi-piridin-3-il)-vinil-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 60%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.19 (bs, 1H), 8.18 (bs, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.19 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.95 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.84 (m, 2H), 6.47 (d, 1H, J=7.4 Hz), 6.03 (t, 1H, J=7.4 Hz), 4.38 (t, 2H, J=7.0 Hz), 4.07 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.95 (q, 2H, 7.0 Hz), 3.76 (m, 2H), 3.30 (t, 2H, J=8.3 Hz), 3.21 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.72 (t, 2H, J=8.3 Hz), 1.92 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.36 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.12 (t, 3H, J=7.2

Hz).

f) Éster etílico del ácido 3-(5-Etoxi-piridin-3-il)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi-indol-1-il]-propiónico

5 **[0462]** El compuesto del título se sintetizó a partir de éster tert-butílico del ácido 7-(2-{1-[2-etoxicarbonil-1-(5-etoxi-piridin-3-il)-etil]-1H-indol-5-iloxi}-etil)-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 71%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.19 (bs, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.08 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.87 (t, 1H, J=2.0 Hz), 6.81 (dd, 1H, J=2.3, 6.5 Hz), 6.51 (d, 1H, J=7.4 Hz), 6.47 (1H, J=3.3 Hz), 6.05 (bs, 1H), 6.02 (t, 1H, J=7.7 Hz), 4.29 (t, 2H, J=6.5 Hz), 4.06 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.95 (q, 2H, J=7.0 Hz), 3.43
10 (m, 2H), 3.29 (t, 2H, J=8.3 Hz), 3.08(t, 2H, J=6.5 Hz), 2.71 (t, 2H, J=6.3 Hz), 1.91 (m, 2H), 1.36 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.13 (t, 3H, J=7.2 Hz).

g) Ácido 3-(5-Etoxi-piridin-3-il)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi-indol-1-il]-propiónico

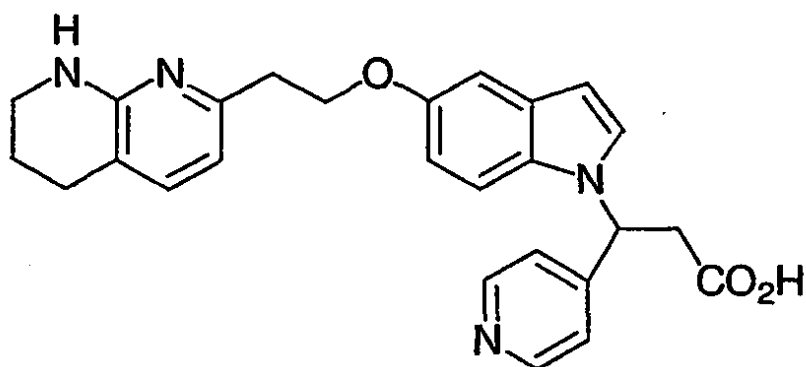
15 **[0463]** El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico del ácido 3-(5-etoxi-piridin-3-il)-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi-indol-1-il]-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (g), en un rendimiento del 69%. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.18 (bs, 1H), 8.13 (bs, 1H), 7.73 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.48 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.71 (dd, 1H, J=2.0, 7.0 Hz), 6.53 (bs, 1H), 6.41 (m, 2H), 5.99 (t, 1H, J=7.0 Hz), 4.20 (t, 2H, J=7.0 Hz), 4.05 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 2.90 (t, 2H, J=6.0 Hz), 2.62 (t, 2H, J=6.0 Hz), 1.75 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, J=7.0 Hz). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₈H₃₁N₄O₄: 487,2
20 (M+1); hallado: 487,3.

EJEMPLO 54

25 Ácido 3-piridin-4-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

[0464]

30



40

45

a) Éster etílico del ácido piridin-4-il-propinoico

50 **[0465]** El compuesto del título se prepara a partir del material comercialmente disponible éster etílico del ácido 3-oxo-3-piridin-4-il-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, etapa (b), en un rendimiento del 74%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.69 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 4.32 (q, 2H), 1.45 (t, 3H).

b) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-Etoxicarbonil-1-piridin-4-il-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

55

[0466] El compuesto del título se prepara a partir de éster etílico del ácido piridin-4-il-propinoico y éster tert-butílico del ácido 7-[2-(1H-Indol-5-iloxi)-etil]-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, etapa (a), en un rendimiento del 64% como una mezcla E/Z. La mezcla se utiliza para la siguiente reacción sin separación adicional.

60

c) Éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-piridin-4-il-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

65 **[0467]** El compuesto del título se sintetiza a partir de éster tert-butílico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-piridin-4-il-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18, etapa (e), en un rendimiento del 43%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.53 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.13

(m, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.00 (t, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.15 (t, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{33}H_{39}N_4O_5$ 571,29 (M+H); hallado 471,4 (M-Boc+H, 100%).

5 d) Éster etílico del ácido 3-piridin-4-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

10 [0468] El compuesto del título is synthesized from éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-piridin-4-il-etil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (e), en un rendimiento del 36%. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8.52 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.48 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.20 (t, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{28}H_{31}N_4O_3$ 471,24 (M+H); hallado 471,3.

15 e) Ácido 3-piridin-4-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico

20 [0469] El compuesto del título se sintetiza a partir del éster etílico del ácido 3-piridin-4-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-propiónico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 66%. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8.44 (br, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.85 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{26}H_{27}N_4O_3$ 443,21 (M+H); hallado 443,2.

EJEMPLO 55

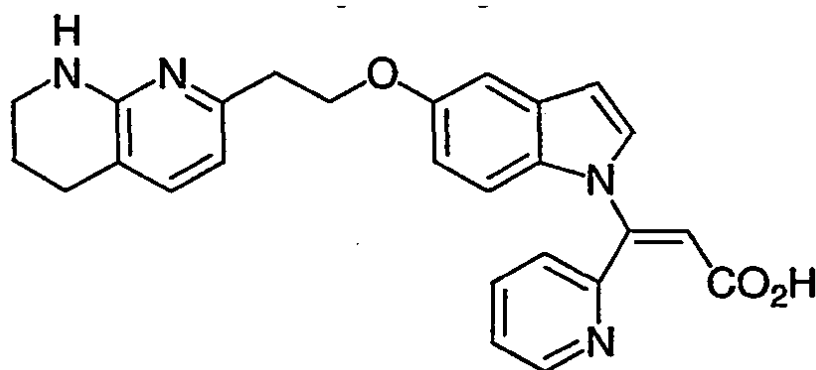
25 Ácido 3-piridin-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-acrílico

[0470]

30

35

40



45 a) Éster etílico del ácido 3-piridin-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-acrílico

50 [0471] El compuesto del título se prepara a partir del éster tert-butilico del ácido 7-{2-[1-(2-etoxicarbonil-1-piridin-2-il-vinil)-1H-indol-5-iloxi]-etil}-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (e), en un rendimiento del 74%. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8.50 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.90 (br, 1H), 4.30 (t, d, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.15 (t, 3H).

b) Ácido 3-piridin-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-acrílico

55 [0472] El compuesto del título se prepara a partir del éster etílico del ácido 3-piridin-2-il-3-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il}-acrílico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa (f), en un rendimiento del 54%. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8.9 (br, 1H), 8.6 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.90 (2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{26}H_{24}N_4O_3$ 440,7 (M+H); hallado 441,3.

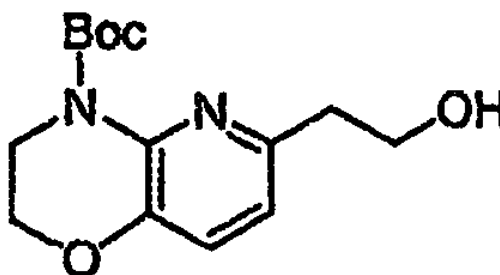
60

EJEMPLO 56 (Ejemplo de Referencia)

Preparación del éster tert-butilico del ácido 5-(2-hidroxi-etil)-2,3-dihidro-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-carboxílico

[0473]

5



10

a) 2-Amino-6-metil-piridin-3-ol

15

[0474] Se hidrogenó durante 3 días una mezcla de 6-metil-2-nitro-piridin-3-ol (18,5 g, 0,120 mmol), paladio al 10% sobre carbono activado (1,35 g), y acetato de etilo (240 mL). La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con metanol/acetato de etilo (5%). El filtrado y lavado se combinaron y concentraron para producir el compuesto del título (14,7 g, 99% de rendimiento) como un sólido marrón pálido. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9.19 (bs, 1H), 6.73 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.12 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 5.36 (bs, 2H), 2.15 (s, 3H).

20

b) 6-Metil-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona L. Savelon, et. al, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6,133, (1998).

25

[0475] A una suspensión de 2-amino-6-metil-piridin-3-ol (18,3 g, 148 mmol), bicarbonato de sodio (30 g, 354 mmol), H_2O (100 mL), y 2-butanona (100 mL) en un baño de hielo-agua se añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (13,3 mL, 167 mmol) en 2-butanona (30 mL) durante 1,5 h, controlando la temperatura por debajo de 10°C . Después de completar la adición, se extrajo el baño de hielo-agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de reflujo durante 1,5 h. Se evaporaron los disolventes, y el sólido resultante se lavó con H_2O (3 veces), y se secó bajo vacío elevado durante la noche, produciendo el compuesto del título (19,2 g, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (CDCl_3) δ 10.45 (bs, 1H), 7.17 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 6.78 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 4.62 (s, 2H), 2.52 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$ 165,1 ($M+1$); hallado 165,1.

30

c) 6-Metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina

35

[0476] Se cargó un matraz con hidruro de litio y aluminio (607 mg, 16,0 mmol), se colocó en un baño de hielo-agua bajo una atmósfera de argón. Se añadió lentamente THF (13 mL). A esta suspensión, se añadió lentamente una solución de 6-metil-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona (1,05 g, 6,40 mmol) en THF (13 mL). Después de completar la adición, se añadió THF adicional (9 mL), y la mezcla de reacción se agitó en el baño de hielo-agua durante 30 minutos. Se extrajo el baño de hielo-agua, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se enfrió con un baño de hielo-agua y se añadió H_2O (0,86 mL) lentamente, seguido de una solución acuosa enfriada de NaOH (0,64 mL, 10 %). Se extrajo el baño de hielo y agua, se añadió H_2O adicional (1,8 mL). Después de agitación durante 30 minutos, se añadieron Celite y Na_2SO_4 . La mezcla se filtró a través de Celite, y el Celite se lavó con EtOAc. El filtrado y el lavado se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para producir el compuesto del título (0,96 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. ^1H RMN(CDCl_3) δ 6.85 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.35 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.08 (bs, 1H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.54-3.52 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

40

45

d) Éster tert-butílico del ácido 6-metil-2,3-dihidro-pirido[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxílico

50

[0477] Se calentó una mezcla de 6-metil-3,4-dihidro-2h-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (0,89 g, 5,93 mmol) y di-tert-butil bicarbonato y se agitó a 60°C durante 48 h, y a continuación se dejó enfriar hasta temperatura ambiente para producir el producto crudo. La recristalización del producto a partir de hexano produjo el compuesto del título (1,18 g, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. Este producto crudo se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

55

e) Éster tert-butílico del ácido 6-tert-Butoxicarbonilmetil-2,3-dihidro-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-carboxílico

60

[0478] A una solución de diisopropilamina (1,23 ml, 8,80 mmol) en THF (8,0 ml) a -78°C se añadió n-butillitio (3,26 ml, 2,5 m en hexanos) y se agitó durante 20 min. A la solución anterior se añadió una solución de éster teret-butílico del ácido 6-tert-butoxicarbonilmetil-2,3-dihidro-pirido[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxílico (1,1 g, 4,40 mmol) en THF (15 ml) durante un periodo de 30 min. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 40 min. Se añadió de una vez dietilcarbonato (0,85 ml, 7,04 mmol) y se agitó durante 15 min. Se extrajo un baño de hielo seco-acetona. La mezcla se agitó en un baño de hielo y agua durante 1 h. Se añadió NH_4Cl saturado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con H_2O , una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y se sometió a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (5,

65

10, 15, 25, 30 %) para producir el compuesto del título (755 mg, 49 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H RMN(CDCl_3) δ 7.13 (d, 1H, $j=8.2$ Hz), 6.97 (d, 1H, $j=8.2$ Hz), 4.23 (t, 2H, $j=4.4$ Hz), 3.89 (t, 2H, $j=4.5$ Hz), 3.65 (s, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.45 (s, 9H).

5 f) 2-(3,4-dihidro-2h-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-etanol

10 **[0479]** A una solución de éster tert-butílico del ácido 6-tert-butoxicarbonilmetil-2,3-dihidro-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-carboxílico (350 mg, 1 mmol) en THF (4,0 ml) se añadió una solución de borohidruro de litio (0,6 ml, 2,0 m en THF). La mezcla se puso a reflujo durante la noche, a continuación se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución acuosa de NaOH (0,36 ml, 5%). Se extrajo el baño de hielo. Se añadió H_2O adicional (0,36 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadieron Celite y Na_2SO_4 . La mezcla se filtró a través de celite, y el celite se lavó con EtOAc. El filtrado y lavado se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y se sometieron a cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con meoh/dcm (1, 2, 3, 4%) para producir el producto (171 mg, 94% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H RMN(CDCl_3) δ 6.90 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.39 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 4.85 (bs, 1H), 4.20 (t, 2H, $J=4.4$ Hz), 3.91 (t, 2H, $J=5.5$ Hz), 3.69-3.52 (m, 2H), 2.78 (t, 2H, $J=5.6$ Hz).

EJEMPLO 57

20 Inhibición In Vitro de Enzimas Purificadas

Ensayo de fibrinógeno IIb-IIIa

25 **[0480]** El ensayo se basa en el método de Dennis (Dennis, M. S., et al., Proteins 15: 312-321 (1993)). Se recubrieron placas Costar 9018 de 96 pocillos de base plana de ELISA durante la noche a 4°C con 100 μL /pocillo de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de fibrinógeno humano (Calbiochem 341578) en Tris-HCl 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, CaCl_2 2 mM, NaN_3 al 0,02% (tampón TAC), y se bloquearon durante 1 hora a 37°C con 150 μL /pocillo de tampón TAC que contenía Tween 20 al 0,05% y albúmina de suero bovino al 1% (tampón TACTB). Después de lavarse 3 veces con 200 μL /pocillo de Na_2HPO_4 10 mM pH 7,5, se mezclaron NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,01% (tampón PBST), controles o compuesto de prueba (0,027-20,0 μM) con 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ GPIIbIIIa humana (Enzyme Research Laboratories) en tampón TACTB, y 100 μL /pocillo de estas soluciones se incubaron durante 1 hora a 37°C . A continuación, la placa se lavó 5 veces con tampón PBST y se incubaron 100 μL /pocillo de un anticuerpo monoclonal anti-GPIIbIIIa en tampón TACTB (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, Enzyme Research Laboratories MabGP2b3a) a 37°C durante 1 hora. Después de lavarse (5 veces con tampón PBST), se incubaron 100 μL /pocillo de IgG de cabra anti-ratón conjugada con peroxidasa de rábano (Kirkegaard & Perry 14-23-06) a 37°C durante 1 hora (25 ng/mL en tampón PBST), seguido de seis veces con lavado de tampón. 35 La placa se reveló añadiendo 100 μL /pocillo de 0,67 mg de diclorhidrato de o-fenilendiamina por mL de H_2O_2 al 0,012%, citrato de sodio 22 mM, fosfato de sodio 50 mM, pH 5,0 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con 50 μL /pocillo de H_2SO_4 2M, y se registró la absorbancia a 492 nm. Se calculó el porcentaje (%) de inhibición a partir del promedio de tres determinaciones separadas en relación a los controles de tampón (sin compuesto de prueba añadido), y se utilizó un ajuste de cuatro parámetros (Marquardt, D. W., J. Soc. Indust. Appl. Math. 11:431-441 (1963)) para estimar la concentración de la mitad de la inhibición máxima (IC_{50}). 40

Ensayo de vitronectina- $\alpha_v\beta_3$

45 **[0481]** El ensayo se basa en el método de Niiya (Niiya, K., et al., Blood 70:475-483 (1987)). Se recubrieron placas Costar 9018 de 96 pocillos de base plana de ELISA durante la noche a temperatura ambiente con 100 μL /pocillo de 0,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de $\alpha_v\beta_3$ humana (Chemicon CC1019) en tampón TS (20 mM de Tris-HCl pH 7,5, 150 mM de NaCl, 1 mM de CaCl_2 , 1 de mM MgCl_2 , 1 mM de MnCl_2). Todas las posteriores etapas se realizaron a temperatura ambiente. Las placas se bloquearon durante 2 horas con 150 μL /pocillo de tampón TS que contenía BSA al 1% (tampón TSB), y se lavaron 3 veces con 200 μL /pocillo de tampón PBST. Se mezclaron los controles o compuesto de prueba (0,0001-20,0 μM) con 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de vitronectina humana (Chemicon CC080) que se había biotinilado internamente con sulfo-NHS-LC-LC-biotina (Pierce 21338, proporción molar 20:1), y se incubaron 100 μL /pocillo de estas soluciones (en tampón TSB) durante 2 horas. A continuación, la placa se lavó 5 veces con tampón PBST, y se incubaron durante 1 hora 100 μL /pocillo de 0,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de conjugado NeutrAvidina-peroxidasa de rábano (Pierce 31001) en tampón TSB. Después de 5 veces un lavado con tampón PBST, se reveló la placa y los resultados se calcularon tal como se describe para el ensayo de fibrinógeno-IIbIIIa. Los valores de IC_{50} para la inhibición de la interacción vitronectina $\alpha_v\beta_3$ por otros compuestos de la invención se presentan en la Tabla I. 55

Tabla 1: Actividad in vitro de nuevos antagonistas $\alpha_v\beta_3$

Ejemplo #	IC_{50} (nM)
1*	500
4*	670
5*	50
7*	500
14	4,00

15	6,00
38	0,24

*Ejemplo de referencia

Ensayo de vitronectina- $\alpha_v\beta_5$

5 [0482] El ensayo es similar al ensayo de vitronectina- $\alpha_v\beta_3$. Se recubrieron placas Costar 9018 de 96 pocillos de base plana de ELISA durante la noche a temperatura ambiente con 100 μ L/pocillo de 1 μ g/mL de $\alpha_v\beta_5$ humana (Chemicon CC1025) en tampón TS. Todas las posteriores etapas se realizaron a temperatura ambiente. Las placas se bloquearon durante 2 horas a 30^oC con 150 μ L/pocillo de tampón TSB, y se lavaron 3 veces con 200 μ L/pocillo de tampón PBST. Se mezclaron los controles o compuesto de prueba (0,0001-20,0 μ M) con 1 μ g/mL de vitronectina humana (Chemicon CC080) que se había biotinilado internamente con sulfo-NHS-LC-LC-biotina (Pierce 21338, proporción molar 20:1), y se incubaron 100 μ L/pocillo de estas soluciones (en tampón TSB) durante 2 horas. A 10 continuación, la placa se lavó 5 veces con tampón PBST, y se incubaron durante 1 hora a 30^oC 100 μ L/pocillo de 0,25 μ g/mL de conjugado NeutraAvidina-peroxidasa de rábano (Pierce 31001) en tampón TSB. Después de 5 veces un lavado con tampón PBST, se reveló la placa y los resultados se calcularon tal como se describe para el ensayo de fibrinógeno-IIbIIIa

15 **EJEMPLO 58 (Ejemplo de Referencia)**

Preparación de comprimidos

20 [0483] Los comprimidos que contienen 25,0, 50,0, y 100,0 mg, respectivamente, del compuesto del Ejemplo 1 ("compuesto activo") se preparan tal como se indica a continuación:

COMPRIMIDO PARA DOSIS QUE CONTIENEN DE 25-100 MG DEL COMPUESTO ACTIVO

25 [0484]

		<u>Cantidad -mg</u>	
Compuesto activo	25,0	50,0	100,00
Celulosa microcristalina	37,25	100,0	200,0
Almidón de maíz de alimentos modificados	37,25	4,25	8,5
Estearato de magnesio	0,50	0,75	1,5

30 [0485] Se mezclan el compuesto activo, la celulosa y una parte del almidón de maíz y se granulan hasta una pasta al 10% en almidón de maíz. La granulación resultante se tamiza, se seca y se mezcla con el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio. La granulación resultante se comprime a continuación en comprimidos que contenían 25,0, 50,0, y 100,0 mg, respectivamente, del principio activo por comprimido.

EJEMPLO 59 (Ejemplo de Referencia)

Preparación de solución intravenosa

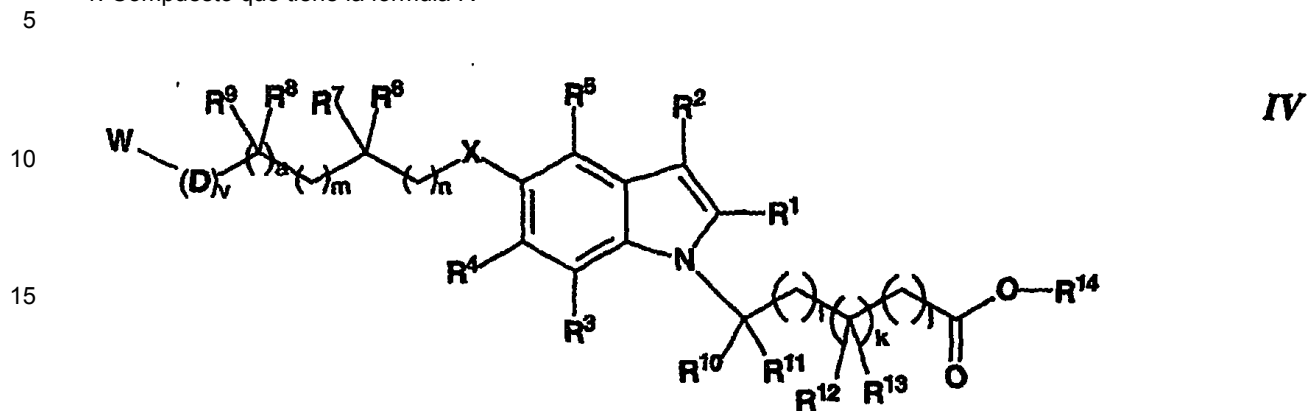
35 [0486] Se prepara una forma de dosificación intravenosa del Ejemplo 1 ("compuesto activo") de la siguiente manera:

Compuesto activo	0,5-10,0 mg
Citrato de sodio	5-50 mg
Ácido cítrico	1-15 mg
Cloruro de sodio	1-8 mg
Agua para inyección (USP)	c.s. hasta 1 ml

40 [0487] Utilizando las cantidades anteriores, el compuesto activo se disuelve a temperatura ambiente en una solución preparada previamente de cloruro de sodio, ácido cítrico y citrato de sodio en Agua para Inyección (USP, véase la página 1636 de United States Pharmacopeia/National Formulary for 1995, publicado por la United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Mariland (1994).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula IV



en la que:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 representan independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialquilo, arilo o aralquilo;

o R^6 y R^7 están combinados para formar $-(CH_2)_p-$, donde p es 2-8, mientras que R^8 y R^9 se definen como antes; o R^8 y R^9 están combinados para formar $-(CH_2)_q-$, donde q es 2-8, mientras que R^6 y R^7 se definen como antes; o R^6 y R^8 están combinados para formar $-(CH_2)_r-$, donde r es cero (un enlace), 1 ó 2, mientras que R^7 y R^9 se definen como antes;

X representa oxígeno, azufre, $-CH_2-$, $-NH-$, $-(C=O)NH-$ o $-NH(C=O)-$;

n es de 0 a 4;

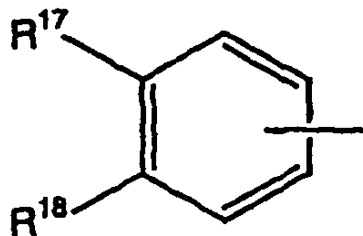
m es de 0 a 4;

a es 0 ó 1;

D representa oxígeno;

v es 0 ó 1;

R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan independientemente: hidrógeno; hidroxilo; alquilo; alcoxi; cicloalquilo; arilo, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, arilo, alcoxi, haloalquilo, arilalquilo, arilalcoxi, ariloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilalcoxiarilo, monoalquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcanóilo; monoalquilamino; dialquilamino; aminoalquilo; monoalquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo; alcanóilo; heteroarilo que tiene 5-14 miembros en el anillo, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, arilo, alcoxi, haloalquilo, arilalquilo, arilalcoxi, ariloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilalcoxiarilo, monoalquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcanóilo; o



donde R^{17} y R^{18} juntos forman $-CH_2CH_2-O-$, $-O-CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ o $-O-CH_2CH_2-O-$; o

R^{10} y R^{12} están combinados para formar $-(CH_2)_s-$, donde s es 0 (un enlace) o 1 a 4, mientras que R^{11} y R^{13} son tal como se han definido anteriormente; o R^{10} y R^{12} están combinados para formar un doble enlace cuando i es 0 y k es 1, mientras que R^{11} y R^{13} son tal como se han definido anteriormente; o R^{10} y R^{11} están combinados para formar $-(CH_2)_t$, donde t es 2 a 8, mientras que R^{12} y R^{13} son tal como se han definido anteriormente, o R^{11} y R^{13} están combinados para formar $-(CH_2)_u-$ donde u es 2 a 8, mientras que R^{10} y R^{11} son tal como se han definido anteriormente;

i es de 0 a 4;

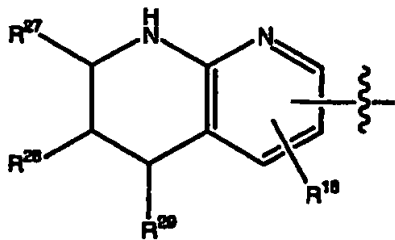
j es de 0 a 4;

k es 0 ó 1;

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, dialquilaminoalquilo, 1-morfolinoalquilo, 1-piperidinilalquilo, piridinilalquilo, alcoxi (alcoxi) alcoxialquilo, o (alcoxicarbonil)oxietilo;

W es:

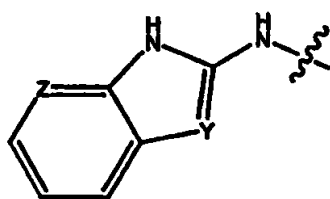
5



10

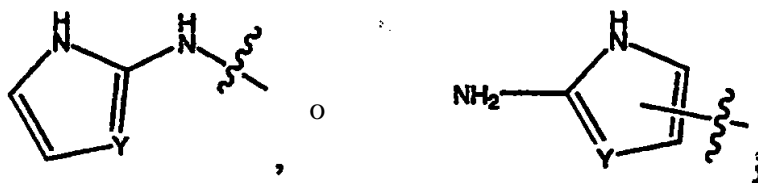
15

20



25

30



35

40 donde:

Y es -N- o -CH-;

Z es -N- o -CH-;

R¹⁶ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o halógeno; y

R²⁷, R²⁸, y R²⁹ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o arilo.

45

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, arilo, aralquilo, dialquilaminoalquilo, 1-morfolinoalquilo, 1-piperidinilalquilo, piridinilalquilo, alcoxi(alcoxi) alcoxialquilo, o (alcoxicarbonil)oxietilo.

50 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁₋₈), arilo (C₆₋₁₀), ar(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₈), heteroarilo de 5-14 miembros, o heteroarilalquilo(C₁₋₈) de 5-14 miembros;

55 R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₈), hidroxialquilo(C₁₋₈), aminoalquilo(C₁₋₈), monoalquil(C₁₋₈)aminoalquilo(C₁₋₈), dialquil(C₁₋₈)aminoalquilo(C₁₋₈), carboxialquilo(C₁₋₈), arilo (C₆₋₁₀) o ar(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₈);

60 o R⁶ y R⁷ están combinados para formar -(CH₂)_p-, donde p es 2-8, mientras que R⁸ y R⁹ se definen como antes; o R⁸ y R⁹ están combinados para formar -(CH₂)_q-, donde q es 2-8, mientras que R⁶ y R⁷ se definen como antes; o R⁶ y R⁸ están combinados para formar -(CH₂)_r-, donde r es cero (un enlace), 1 ó 2, mientras que R⁷ y R⁹ se definen como antes;

X representa oxígeno, azufre, -CH₂-, -NH-, -(C=O)NH- o -NH(C=O)-;

n es de 0 a 4;

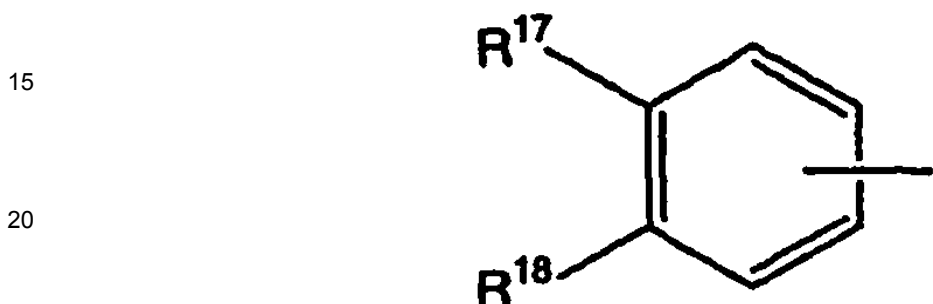
m es de 0 a 4;

a es de 0 ó 1;

65 D representa oxígeno;

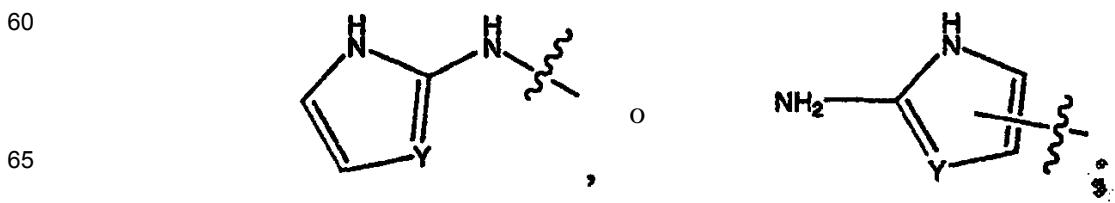
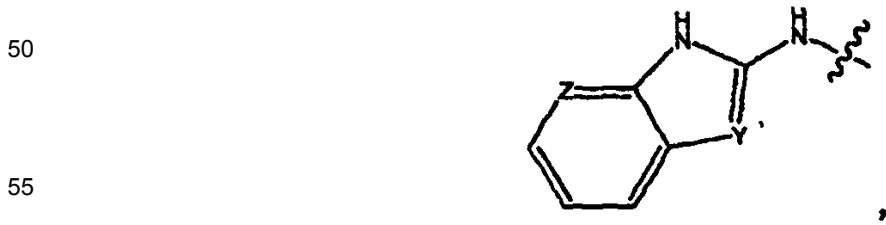
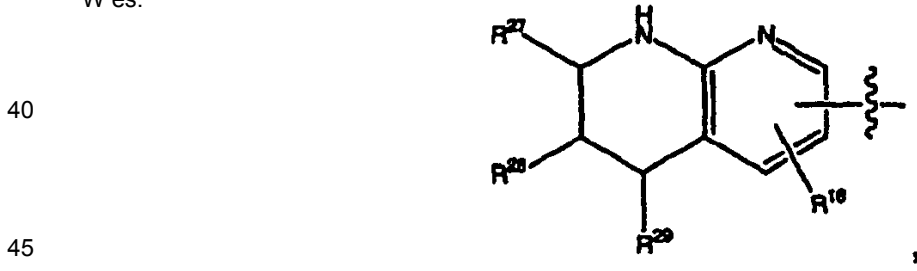
v es de 0 a 1;

5 R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan independientemente: hidrógeno; hidroxilo; alquilo (C₁₋₈); alcoxi (C₁₋₈); cicloalquilo (C₃₋₈); arilo (C₆₋₁₀), opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁₋₈), arilo (C₆₋₁₀), alcoxi(C₁₋₈), haloalquilo(C₁₋₈), aril(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₈), aril(C₆₋₁₀)alcoxi(C₁₋₈), ariloxi(C₆₋₁₀), alquil(C₁₋₈)sulfonilo, alquil(C₁₋₈)sulfinilo, alcoxil(C₁₋₈)aril(C₄₋₁₀)alquilo(C₁₋₈), monoalquil(C₁₋₈)amino, dialquil(C₁₋₈)amino, aminoalquilo(C₁₋₈), monoalquil(C₁₋₈)aminoalquilo(C₁₋₈), dialquil(C₁₋₈)aminoalquilo(C₁₋₈), alcanofilo (C₁₋₈); monoalquil(C₁₋₈)amino; dialquil(C₁₋₈)amino; aminoalquilo(C₁₋₈); monoalquil(C₁₋₈)aminoalquilo(C₁₋₈); dialquil(C₁₋₈)aminoalquilo(C₁₋₈); alcanofilo (C₁₋₈); heteroarilo que tiene 5-14 miembros en el anillo, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo(C₁₋₈), arilo(C₆₋₁₀), alcoxi(C₁₋₈), haloalquilo (C₁₋₈), aril(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₈), aril(C₆₋₁₀)alcoxi(C₁₋₈), ariloxi(C₆₋₁₀), alquil(C₁₋₈)sulfonilo, alquil(C₁₋₈)sulfinilo, alcoxil(C₁₋₈)aril(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₈), monoalquil(C₁₋₈)amino, dialquil(C₁₋₈)amino, aminoalquilo(C₁₋₈), monoalquil(C₁₋₈)aminoalquilo(C₁₋₈), dialquil(C₁₋₈)aminoalquilo(C₁₋₈)alcanofilo (C₁₋₈); o



25 donde R^{17} y R^{18} juntos forman $-CH_2CH_2-O-$, $-O-CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ o $O-CH_2CH_2-O$; o R^{10} y R^{12} están combinados para formar $-(CH_2)_s-$, donde s es 0 (un enlace) o 1 a 4, mientras que R^{11} y R^{13} son tal como se definen anteriormente; o R^{10} y R^{12} están combinados para formar un doble enlace cuando i es 0 y k es 1, mientras que R^{11} y R^{13} son tal como se definen anteriormente; o R^{10} y R^{11} están combinados para formar $-(CH_2)_t-$, donde t es 2 a 8, mientras que R^{12} y R^{13} son tal como se han definido anteriormente, o R^{12} y R^{13} están combinados para formar $-(CH_2)_u-$ donde u es 2 a 8, mientras que R^{10} y R^{11} son tal como se han definido anteriormente; o i es de 0 a 4; j es de 0 a 4; y k es 0 ó 1; R^{14} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, dialquilaminoalquilo, 1-morfolinoalquilo, 1-piperidinilalquilo, piridinilalquilo, alcoxi (alcoxi)alcoxialquilo, o (alcoxycarbonil)oxietilo; W es:

35



donde:

Y es -N- o -CH-;

Z es -N- o -CH-;

R¹⁶ es hidrógeno, alquilo(C₁₋₈), haloalquilo(C₁₋₈) o halógeno; y

5 R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈), o arilo(C₆₋₁₀).

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁₋₆), arilo (C₆₋₁₀), ar(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₆), heteroarilo de 5-14 miembros, o heteroarilalquilo(C₁₋₈) de 5-14 miembros.

10 5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo, bencilo o feniletilo.

15 6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo o propilo.

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo (C₆₋₁₀), o ar(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₆).

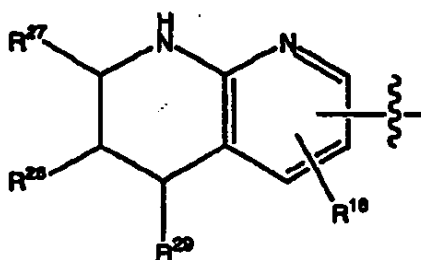
20 8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno o alquilo (C₁₋₄).

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo(C₁₋₆).

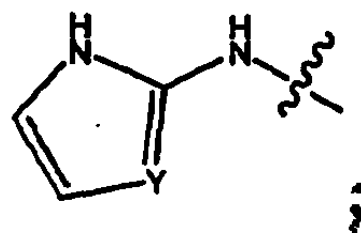
25 10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es oxígeno, -CH₂- o - (C=O)NH-.

11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que X es oxígeno o -CH₂-.

30 12. Compuesto según la reivindicación 1, en el que W es:



o



donde:

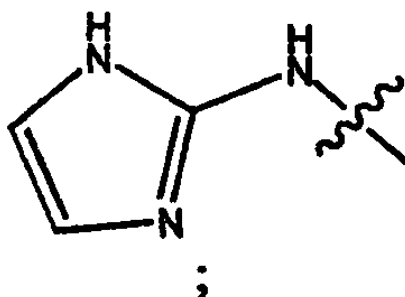
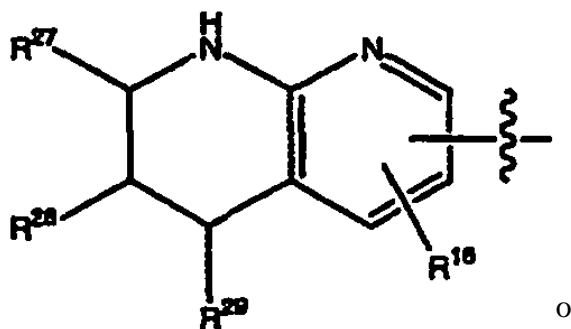
Y es -N- o -CH-;

R¹⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₈), haloalquilo(C₁₋₈) o halógeno; y

60 R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈), o arilo(C₆₋₁₀).

13. Compuesto según la reivindicación 1, en el que W es

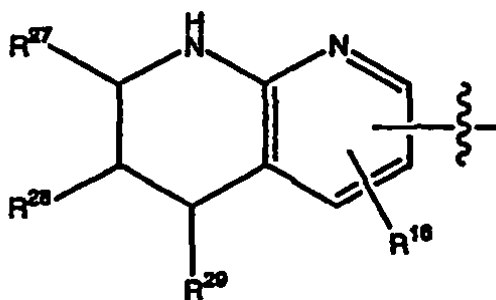
65



donde:

R^{16} es hidrógeno, alquilo(C₁₋₈), haloalquilo(C₁₋₈) o halógeno; y R^{27} , R^{28} y R^{29} son hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈), o arilo(C₆₋₁₀).

14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que W es

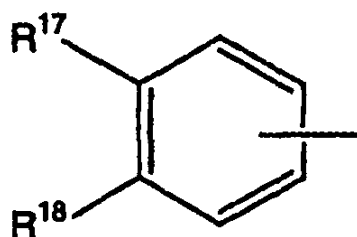


15. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan independientemente: hidrógeno; hidroxilo, alquilo(C₁₋₁₂); cicloalquilo (C₃₋₆); o arilo (C₆₋₁₀), opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁₋₈), arilo (C₆₋₁₀), alcoxi (C₁₋₈), haloalquilo (C₁₋₈), aril(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₈), aril(C₆₋₁₀)alcoxi(C₁₋₈), o ariloxi(C₆₋₁₀).

16. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan independientemente un heteroarilo que tiene 5-14 miembros en el anillo, opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁₋₈), alcoxi(C₁₋₈)arilo(C₆₋₁₀), alcoxi(C₁₋₈), haloalquilo(C₁₋₈), aril(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₈), aril(C₆₋₁₀)alcoxi(C₁₋₈), ariloxi(C₆₋₁₀), alquil(C₁₋₈)sulfonilo, alquil(C₁₋₈)sulfinilo, alquil(C₁₋₈)amino, alquil(C₁₋₈)aminoalquilo(C₁₋₈), dialquil(C₁₋₈)amino, dialquil(C₁₋₈)aminoalquilo(C₁₋₈), o carboxialquilo(C₁₋₈); o

5

10

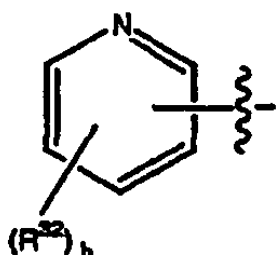


donde R^{17} y R^{18} juntos forman $-CH_2CH_2-O-$, $-O-CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ o $-O-CH_2CH_2-O-$.

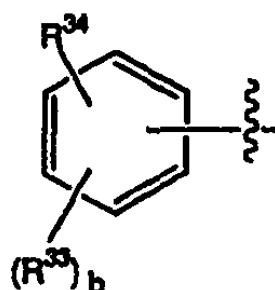
15 17. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{12} y R^{13} son independientemente:

20

25



o



30 donde:

b es de 0 a 4;

R^{32} es halógeno, alquilo(C_{1-6}), haloalquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})alquilo(C_{1-6}) o haloalcoxi(C_{1-6});

R^{33} es halógeno; y

R^{34} es alquilo (C_{1-6}), hidroxilo o alcoxi (C_{1-6}), o

35 dos de R^{32} , o dos de R^{33} , o uno de R^{33} y R^{34} , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden formar opcionalmente un anillo, donde el anillo formado es un anillo alifático, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, arilo, alcoxi, haloalquilo, arilalquilo, arilalcoxi, ariloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alcoxiarilalquilo, monoalquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcanoílo; monoalquilamino; dialquilamino; aminoalquilo; monoalquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo; alcanoílo.

40 18. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{10} y R^{12} están combinados para formar un doble enlace donde i es 0 y k es 1, y R^{11} y R^{13} son cada uno hidrógeno.

45 19. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{10} es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

20. Compuesto según la reivindicación 1, en el que i y j son cada uno 0.

50 21. Compuesto según la reivindicación 1, en el que k es 1.

22. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{14} es hidrógeno.

55 23. Compuesto según la reivindicación 1, en el que i y j son cada uno cero; k es uno; R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno; y R^{13} es hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), arilo(C_{6-10}) o ar(C_{6-10})alquilo(C_{1-4}).

24. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^1 es hidrógeno o alquilo(C_{1-4});

60 R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno o alquilo(C_{1-4});

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno o alquilo (C_{1-4});

X es oxígeno o $-CH_2-$;

n es 0 ó 1;

m es 0 ó 1;

65 R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan independientemente hidrógeno, alquilo(C_{1-6}) o ar(C_{6-10})alquilo(C_{1-6}); o uno de la combinación R^{10} y R^{11} , R^{12} y R^{13} o R^{10} y R^{12} están combinados para formar $-(CH_2)_s-$, donde s es 1 ó 2

mientras que el resto de R^{10} - R^{13} son tal como se definen anteriormente;

i es 0 ó 1;

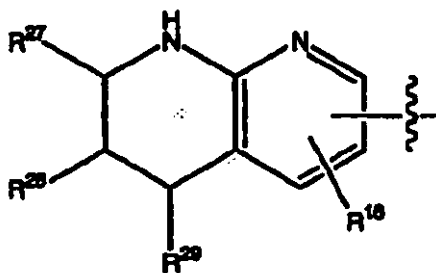
j es 0 ó 1;

k es 0 ó 1;

5 R^{14} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo;

W es:

10

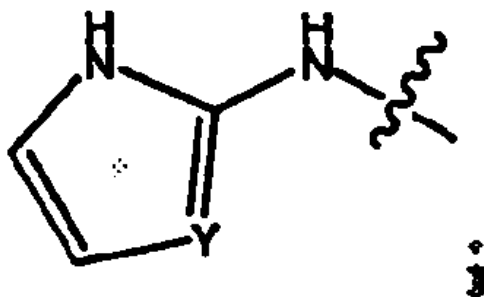


15

20

o

25



30

35

donde:

Y es -N- o -CH-;

R^{16} es hidrógeno, alquilo (C_{1-8}), haloalquilo (C_{1-8}) o halógeno; y

40 R^{27} , R^{28} y R^{29} son hidrógeno, halógeno, alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8}), o arilo (C_{6-10}).

25. Compuesto según la reivindicación 24, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son hidrógeno.

45 26. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{10} y R^{11} están combinados para formar $-(CH_2)_t-$, donde t es 2 a 5 y R^{12} y R^{13} son cada uno hidrógeno.

27. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{12} y R^{13} están combinados para formar $-(CH_2)_u-$, donde u es 2 a 5 y R^{10} y R^{11} son cada uno hidrógeno.

50 28. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{10} y R^{12} están combinados para formar $-(CH_2)_s-$ donde s es cero ó 1 a 4, y R^{11} y R^{13} son cada uno hidrógeno.

29. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

55 X es $-(C=O)NH-$;

n, m, a y v son cada uno 0; y

R^6 , R^7 , R^{12} y R^{13} son hidrógeno.

30. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

60 X es oxígeno;

n y m son cada uno 0;

a y v son cada uno 1;

D es oxígeno;

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno.

65

31. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

X es oxígeno;
 n, m y v son cada uno 0;
 a es 1; y
 R⁶, R⁷, R¹² y R¹³ son hidrógeno.

5 32. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

X es -CH₂-;
 n, m y v son cada uno 0;

10 a es 1; y
 R⁶, R⁷, R¹² y R¹³ son hidrógeno.

33. Compuesto según la reivindicación 1, en el que v is 0.

15 34. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R¹ es hidrógeno o -CH₃;
 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno;

X es oxígeno o -CH₂-;

n es 0 ó 1;

m es 0 ó 1;

20 R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o ar(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₆); o

uno de la combinación R¹⁰ y R¹¹, R¹² y R¹³ o R¹⁰ y R¹² están combinados para formar -(CH₂)_s-, donde s es 1 mientras

que el resto de R¹⁰-R¹³ se definen anteriormente;

i es 0 ó 1;

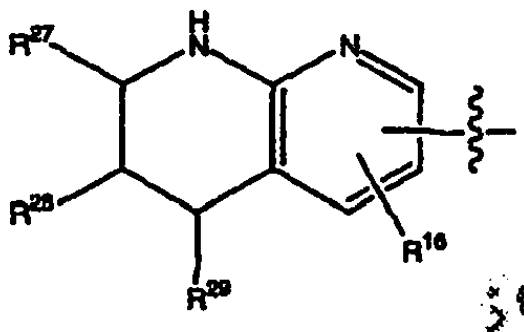
j es 0 ó 1;

25 k es 0 ó 1;

R¹⁴ es hidrógeno o alquilo;

W es:

30



35

40

donde:

45 R¹⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₈), haloalquilo(C₁₋₈) o halógeno; y

R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), o arilo(C₁₋₆).

35. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

v, m, n, i y j son 0;

50 a es 1;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son cada uno hidrógeno; y
 R¹⁰ es piridinilo.

36. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

55 v, m, n, i y j son 0;

a es 1;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son cada uno hidrógeno; y
 R¹⁰ es quinolinilo.

37. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

60 v, m, n, i y j son 0;

a es 1;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son cada uno hidrógeno; y
 R¹⁰ es metoxifenilo.

65

38. Compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

- ácido 3-[5-(2-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-acetilamino)-indol-1-il]-hexanoico;
 ácido 3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-hexanoico;
 ácido 3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 5 ácido 3-fenil-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-fenil-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-(3-benciloxi-fenil)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-3-p-tolil-propiónico;
 10 ácido 3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-3-m-tolil-propiónico;
 ácido 3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-3-o-tolil-propiónico;
 ácido 3-bifenil-4-il-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-(3,5-dicloro-fenil)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-(3,5-difluoro-fenil)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 15 ácido 3-(3-ciano-fenil)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-(4-ciano-fenil)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-(2-metoxi-fenil)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-(3-metoxi-fenil)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-(4-metoxi-fenil)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 20 ácido 3-quinolin-3-il-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-naftalen-2-il-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-naftalen-1-il-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 25 ácido 3-(4-fluoro-fenil)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico;
 ácido 3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico;
 ácido 3-piridin-3-il-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-piridin-2-il-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 30 ácido 3-piridin-4-il-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-acrílico;
 ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-[5-[2-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)-etil]-indol-1-il]-propiónico;
 35 ácido 3-[5-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-[5-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il]-hexanoico;
 ácido 3-fenil-3-[5-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-propil]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-3-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-propiónico;
 40 ácido 3-(5-etoxi-piridin-3-il)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-piridin-4-il-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-piridin-2-il-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-acrílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos.

- 45 39. Compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

ácido 3-(3-metoxi-fenil)-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-quinolin-3-il-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 50 ácido 3-piridin-3-il-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;
 ácido 3-piridin-2-il-3-[5-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-etoxi]-indol-1-il]-propiónico;

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos.

- 55 40. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 60 41. Utilización de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición patológica seleccionada del grupo que consiste en crecimiento tumoral, metástasis, osteoporosis, restenosis, inflamación, degeneración macular, retinopatía diabética, artritis reumatoide y anemia de células falciformes.

42. Utilización según la reivindicación 41, en el que dicha condición es crecimiento tumoral.

- 65 43. Utilización según la reivindicación 41, en el que dicha condición es osteoporosis.

44. Utilización según la reivindicación 41, en el que dicha condición es restenosis.

45. Utilización según la reivindicación 41, en el que dicha condición es inflamación.

46. Utilización según la reivindicación 41, en el que dicha condición es degeneración macular.

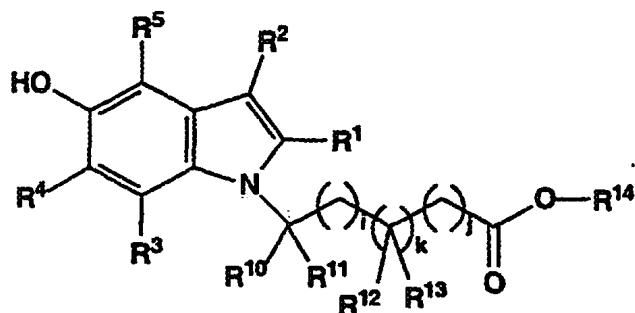
47. Utilización según la reivindicación 41, donde dicha condición es retinopatía diabética.

48. Utilización según la reivindicación 41, donde dicha condición es artritis reumatoide.

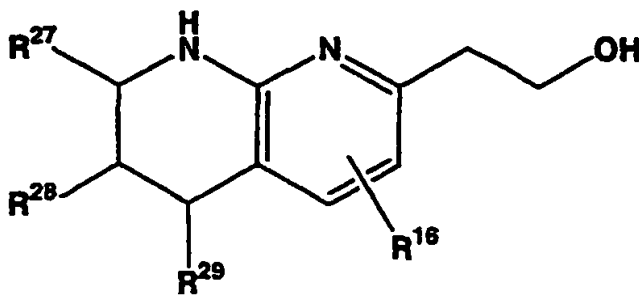
49. Utilización según la reivindicación 41, donde dicha condición es anemia de células falciformes.

50. Proceso para la preparación de un compuesto indol sustituido según la reivindicación 1, que comprende:

reaccionar un compuesto de Fórmula V:



o una sal, hidrato o solvato del mismo, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , i y j son tal como se definen en la reivindicación 1, con el compuesto de Fórmula X:



o una sal, hidrato o solvato del mismo, en el que R^{16} , R^{27} , R^{28} y R^{29} son tal como se definen en la reivindicación 1, para formar un compuesto indol sustituido según la reivindicación 1.

51. Utilización de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el sistema nervioso central (SNC), seleccionado del grupo que consiste en: pérdida neuronal asociada con apoplejía, isquemia, traumatismo del SNC, hipoglicemia, cirugía, una enfermedad neurodegenerativa, una consecuencia adversa de la sobreestimulación de uno o más aminoácidos excitatorios, esquizofrenia, ansiedad, convulsiones, dolor crónico, psicosis, anestesia y tolerancia a opiáceos.

52. Utilización según la reivindicación 51, en la que dicho trastorno relacionado con SNC es la pérdida neuronal asociada con apoplejía.

53. Utilización según la reivindicación 51, en la que dicho trastorno relacionado con SNC es isquemia.

54. Utilización según la reivindicación 51, en la que dicho trastorno relacionado con SNC es traumatismo del SNC.

55. Utilización según la reivindicación 51, en la que dicho trastorno relacionado con SNC es hipoglicemia.

56. Utilización según la reivindicación 51, en la que dicho trastorno relacionado con SNC es el resultado de cirugía.

57. Utilización según la reivindicación 51, en la que dicho trastorno relacionado con SNC es una enfermedad neurodegenerativa.

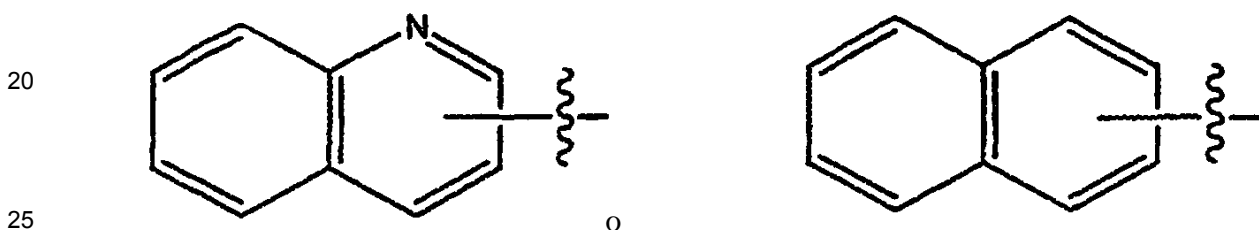
5 58. Utilización según la reivindicación 51, en la que dicha enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson.

59. Utilización según la reivindicación 51, en la que dicho trastorno relacionado con SNC es esquizofrenia.

10 60. Utilización según la reivindicación 41, en la que se inhibe la actividad de la integrina $\alpha 4$.

61. Utilización según la reivindicación 51, en la que se inhibe la actividad de la integrina $\alpha 4$.

15 62. Compuesto según la reivindicación 17, en el que R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre:



30 63. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 y 62 para utilizar en un método para el tratamiento de una condición patológica seleccionada del grupo que consiste en crecimiento tumoral, metástasis, osteoporosis, restenosis, inflamación, degeneración macular, retinopatía diabética, artritis reumatoide y anemia de células falciformes.

35 64. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 y 62 para utilizar en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el sistema nervioso central (SNC), seleccionado del grupo que consiste en: pérdida neuronal asociada con apoplejía, isquemia, traumatismo del SNC, hipoglicemia, cirugía, una enfermedad neurodegenerativa, una consecuencia adversa de la sobreestimulación de uno o más aminoácidos excitatorios, esquizofrenia, ansiedad, convulsiones, dolor crónico, psicosis, anestesia y tolerancia a opiáceos.

40