

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 929**

51 Int. Cl.:

C07D 209/18	(2006.01)	A61P 9/06	(2006.01)	A61P 37/08	(2006.01)
A61K 31/404	(2006.01)	A61P 9/10	(2006.01)		
A61K 31/405	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)		
A61K 31/41	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)		
A61K 31/422	(2006.01)	A61P 11/08	(2006.01)		
A61K 31/427	(2006.01)	A61P 11/10	(2006.01)		
A61K 31/428	(2006.01)	A61P 11/14	(2006.01)		
A61K 31/4709	(2006.01)	A61P 15/00	(2006.01)		
A61K 45/00	(2006.01)	A61P 27/16	(2006.01)		
A61P 9/04	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2006 E 06714513 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 1852420**

54 Título: **Compuestos de indol para tratar trastornos respiratorios**

30 Prioridad:

25.02.2005 JP 2005051392
07.12.2005 JP 2005352787

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

18.02.2013

73 Titular/es:

ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, DOSHOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-8526, JP

72 Inventor/es:

TAKEUCHI, JUN;
NAKAYAMA, YOSHISUKE y
FUJITA, MANABU

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 395 929 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).

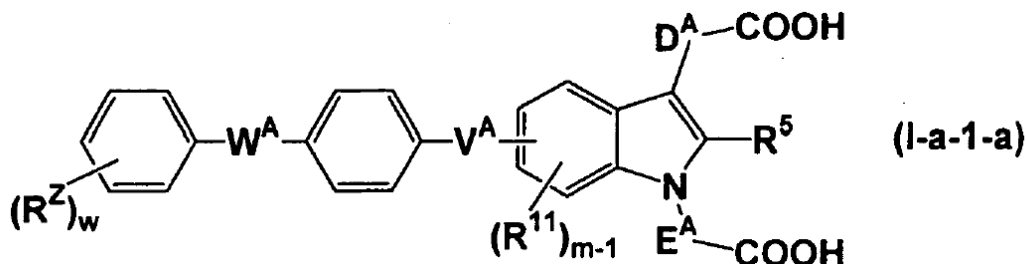
DESCRIPCIÓN

Compuestos de indol para tratar trastornos respiratorios

Campo técnico

5 La invención se refiere a un compuesto de indol que es útil como medicamento. De modo más específico, la presente invención se refiere a:

(1) un compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a),



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados según se define a continuación; y

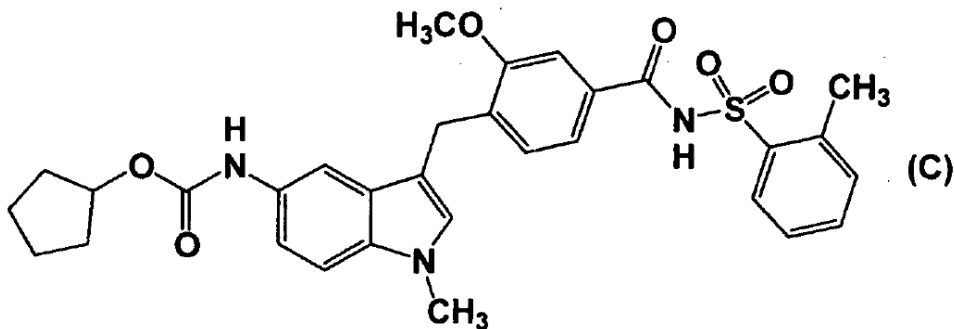
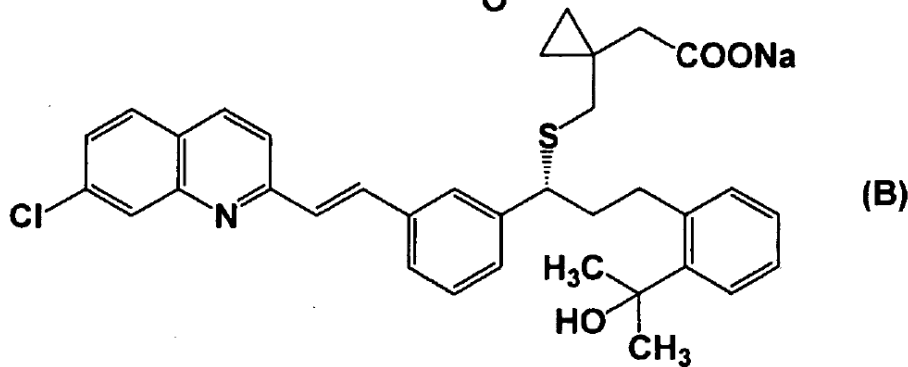
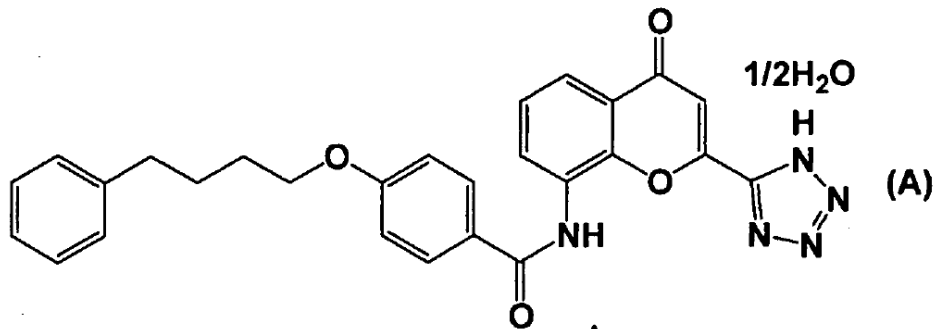
(2) una composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a).

Antecedentes de la técnica

10 El asma bronquial es un síntoma patológico, en el que la vía respiratoria se contrae por la contracción y la inflamación de las vías respiratorias, provocando tos paroxísmica, estridor, y dificultad para respirar. Los fármacos para su tratamiento incluyen agentes esteroideos para inhalación, que tienen un fuerte efecto antiinflamatorio, β -estimulantes y teofilinas, que son agentes broncodilatadores, agentes antialérgicos que inhiben el efectos de mediadores químicos, etc.

15 La histamina, los leucotrienos, las prostaglandias, el TNF- α , etc., son diversos mediadores químicos conocidos que son liberados por células cebadas o basófilos implicados en el asma bronquial. Entre los leucotrienos (LT), los cisteinil-leucotrienos (en lo sucesivo abreviados como "cisLT") representados por LTC₄, LTD₄ y LTE₄, tienen un efecto contráctil aproximadamente 1000 veces mayor sobre las vías respiratorias comparados con la histamina. Además, los cisLT estimulan la inducción de la inflamación de las vías respiratorias, generalmente la invasión de
20 células de inflamación, una hipersensibilidad y secreción de moco en las vías respiratorias, y están muy implicados en la patología básica del asma bronquial.

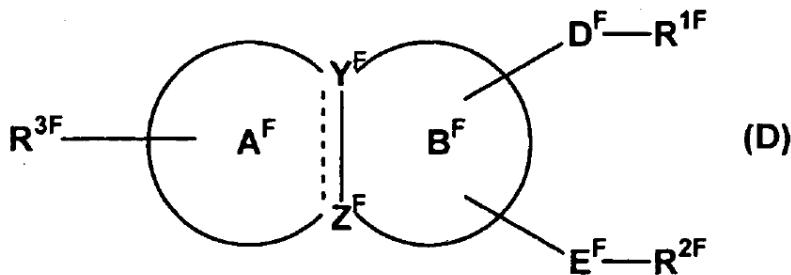
Los antagonistas del receptor de leucotrienos que se emplean de modo clínico, por ejemplo, hidrato de pranlukast representado por la fórmula (A) (véase el documento de patente 2), montelukast sodio representado por la fórmula (B) (véase el documento de patente 2) y zafirlukast representado por la fórmula (C) (véase el documento de patente
25 3) se emplean extensamente como agentes útiles para el tratamiento del asma bronquial y la rinitis alérgica, y mejoran diversos tipos de síntomas y funciones respiratorias.



Sin embargo, se sabe que estos antagonistas del receptor de leucotrienos son más eficaces para síntomas suaves o moderados que para síntomas graves. También se sabe que existen algunos no respondedores con síntomas suaves o moderados sobre los cuales el agente farmacéutico no hace efecto. Así, se desean agentes que tengan mayor eficacia que los agentes existentes.

- 5 El hidrato de pranlukast tiene una fuerte actividad antagonista contra el receptor de leucotrienos, pero también presenta problemas de propiedades físicas y absorción sistémica.

Se sabe que un compuesto representado por la fórmula (D)



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos en el documento, tiene una actividad antagonista contra el receptor de cisLT₂.

- 10 El hidrato de pranlukast, que es un antagonista de leucotrienos, es útil para la sinusitis (véase el documento de

patente 5), las cefaleas, tales como migraña, neuralgia migrañosa o cefalea tensional (véase el documento de patente 6), la endometriosis (véase el documento de patente 7), la dismenorrea (véase el documento de patente 8), la enfermedad de Meniere, etc.

Documento de patente 1: patente japonesa nº 1741466

5 Documento de patente 2: patente japonesa nº 2501385

Documento de patente 3: patente japonesa nº 1955810

Documento de patente 4: documento WO2000/18399

Documento de patente 5: documento JP-A-2004-168718

Documento de patente 6: documento JP-A-2002-187855

10 El documento WO 03/091215 A1 divulga ácidos amino-1H-indol-2-carboxílico 3-sustituídos y derivados del ácido aminobenzotiofen-2-carboxílico 3-sustituídos para su uso para tratar la alergia, el asma, la rinitis, la dermatitis, linfomas de células B, tumores y enfermedades asociados con infecciones de bacterias, rinovirus o virus sincitial respiratorio (RSV).

15 El documento WO 2004/007451 A1 divulga indoles sustituidos útiles como composiciones farmacéuticas para tratar trastornos respiratorios.

Descripción de la invención

Problemas que resuelve la invención

20 Tal como se describió anteriormente, se sabe que los antagonistas del receptor de leucotrienos que se emplean de modo clínico actúan sobre los síntomas suaves y moderados del asma bronquial, y también se sabe que existen algunos no respondedores entre los pacientes con síntomas suaves y moderados, para los cuales los agentes no son eficaces. Por tanto, se desea descubrir un antagonista del receptor de leucotrienos que muestre mayor eficacia que los agentes existentes. Y puesto que el compuesto de indol descrito en el documento de patente 4 tiene una actividad antagonista débil contra el receptor de leucotrienos, no es suficientemente eficaz cuando se administra por vía oral, y así se desea que la mejora sea un fármaco.

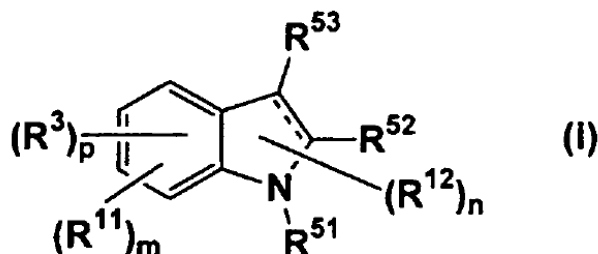
Medios para resolver los problemas

25 Los presentes inventores han investigado a fondo para resolver los problemas mencionados anteriormente, y han descubierto que el compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a) tiene una fuerte actividad antagonista contra el receptor de leucotrienos y una actividad excelente cuando se administra por vía oral, y que es útil como agente para enfermedades respiratorias para completar la presente invención.

30 Es decir, la presente invención se refiere al asunto de las reivindicaciones 1-9.

También se describe en la presente:

[1] A compuesto representado por la fórmula (I)

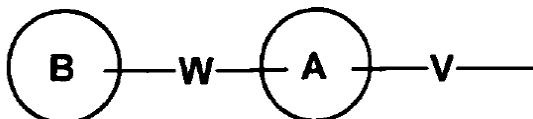


35 en la que R¹¹ y R¹² representan cada uno independientemente un sustituyente, dos grupos seleccionados de R⁵¹, R⁵² y R⁵³, representando cada uno un grupo que tiene un grupo ácido que puede estar protegido, el otro seleccionado de R⁵¹, R⁵² y R⁵³ representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, R³ representa un sustituyente, m representa 0 o un número entero de 1 a 4, n representa 0 o un número entero de 1 a 2, p representa 0 o 1,



representa un enlace sencillo o un enlace doble, con la condición de que la suma de m y p es menor o igual a cuatro, cualquiera de sus sales, solvatos o profármacos;

[2] El compuesto según el anterior punto [1], en el que p representa 1, y R³ representa un grupo representado por

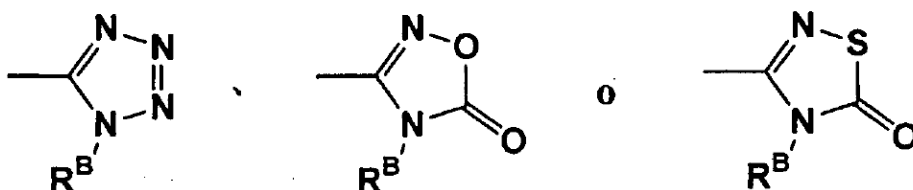


5 en la que V y W representan cada uno independientemente un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos,

el anillo A y el anillo B representan cada uno independientemente un grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes;

10 [3] El compuesto según el anterior punto [1], en el que dos grupos seleccionados de R⁵¹, R⁵² y R⁵³ representan cada uno independientemente un grupo seleccionado de -D-R' y -E-R² (en los que D y E representan cada uno independientemente un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos, R¹ y R² representan cada uno independientemente un grupo ácido que puede estar protegido);

[4] El compuesto según el anterior punto [3], en el que R¹ y R² representan cada uno independientemente -COOR^A, -CONR^AR^B, -CONR^BSO₂R^C, -SO₂NR^BCOR^C,



15 en las que R^A y R^B representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8, y R^C representa un grupo hidrocarbonado;

[5] El compuesto según el anterior punto [2], en el que V representa un radical divalente que consiste en 1 a 4 miembros seleccionados de metileno que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, etenileno que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, etinileno, un átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)- y -SO₂-;

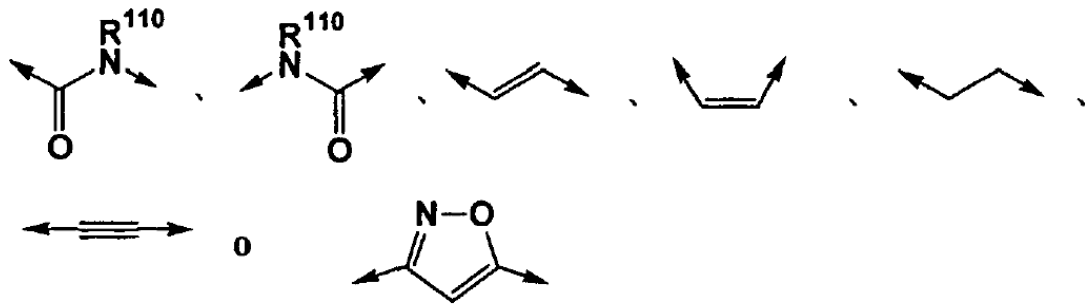
20 [6] El compuesto según el anterior punto [1], en el que R⁵³ representa un grupo representado por -D-R¹ (en el que todos los símbolos tienen los mismos significados que en el anterior punto [3]);

[7] El compuesto según el anterior punto [1], en el que R⁵¹ representa un grupo representado por -E-R² (en el que todos los símbolos tienen los mismos significados que en el anterior punto [3]);

25 [8] El compuesto según el anterior punto [6], en el que D representa un enlace, alquileo C1-4 que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, -C(O)-(alquileo C2-4)- que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, -O-(alquileo C1-4)- que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, o -S-(alquileo C1-4)- que puede tener de 1 a 2 sustituyentes; con la condición de que cada grupo alquileo se une a R⁵;

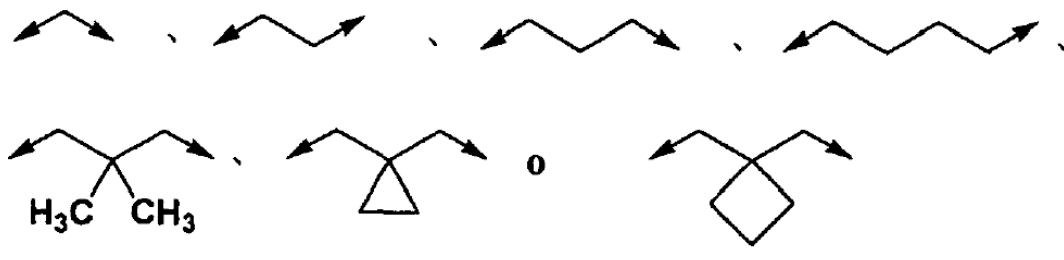
30 [9] El compuesto según el anterior punto [7], en el que E representa un enlace, alquileo C1-4 que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, -C(O)-(alquileo C2-4)- que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, -O-(alquileo C1-4)- que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, o -S-(alquileo C1-4) que puede tener de 1 a 2 sustituyentes; con la condición de que cada alquileo se une a R²;

[10] El compuesto según el anterior punto [2], en el que V representa

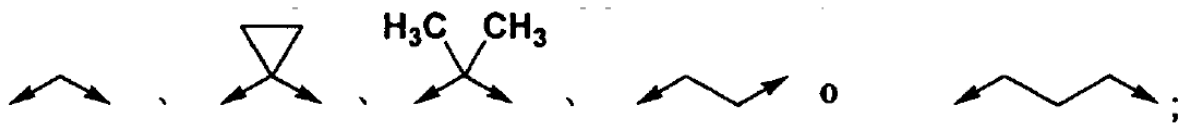


en el que R¹¹⁰ representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8, y una flecha hacia la izquierda se une al anillo A;

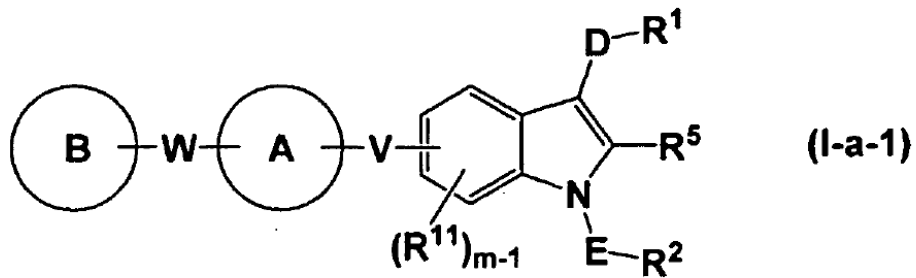
[11] El compuesto según el anterior punto [8], en el que D representa



[12] El compuesto según el anterior punto [9], en el que E representa

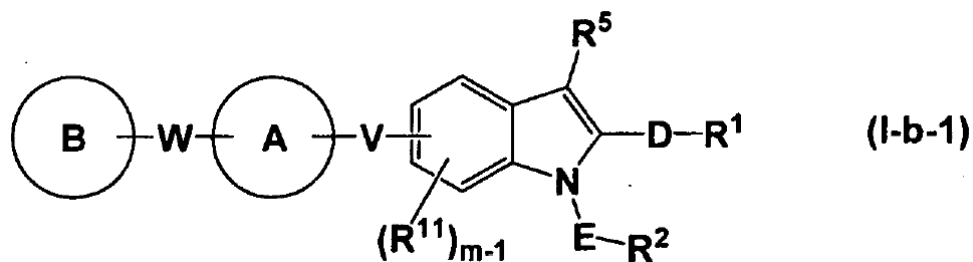


[13] El compuesto según el anterior punto [1], que es un compuesto representado por la fórmula (I-a-1)



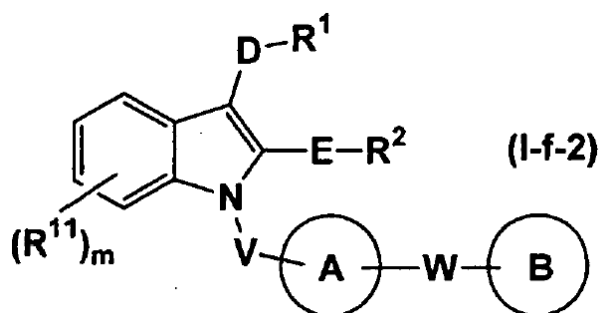
5 en la que R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, m-1 representa 0 o un número entero de 1 a 3, y los otros símbolos tienen los mismos significados que en los anteriores puntos [1], [2] y [3];

[14] El compuesto según el anterior punto [1], que es un compuesto representado por la fórmula (I-b-1)



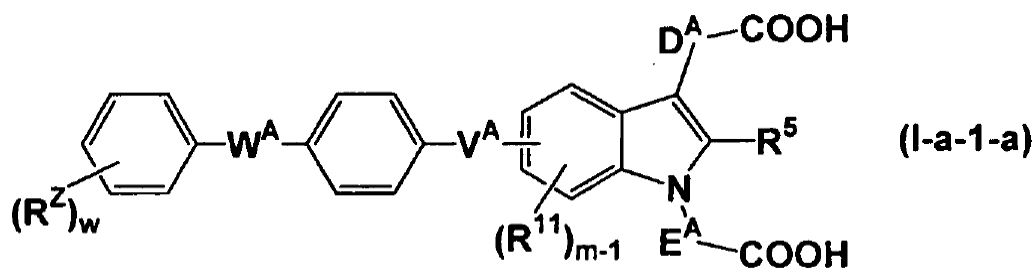
en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que en los anteriores puntos [1], [2], [3] y [11];

[15] El compuesto según el anterior punto [1], que es un compuesto representado por la fórmula (I-f-2)

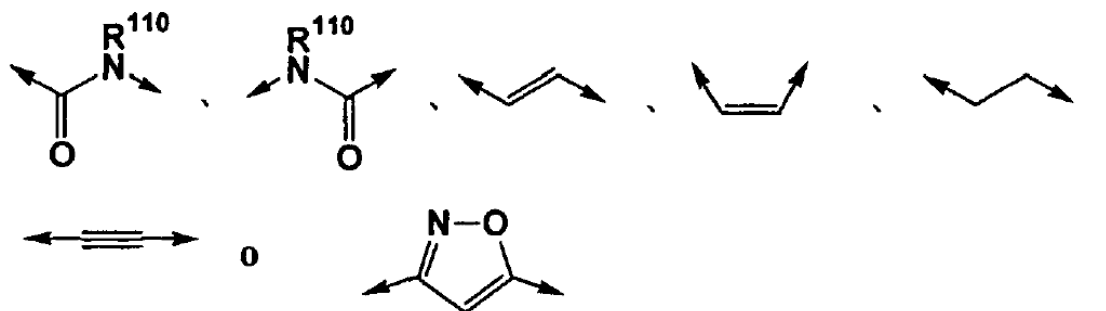


en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que en los anteriores puntos [1], [2] y [3];

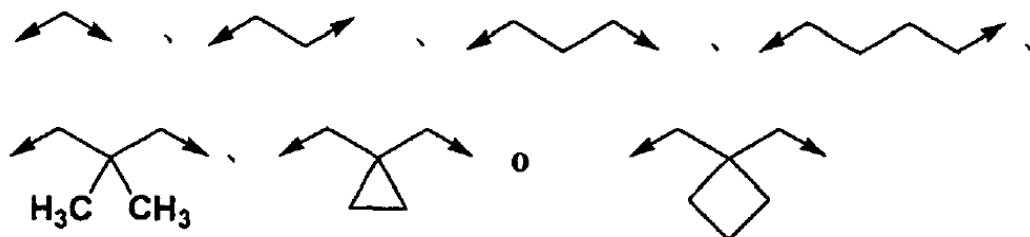
[16] El compuesto según el anterior punto [13], que es un compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a)



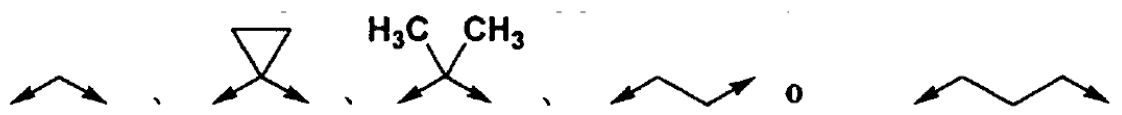
5 en la que V^A representa



W^A representa -O-(alquilen C1-6)-O-, -O-(alquilen C2-6)-O-, -O-(alquilen C1-6)-C(=O)-, -CH₂-fenilen-CH₂-, -O-(alquilen C1-7)- o -(alquilen C1-7)-O-, R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, m-1 representa 0 o un número entero de 1 a 3, R^Z representa un sustituyente, w representa 0 o un número entero de 1 a 5, D^A representa

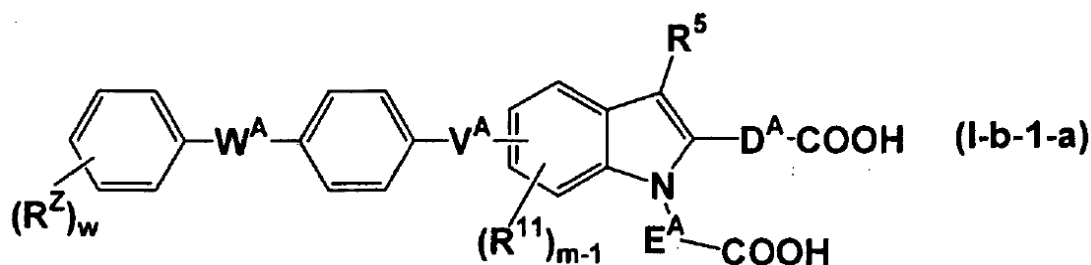


E^A representa



y los otros símbolos tienen los mismos significados que en los anteriores puntos [1], [2] y [3];

[17] El compuesto según el anterior punto [14], que es un compuesto representado por la fórmula (I-b-1-a)



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que en los anteriores puntos [1], [2], [3] y [16];

5 [18] El compuesto según el anterior punto [1], que se selecciona de:

- (1) ácido 1-(3-carboxipropil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-carboxílico,
- (2) ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico,
- 10 (3) ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico,
- (4) ácido 4-(3-(carboximetil)-4-{2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-1H-indol-1-il)butanoico,
- (5) ácido 4-(3-(carboximetil)-4-{2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]etil}-1H-indol-1-il)butanoico,
- 15 (6) ácido 4-[4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-1-il]butanoico,
- (7) ácido 4-[4-{2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-1-il]butanoico,
- 20 (8) ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(3-fenoxipropoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico,
- (9) ácido 2,2'-(4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1,3-diil)diacético,
- (10) ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)-4-oxobutanoico,
- 25 (11) ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(3-ciclohexilpropoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico,
- (12) ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-[4-(2-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1-il]butanoico,
- 30 (13) ácido 4-[4-((E)-2-[4-[4-(2-acetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico,

- (14) ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico,
- (15) ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2-chlorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico,
- 5 (16) ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico,
- (17) ácido 4-[1-(carboximetil)-4-fluoro-7-((E)-2-[4-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico,
- (18) ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico,
- 10 (19) ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico,
- (20) ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico,
- 15 (21) ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-1H-indol-3-il}butanoico,
- (22) ácido {[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio}acético,
- 20 (23) ácido {[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio}acético,
- (24) ácido 3-[[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio]-2-metilpropanoico,
- (25) ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)-4-oxobutanoico,
- 25 (26) ácido 4-[1-(carboximetil)-5-fluoro-7-((E)-2-[4-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico,
- (27) ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico,
- 30 (28) ácido 3-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]-2,2-dimetil-3-oxopropanoico,
- (29) ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(mesitiloxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-1H-indol-3-il}butanoico,
- 35 (30) ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico,
- (31) ácido [3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1-il]acético,
- 40 (32) ácido {3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-1-il}acético,
- (33) ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico,
- 45 (34) ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-clorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico, y
- 50 (35) ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-clorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico.

[19] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I), cualquiera de sus sales, solvatos o profármacos descritos en el anterior punto [1];

[20] La composición farmacéutica según el anterior punto [19], que es un antagonista del receptor de leucotrienos;

55 [21] La composición farmacéutica según el anterior punto [19], que es un agente para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de leucotrienos;

[22] La composición farmacéutica según el anterior punto [21], en la que la enfermedad mediada por el receptor de leucotrienos es una enfermedad respiratoria;

[23] La composición farmacéutica según el anterior punto [22], en la que la enfermedad respiratoria es el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema pulmonar, la bronquitis crónica, la neumonía, el síndrome respiratorio agudo grave, el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, la rinitis alérgica, la sinusitis, o la fibrosis pulmonar;

5 [24] Una medicina que comprende el compuesto representado por la fórmula (I), cualquiera de sus sales, solvatos o profármacos descritos en el anterior punto [1] y uno o más miembros seleccionados de un antagonista del receptor de leucotrienos, un agente esteroideo, un agente antihistamínico, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un inhibidor de la elastasa, un agente anticolinérgico, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, prostaglandinas, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente simpatomimético, un inhibidor de la tromboxano sintasa, y un antagonista del receptor de tromboxano;

10

[25] Un procedimiento para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad mediada por el receptor de leucotrienos, que se caracteriza por administrar a un mamífero una cantidad eficaz del compuesto representado por la fórmula (I), cualquiera de sus sales, solvatos o profármacos descritos en el anterior punto [1]; y

15 [26] El uso del compuesto representado por la fórmula (I), cualquiera de sus sales, solvatos o profármacos descritos en el anterior punto [1], para la fabricación de un agente para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad mediada por el receptor de leucotrienos.

Efecto de la invención

20 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I-a-1-a), cualquiera de sus sales o solvatos (abreviado "el compuesto de la presente invención, etc." en lo sucesivo la presente) antagoniza al receptor de leucotrienos y, así, es útil como inhibidor de la contracción de las vías respiratorias, como inhibidor de la infiltración de células inflamatorias (por ejemplo, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, basófilos, etc.), como inhibidor de la secreción de moco, o como inhibidor del aumento de la hiperreactividad de las vías respiratorias. Además, el compuesto de la invención, etc., es útil para la prevención y/o el tratamiento de aquellas enfermedades en las que está implicado un receptor de leucotrienos, por ejemplo, enfermedades respiratorias (por ejemplo, asma bronquial, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, neumonía que incluye neumonitis intersticial, etc.), síndrome respiratorio agudo grave (SARS), síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS), rinitis alérgica, sinusitis que incluye sinusitis aguda, sinusitis crónica, etc., y similares, y como expectorante o agente antitusivo. Además, el compuesto de la presente invención, etc., es útil como agente para mejorar las funciones respiratorias.

25

30 El compuesto de la presente invención, etc., es útil para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades en las que también está implicado un receptor de leucotrienos, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, tales como angina de pecho, infarto cardíaco, síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca, arritmia, cardiomiopatía (por ejemplo, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, etc.), pericarditis, valvulitis, miocarditis, taponamiento cardíaco, síndrome de bajo gasto cardíaco, estenosis mitral, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, infarto cerebral, edema cerebral, aneurisma, cefalea (migraña, neuralgia migrañosa o cefalea tensional, etc.), trastornos ginecológicos (endometriosis, dismenorrea, etc.).

35

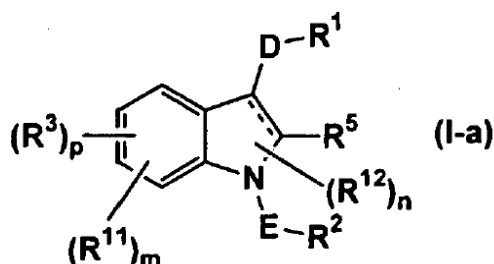
Mejor modo de realizar la invención

40 En la presente memoria descriptiva, entre los grupos representados por R^{51} , R^{52} y R^{53} , dos grupos representan cada uno independientemente un grupo que tiene un grupo ácido que puede estar protegido, es decir, un grupo representado por $-D-R^1$ y $-E-R^2$, y el otro grupo restante representa un grupo representado por R^5 (en el que R^5 representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente).

Tal como también se describe en la presente, el compuesto representado por la fórmula (I) incluye:

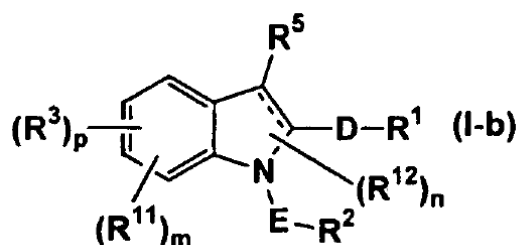
(i) un compuesto, en el que R^{51} representa $-E-R^2$, R^{52} representa R^5 , R^{53} representa $-D-R^1$, es decir, un compuesto representado por (I-a)

45



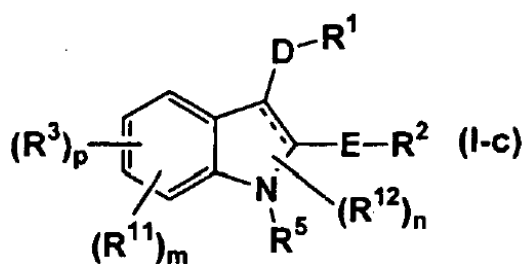
en la que D y E representan cada uno independientemente un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos, R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo ácido que puede estar protegido, R^5 representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente;

- 5 (ii) un compuesto, en el que R^{51} representa $-E-R^2$, R^{52} representa $-D-R^1$, R^{53} representa R^5 , es decir, un compuesto representado por (I-b)



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente; y

- (iii) un compuesto, en el que R^{51} representa R^5 , R^{52} representa $-E-R^2$, R^{53} representa $-D-R^1$, es decir, un compuesto representado por (I-c)



- 10 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente.

En la presente memoria descriptiva, un "sustituyente" representado por R^{11} y R^{12} incluye cada uno independientemente, por ejemplo, (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes; (2) alqueno que puede tener uno o más sustituyentes; (3) alquino que puede tener uno o más sustituyentes; (4) un anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes; (5) un anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes; (6) hidroxilo que puede estar protegido; (7) mercapto que puede estar protegido; (8) amino que puede estar protegido; (9) carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes; (10) sulfamoilo que puede tener uno o más sustituyentes; (11) carboxi; (12) alcóxicarbonilo (por ejemplo, (alcoxi C1-6)carbonilo, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.); (13) sulfo; (14) sulfino; (15) fosfeno; (16) nitro; (17) ciano; (18) amidino; (19) imino; (20) dihidroborono; (21) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo); (22) alquilsulfinilo (por ejemplo, (alquil C1-4)sulfinilo, tal como metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.); (23) anillo aromático-sulfinilo (por ejemplo, anillo aromático C6-10-sulfinilo, tal como fenilsulfinilo, etc.); (24) alquilsulfonilo (por ejemplo, (alquil C1-4)sulfonilo, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.); (25) anillo aromático-sulfonilo (por ejemplo, anillo aromático C6-10-sulfonilo, tal como fenilsulfonilo, etc.); (26) acilo; (27) oxo; (28) tioxo; (29) (alcoxiimino C1-6)metilo (por ejemplo, (metoxiimino)metilo, etc.), etc., y de 1 a 5 de estos sustituyentes pueden estar colocados donde sea aceptable.

El alquilo en "(1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes" como un sustituyente representado por R¹¹ y R¹² incluye alquilo C1-20 lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, icosilo, etc.

5 En la presente, un sustituyente de (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes incluye, por ejemplo, uno o más sustituyentes seleccionados de los siguientes (a) a (x), y de 1 a 4 de estos sustituyentes pueden estar colocados donde sea aceptable: (a) hidroxilo, (b) amino, (c) carboxilo, (d) nitro, (e) azido, (f) mono- or di-(alquil C1-6)amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.), (g) N-anillo aromático-amino (por ejemplo, N-fenilamino, etc.), (h) N-anillo aromático-N-alquilamino (por ejemplo, N-fenil-N-metilamino, N-fenil-N-etilamino, N-fenil-N-propilamino, N-fenil-N-butilamino, N-fenil-N-pentilamino, N-fenil-N-hexilamino, etc.), (i) acilamino (por ejemplo, (acil C1-6)amino, tal como acetilamino, propionilamino, butirilamino, valerilamino, hexanoilamino, etc.), (j) N-acil-N-alquilamino (por ejemplo, N-(acil C1-6)-N-(alquil C1-6)amino, tal como N-acetil-N-metilamino, N-acetil-N-etilamino, N-acetil-N-propilamino, N-acetil-N-butilamino, N-propionil-N-metilamino, N-propionil-N-etilamino, N-propionil-N-propilamino, N-propionil-N-butilamino, etc.), (k) alcoxi C1-6 (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, hexiloxi, etc.), (l) (cicloalquil C3-7)-alcoxi C1-6 (por ejemplo, ciclohexilmetiloxi, ciclohexil-etiloxi, etc.), (m) cicloalquilo C3-7 (por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, cicloheptiloxi, ciclohexiloxi, etc.), (n) aralquilo C7-15 (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, fenilpropiloxi, naftilmetiloxi, naftiletiloxi, etc.), (o) fenoxi, (p) (alcoxi C1-6)carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), (q) aciloxi C1-6 (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, etc.), (r) (alquil C1-4)tio (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, etc.), (s) halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), (t) (alquil C1-4)sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (u) anillo aromático-sulfonilo (por ejemplo, anillo aromático C6-10-sulfonilo, tal como fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, etc.), (v) acilo, (w) un anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, (x) un anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, etc.

25 En la presente, un anillo carbocíclico en "(w) un anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes" se refiere a un anillo carbocíclico C3-15, por ejemplo, un anillo carbocíclico aromático mono- o policíclico C3-15 opcionalmente parcial o completamente saturado. Un anillo carbocíclico aromático mono- o policíclico C3-15 opcionalmente parcial o completamente saturado incluye, por ejemplo, un anillo de ciclopropano, ciclobutano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fenatreno, antraceno. Un anillo carbocíclico aromático mono- o policíclico C3-15 opcionalmente parcial o completamente saturado también incluye un anillo carbocíclico policíclico que tiene un enlace espiro, y un anillo carbocíclico policíclico con puente, por ejemplo, un anillo de spiro[4.4]nonano, spiro[4.5]decano, spiro[5.5]undecano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.1.1]hept-2-eno, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.2]oct-2-eno, adamantano o noradamantano.

40 Un sustituyente en "(w) un anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes" se refiere a alquilo C1-8 (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.), hidroxilo, amino, carboxilo, nitro, mono- o di-(alquil C1-6)amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.), alcoxi C1-6 (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, hexiloxi, etc.), (alcoxi C1-6)carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), aciloxi C1-6 (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, etc.), (alquil C1-4)tio (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, etc.), halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), trihalometilo (por ejemplo, trifluorometilo, etc.), etc., y de 1 a 4 de estos sustituyentes pueden estar colocado donde sea aceptable.

50 Un anillo heterocíclico en "(x) un anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes" se refiere a un anillo heterocíclico de 3 a 15 miembros, por ejemplo, un anillo heterocíclico aromático mono- o policíclico de 3 a 15 miembros opcionalmente parcial o completamente saturado que comprende de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, nitrógeno y azufre, etc.

55 Entre los anillos heterocíclicos aromáticos mono- o policíclicos de 3 a 15 miembros opcionalmente parcial o completamente saturados que comprenden de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, nitrógeno y azufre, un anillo heterocíclico aromático mono- o policíclico de 3 a 15 miembros opcionalmente parcial o completamente saturado que comprende de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, nitrógeno y azufre incluye, por ejemplo, un anillo de pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina,

tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, cromoeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, β -carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, perimidina.

Entre los anillos heterocíclicos aromáticos mono- o policíclicos de 3 a 15 miembros opcionalmente parcial o completamente saturados que comprenden de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, nitrógeno y azufre, un anillo heterocíclico aromático mono- o policíclico de 3 a 15 miembros opcionalmente parcial o completamente saturado que comprende de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, nitrógeno y azufre incluye, por ejemplo, un anillo de aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzimidazol, perhidrobenzimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano, benzoditiano.

Un sustituyente en "(x) un anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que el sustituyente mencionado anteriormente en "(w) un anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes".

Un alquenilo en "(2) alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes" como un sustituyente representado por R^{11} y R^{12} incluye, por ejemplo, alquenilo C2-20 lineal o ramificado, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, etc. Un "sustituyente" en "(2) alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que el "sustituyente" mencionado anteriormente en "(1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes".

Un alquino en "(3) alquino que puede tener uno o más sustituyentes" como un sustituyente representado por R^{11} y R^{12} incluye, por ejemplo, alquino C2-20 lineal o ramificado, tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc. En la presente, un sustituyente de "(3) alquino que puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que el sustituyente mencionado anteriormente en "(1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes".

El "(4) anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes" como un sustituyente representado por R^{11} y R^{12} tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (w) anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes como sustituyente en "(1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R^{11} y R^{12} .

El "(5) anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes" como un sustituyente representado por R^{11} y R^{12} tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (x) anillo heterocíclico que puede tener uno o más

sustituyentes como sustituyente en "(1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R¹¹ y R¹².

5 Un grupo protector para la protección de "(6) hidroxilo que puede estar protegido", "(7) mercapto que puede estar protegido", "(8) amino que puede estar protegido" como un sustituyente representado por R¹¹ y R¹² incluye, por ejemplo, alquilo que puede tener uno o más sustituyentes (tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "(1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes"), alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes (tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "(2) alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes"), alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes (tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "(3) alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes"), anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes (tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "(w) anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes"), anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes (tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "(x) anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes"), alquilsulfonilo (tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "(t) alquilsulfonilo"), anillo aromático-sulfonilo (tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "(u) anillo aromático-sulfonilo"), acilo, etc. El "(8) amino que puede estar protegido" puede estar protegido con 1 o 2 grupos protectores.

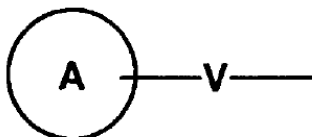
10 El "(9) carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes" como un sustituyente representado por R¹¹ y R¹² incluye, por ejemplo, carbamoilo sin sustituyentes, N-mono-(alquil C1-4)carbamoilo, tal como N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, etc., N,N-di-(alquil C1-4)carbamoilo, tal como N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N,N-dibutilcarbamoilo, etc., 1-piperidilcarbamoilo, etc.

15 El "(10) sulfamoilo que puede tener uno o más sustituyentes" como un sustituyente representado por R¹¹ y R¹² incluye, por ejemplo, sulfamoilo sin sustituyentes, N-mono-(alquil C1-4)sulfamoilo, tal como N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-propilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo, N-butilsulfamoilo, etc., N,N-di-(alquil C1-4)sulfamoilo, tal como N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N,N-dipropilsulfamoilo, N,N-dibutilsulfamoilo, etc.

25 El "(26) acilo" como un sustituyente representado por R¹¹ y R¹², "(v) acilo" y "acilo" como un grupo protector en "(6) hidroxilo que puede estar protegido", "(7) mercapto que puede estar protegido" y "(8) amino que puede estar protegido" incluye, por ejemplo, (i) alquilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes, (ii) alquenilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes, (iii) alquinilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes, (iv) anillo carbocíclico-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes, (v) anillo heterocíclico-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes. En la presente, un "alquilo que puede tener uno o más sustituyentes" en "(i) alquilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "alquilo que puede tener uno o más sustituyentes" en "(1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes". Un "alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes" en "(ii) alquenilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes" en "(2) alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes". Un "alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes" en "(iii) alquinilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes" en "(3) alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes". Un "anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes" en "(iv) anillo carbocíclico-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes" en "(w) anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes". Un "anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes" en "(v) anillo heterocíclico-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes" en "(x) anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes".

30 40 45 50 55 En la presente memoria descriptiva, un "sustituyente" representado por R³ incluye, por ejemplo, (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes; (2) alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes; (3) alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes; (4) un anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes; (5) un anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes; (6) hidroxilo que puede estar protegido; (7) mercapto que puede estar protegido; (8) amino que puede estar protegido; (9) carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes; (10) sulfamoilo que puede tener uno o más sustituyentes; (11) carboxi; (12) alcocarbonilo (por ejemplo, (alcoxi C1-6)carbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.); (13) sulfo; (14) sulfino; (15) fosfono; (16) nitro; (17) ciano; (18) amidino; (19) imino; (20) dihidroborono; (21) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo); (22) alquilsulfonilo (por ejemplo, (alquil C1-4)sulfonilo, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.); (23) anillo aromático-sulfonilo (por ejemplo, anillo aromático C6-10-sulfonilo, tal como fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, etc.); (24) alquilsulfonilo (por ejemplo, (alquil C1-4)sulfonilo, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.); (25) anillo aromático-sulfonilo (por ejemplo, anillo aromático C6-10-sulfonilo, tal como fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, etc.); (26)

acilo (tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "(26) acilo"); (27) oxo; (28) tioxo; (29) (alcoxiimino C1-6)metilo (por ejemplo, (metoxiimino)metilo, (etoxiimino)metilo, etc.); o (30)



en la que el anillo A representa un grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes; V representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos.

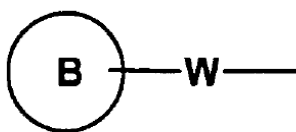
- 5 Un (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes, (2) alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes, (3) alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes, (4) anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, (5) anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, (6) hidroxilo que puede estar protegido, (7) mercapto que puede estar protegido, (8) amino que puede estar protegido, (9) carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes, y (10) sulfamoilo que puede tener uno o más sustituyentes como un sustituyente representado por R³
- 10 tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes, (2) alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes, (3) alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes, (4) anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, (5) anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, (6) hidroxilo que puede estar protegido, (7) mercapto que puede estar protegido, (8) amino que puede estar protegido, (9) carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes, y (10) sulfamoilo que puede tener uno o más sustituyentes como un sustituyente representado por R¹¹ y R¹², respectivamente.
- 15

En la presente memoria descriptiva, un "grupo cíclico" en el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo A se refiere, por ejemplo, a un "anillo carbocíclico" o a un "anillo heterocíclico".

- El "anillo carbocíclico" se refiere a un anillo carbocíclico C3-15, por ejemplo, un anillo carbocíclico aromático mono- o policíclico C3-15, cualquiera de sus formas parcial o completamente saturadas, un anillo carbocíclico policíclico espiro y un anillo carbocíclico con puente. Por ejemplo, se incluyen un anillo de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclohexadecano, cicloheptadecano, ciclooctadecano, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclooctadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fenantreno, antraceno, spiro[4.4]nonano, spiro[4.5]decano, spiro[5.5]undecano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.1.1]hept-2-eno, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.2]oct-2-eno, adamantano o noradamantano. El "anillo heterocíclico" se refiere, por ejemplo, a un anillo heterocíclico aromático mono- o policíclico de 3 a 15 miembros opcionalmente parcial o completamente saturado que comprende de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Por ejemplo, incluye anillos de pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, β-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, perimidina, pirazolopiridina, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina,
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50

tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzimidazol, perhidrobenzimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocartiazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano, benzoditiano, azaspiro[4.4]nonano, oxazaspiro[4.4]nonano, dioxaspiro[4.4]nonano, azaspiro[4.5]decano, tiaspiro[4.5]decano, ditiaspiro[4.5]decano, dioxaspiro[4.5]decano, oxazaspiro[4.5]decano, azaspiro[5.5]undecano, oxaspiro[5.5]undecano, dioxaspiro[5.5]undecano, azabicyclo[2.2.1]heptano, oxabicyclo[2.2.1]heptano, azabicyclo[3.1.1]heptano, azabicyclo[3.2.1]octano, oxabicyclo[3.2.1]octano, azabicyclo[2.2.2]octano, diazabicyclo[2.2.2]octano, tetrahidro- β -carbolina, hexahidroazepinoindol, oxazaspiro[2.5]octano, hexahidroazepinoindazol, hexahidropirazolopiridoazepina, tetrahidropirazoloisoquinolina o tetrahidropirazolonaftiridina, etc.

En la presente memoria descriptiva, un "sustituyente" en el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo A incluye, por ejemplo, (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes; (2) alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes; (3) alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes; (4) un anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes; (5) un anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes; (6) hidroxilo que puede estar protegido; (7) mercapto que puede estar protegido; (8) amino que puede estar protegido; (9) carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes; (10) sulfamoilo que puede tener uno o más sustituyentes; (11) carboxi; (12) alcoxicarbonilo (por ejemplo, (alcoxi C1-6)carbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.); (13) sulfuro; (14) sulfino; (15) fosfeno; (16) nitro; (17) ciano; (18) amidino; (19) imino; (20) dihidroborono; (21) halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo); (22) alquilsulfinilo (por ejemplo, (alquil C1-4)sulfinilo, tal como metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.); (23) anillo aromático-sulfinilo (por ejemplo, anillo aromático C6-10-sulfinilo, tal como fenilsulfinilo, naftilsulfinilo, etc.); (24) alquilsulfinilo (por ejemplo, (alquil C1-4)sulfinilo, tal como metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.); (25) anillo aromático-sulfonilo (por ejemplo, anillo aromático C6-10-sulfonilo, tal como fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, etc.); (26) acilo (tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "(26) acilo"); (27) oxo; (28) tioxo; (29) (alcoxiimino C1-6)metilo (por ejemplo, (metoxiimino)metilo, (etoxiimino)metilo, etc.); o (30)

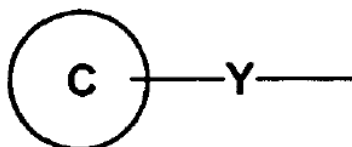


en la que el anillo B representa un grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes; W representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos, etc., y de 1 a 5 de estos sustituyentes pueden estar colocados donde sea aceptable.

En la presente memoria descriptiva, (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes, (2) alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes, (3) alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes, (4) anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, (5) anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, (6) hidroxilo que puede estar protegido, (7) mercapto que puede estar protegido, (8) amino que puede estar protegido, (9) carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes, y (10) sulfamoilo que puede tener uno o más sustituyentes como un "sustituyente" en el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo A tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes, (2) alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes, (3) alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes, (4) anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, (5) anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, (6) hidroxilo que puede estar protegido, (7) mercapto que puede estar protegido, (8) amino que puede estar protegido, (9) carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes, y (10) sulfamoilo que puede tener uno o más sustituyentes como un "sustituyente" representado por R^{11} y R^{12} , respectivamente.

En la presente memoria descriptiva, un "grupo cíclico" en el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo B tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "grupo cíclico" en el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo A.

- 5 En la presente memoria descriptiva, un "sustituyente" en el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo B se refiere, por ejemplo, a los mencionados anteriormente (1)-(29) listados como ejemplos de "sustituyente" en el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo A, y

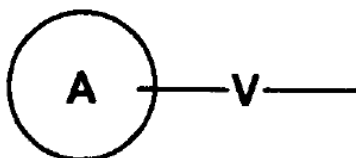


- 10 en la que el anillo C representa un grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes, Y representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos, etc., y de 1 a 3 de estos sustituyentes pueden estar colocados donde sea aceptable.

Un "grupo cíclico" en el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo C tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "grupo cíclico" en el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo A.

- 15 Un "sustituyente" en el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo C se refiere, por ejemplo, a los mencionados anteriormente (1)-(29) listados como ejemplos de "sustituyente" en el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo A, y de 1 a 3 de estos sustituyentes pueden estar colocados donde sea aceptable.

- 20 En la presente memoria descriptiva, un "sustituyente" representado por R⁵ incluye, por ejemplo, (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes; (2) alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes; (3) alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes; (4) un anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes; (5) un anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes; (6) hidroxilo que puede estar protegido; (7) mercapto que puede estar protegido; (8) amino que puede estar protegido; (9) carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes; (10) sulfamoilo que puede tener uno o más sustituyentes; (11) carboxi; (12) alcoxicarbonilo (por ejemplo, (alcoxi C1-6)carbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.); (13) sulfo; (14) sulfino; (15) fosfona; (16) nitro; (17) ciano; (18) amidino; (19) imino; (20) dihidroborono; (21) halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo); (22) alquilsulfino (por ejemplo, (alquil C1-4)sulfino, tal como metilsulfino, etilsulfino, etc.); (23) anillo aromático-sulfino (por ejemplo, anillo aromático C6-10-sulfino, tal como fenilsulfino, naftilsulfino, etc.); (24) alquilsulfonilo (por ejemplo, (alquil C1-4)sulfonilo, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.); (25) anillo aromático-sulfonilo (por ejemplo, anillo aromático C6-10-sulfonilo, tal como fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, etc.); (26) acilo (tiene el mismo significado que el descrito anteriormente); (27) oxo; (28) tioxo; (29) (alcoxiimino C1-6)metilo (por ejemplo, (metoxiimino)metilo, (etoxiimino)metilo, etc.); o (30)

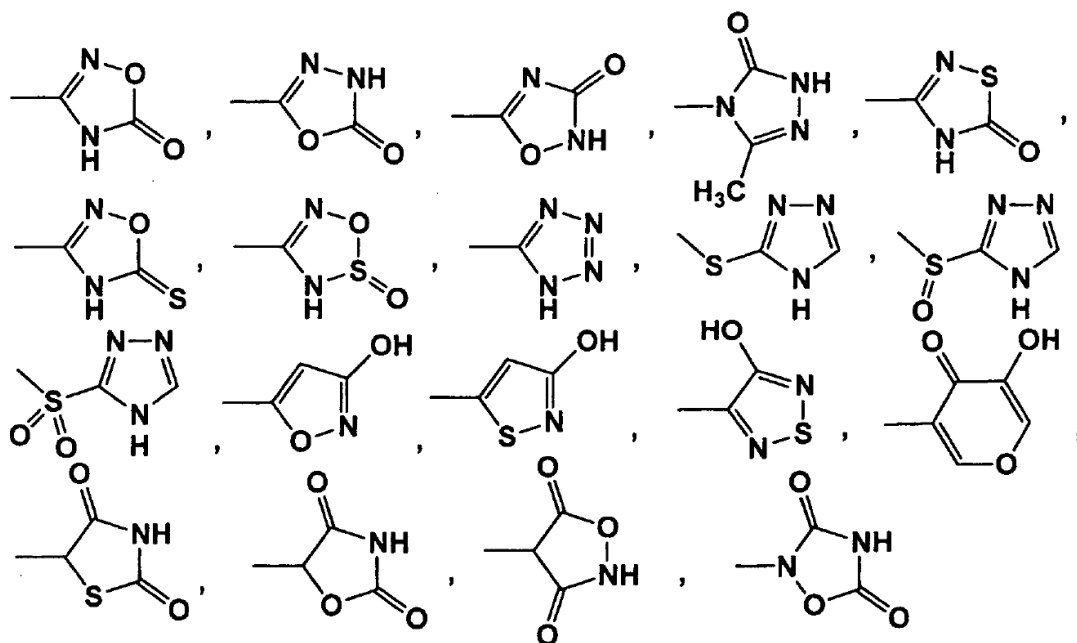


- 35 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, etc. Un (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes, (2) alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes, (3) alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes, (4) anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, (5) anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, (6) hidroxilo que puede estar protegido, (7) mercapto que puede estar protegido, (8) amino que puede estar protegido, (9) carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes, y (10) sulfamoilo que puede tener uno o más sustituyentes como un sustituyente representado por R⁵ tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes, (2) alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes, (3) alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes, (4) anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, (5) anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, (6) hidroxilo que puede estar protegido, (7) mercapto que puede estar protegido, (8) amino que puede

estar protegido, (9) carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes, y (10) sulfamoilo que puede tener uno o más sustituyentes como un "sustituyente" representado por R^{11} y R^{12} , respectivamente.

5 En la presente memoria descriptiva, un "grupo ácido" en el "grupo ácido que puede estar protegido" representado por R^1 y R^2 incluye diversos tipos de ácidos de Brönsted, por ejemplo, carboxi (-COOH), ácido hidroxámico (-CONHOH), acilcianamida (-CONHCN), sulfo (-SO₃H), sulfonamida (-SO₂NH₂ o NR¹⁰⁰SO₃H), acilsulfonamida (-CONHS₂R¹⁰⁰ o SO₂NHCOR¹⁰⁰), fosfona (-P(=O)(OH)₂), fosfínico (=P(=O)OH), amino(hidroxi)fosforilo (-P(=O)(OH)(NH₂)), fenol (-C₆H₄OH) o un resto de anillo heterocíclico que comprende un átomo de hidrógeno desprotonable, etc.

10 En la presente, R^{100} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado que puede tener uno o más sustituyentes. El "grupo hidrocarbonado" tiene el mismo significado que el "grupo hidrocarbonado" mencionado a continuación como un grupo protector en el "grupo ácido que puede estar protegido". El "ácido de Brönsted" representa una sustancia que da un ion hidrógeno a otra sustancia. El "resto de anillo heterocíclico que comprende un átomo de hidrógeno desprotonable" incluye, por ejemplo, etc.



15 Un "grupo protector" para la protección del "grupo ácido que puede estar protegido" representado por R^1 y R^2 incluye, por ejemplo, un grupo hidrocarbonado que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi C1-6, amino opcionalmente protegido, 1-piperidinilo o 4-morfolinilo, etc.

20 En la presente, un "grupo hidrocarbonado" en el "grupo hidrocarbonado que puede tener uno o más sustituyentes" como un grupo protector incluye, por ejemplo, alquilo C1-15, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, etc.; cicloalquilo C3-8, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.; alqueno C2-10, tal como vinilo, alilo, 2-metilalilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-octenilo, etc.; alquino C2-10, tal como etinilo, 2-propinilo, 3-hexinilo, etc.; cicloalqueno C3-10, tal como ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc.; arilo C6-14, tal como fenilo, naftilo, etc.; aralquilo C7-16, tal como bencilo, feniletilo, etc.; (cicloalquil C3-8)-(alquilo C1-6), tal como ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, 1-metil-1-ciclohexilmetilo, etc.

25 Un sustituyente en el "grupo hidrocarbonado que puede tener uno o más sustituyentes" incluye, por ejemplo, (1) nitro, (2) hidroxilo, (3) oxo, (4) tioxo, (5) ciano, (6) carbamoilo, (7) aminocarbonilo sustituido con un hidrocarburo C1-8, etc., tal como N-butilaminocarbonilo, N-ciclohexilmetilaminocarbonilo, N-butil-N-ciclohexilmetilaminocarbonilo, N-ciclohexilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, (8) carboxi, (9) (alcoxi C1-6)carbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etc., (10) sulfo, (11) halógeno, tal como flúor, cloro, bromo, yodo, etc., (12) alcoxi C1-6, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, etc., (13) fenoxi, (14) halofenoxi, tal como o-, m- o p-clorofenoxi, o-, m- o p-bromofenoxi, (15) (alquil C1-6)tio, tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, terc-butiltio, etc., (16) feniltio, (17) (alquil C1-6) sulfínico, tal como metilsulfínico, etilsulfínico, etc., (18) (alquil C1-4)sulfonilo, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc., (19) amino, (20) (acil C1-6)amino, tal como acetilamino,

propionilamino, etc., (21) amino primario o secundario sustituido con un grupo hidrocarbonado, tal como metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclohexilamino, 1-carbamoil-2-ciclohexiletilamino, N-butil-N-ciclohexilmetilamino, fenilamino (en el que este "grupo hidrocarbonado" tiene el mismo significado que el anterior "grupo hidrocarbonado" en el "grupo hidrocarbonado que puede tener uno o más sustituyentes", y puede estar sustituido con oxo, amino, carbamoilo, etc.), (22) acilo C1-6, tal como formilo, acetilo, etc., (23) benzoilo, (24) un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, nitrógeno, etc., además de un átomo de carbono que puede tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de 1 a 4 de los sustituyentes seleccionados de (a) halógeno, tal como bromo, cloro, flúor, (b) un grupo hidrocarbonado que puede estar sustituido con oxo, hidroxilo, etc., en el que el "grupo hidrocarbonado" tiene el mismo significado que el anterior "grupo hidrocarbonado", (c) halogenofenoxi, tal como o-, m- o p-clorofenoxi, o-, m- o p-bromofenoxi, etc., y (d) oxo, etc., por ejemplo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 3-, 4- o 5-plrazolilo, 4-tetrahidropiraniolo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1,2,3- o 1,2,4-triazolilo, 1H- o 2H-tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4- o 5-pirimidilo, 3- o 4-piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, etc., (25) haloalquilo C1-10, tal como difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, tricloroetilo, etc., (26) hidroximiino, o (27) (alquiloxi C1-4)imino, tal como metiloximiino, etiloximiino, etc. El "grupo hidrocarbonado que puede tener uno o más sustituyentes" puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de los anteriores (1) a (27) y, cuando el "grupo hidrocarbonado" es cicloalquilo, cicloalqueno, arilo o aralquilo, puede tener de 1 a 4 alquilos C1-4, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc., como sustituyente, y también cuando tiene más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

20 Un "alcoxi C1-6" como un grupo protector en el "grupo ácido que puede estar protegido" representado por R¹ y R² incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.

25 Un grupo protector para la protección de un amino en el "amino que puede estar protegido" como un grupo protector de un grupo ácido en el "grupo ácido que puede estar protegido" representado por R¹ y R² se refiere al mencionado anteriormente "hidrocarburo que puede tener uno o más sustituyentes". El amino en el "amino que puede estar protegido" puede estar protegido por 1 o 2 grupos protectores.

Un "grupo ácido que puede estar protegido" representado por R¹ y R² incluye, por ejemplo, un éster, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, etc., una amida, tal como carbamoilo, dimetilcarbamoilo, etc., una lactona, tal como β-lactona, γ-lactona, δ-lactona, etc., una lactama, tal como β-lactama, γ-lactama, δ-lactama, etc.

30 En la presente memoria descriptiva, un "espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos" representado por D, E, V, W e Y significa un intervalo de 1 a 8 átomos en sucesión. En este caso, un átomo en la cadena principal se cuenta para minimizar el átomo en la cadena principal. D, E, V, W e Y representan cada uno independientemente un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos.

35 El "espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos" incluye, por ejemplo, un radical divalente formado por 1 a 8 miembros seleccionados de metileno que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, etenileno que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, etinileno, un átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, y -SO₂-. En este caso, un sustituyente de metileno, etenileno y átomo de nitrógeno tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente "sustituyente" en el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo A. Dos sustituyentes en el espaciador pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo carbocíclico C3-8 o un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros.

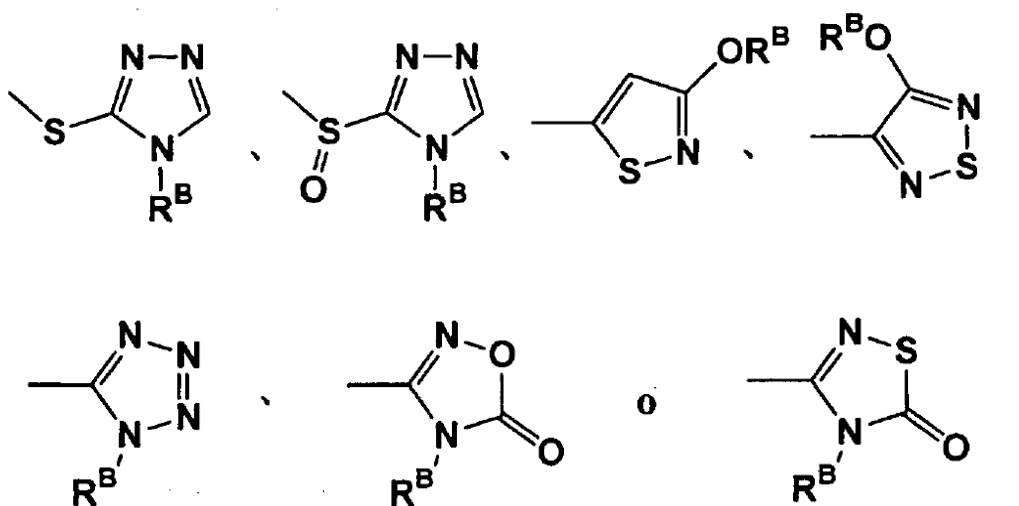
45 De modo más específico, un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos representado por D, E, V, W e Y incluye, por ejemplo, un radical que consiste en uno o más miembros seleccionados de -CR¹⁰¹R¹⁰²-, -NR¹⁰³-, -CO-, -O-, -S-, -NR¹⁰³CO-, -CONR¹⁰³-, -NR¹⁰³COCR¹⁰¹R¹⁰²-, -CONR¹⁰³CR¹⁰¹R¹⁰²-, -C(R¹⁰¹)=C(R¹⁰²)- y -C≡C- (en los que R¹⁰¹, R¹⁰² y R¹⁰³ representan un átomo de hidrógeno o tienen los mismos significados que el mencionado anteriormente "sustituyente" en el "grupo cíclico que tiene uno o más sustituyentes" representado por el anillo A). Concretamente, por ejemplo, alquilenilo C1-8, tal como metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y cualquiera de sus isómeros, -O-(alquilen C1-6)-O-, tal como oximetiloxi, oxiutiloxi, oxipropiloxi, oxibutiloxi, oxipentiloxi, oxihexiloxi y cualquiera de sus isómeros, alquilenileno C2-8, tal como etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno y cualquiera de sus isómeros, -(alquilen C1-7)-O-, tal como metilenoxi, etilenoxi, propilenoxi, butilenoxi, pentilenoxi, hexilenoxi, heptilenoxi y cualquiera de sus isómeros, -C(=O)-(alquilen C1-6)-O-, tal como carbonilmetiloxi, carboniletiloxi, carbonilpropiloxi, carbonilbutiloxi, carbonilpentiloxi, carbonilhexiloxi y cualquiera de sus isómeros, -S-(alquilen C1-6)-O-, tal como tiometiloxi, tioetiloxi, tiopropiloxi, tiobutiloxi, tiopentiloxi, tiohexiloxi y cualquiera de sus isómeros, -S-(alquilen C1-7)-, tal como tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tiobutilo, tiopentilo, tiohexilo, tioheptilo y cualquiera de sus isómeros, -C(=O)-(alquilen C1-7)-, tal como carbonilmetilo, carboniletilo, carbonopropilo, carbonilbutilo, carbonilpentilo, carbonilhexilo, carbonilheptilo y cualquiera de sus isómeros, etc.

5 Cuando dos sustituyentes en el espaciador se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico C3-8 o un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, el anillo carbocíclico C3-8 que está formado por dos sustituyentes en el espaciador tomados conjuntamente se refiere, por ejemplo, a benceno, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclooctadieno, etc. El anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que está formado por dos sustituyentes en el espaciador tomados conjuntamente se refiere, por ejemplo, a pirrol, piridina, pirazina, oxazol, tiazol, aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, furano, tiofeno, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, isooxazol, isotiazol, etc.

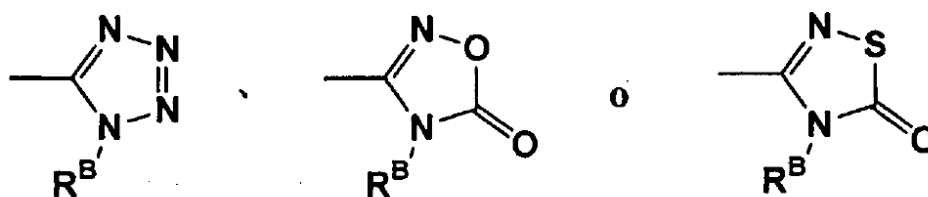
En la presente memoria descriptiva, un aspecto preferible es el siguiente.

10 Se prefiere tanto el enlace sencillo como el enlace doble, pero se prefiere particularmente el enlace doble.

R^1 y R^2 son independientemente cada uno preferiblemente $-\text{COOR}^A$, $-\text{CONR}^B\text{SO}_2\text{R}^C$, $-\text{SO}_2\text{NR}^B\text{COR}^C$,



en las que R^A y R^B representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8, R^C representa un grupo hidrocarbonado, y más preferiblemente $-\text{COOR}^A$, $-\text{CONR}^B\text{SO}_2\text{R}^C$, $-\text{SO}_2\text{NR}^B\text{COR}^C$,



15

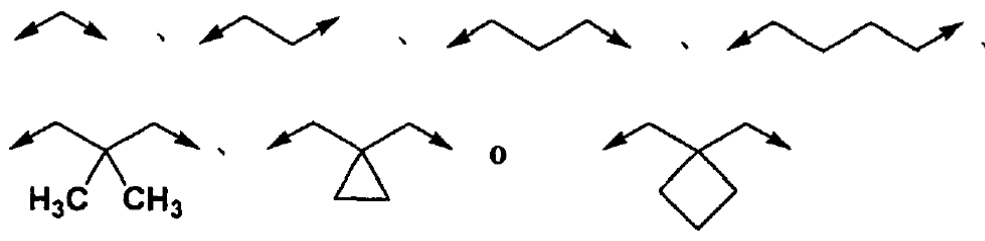
en las que todos los símbolos tienen el mismo significado que el descrito anteriormente en la presente.

20 Un alquilo C1-8 representado por R^A y R^B incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc. Un grupo hidrocarbonado representado por R^C incluye, por ejemplo, alquilo C1-8, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc., cicloalquilo C3-8, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc., alqueno C2-8, tal como vinilo, alilo, 2-metilalilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-octenilo, etc., alquino C2-8, tal como etinilo, 2-propinilo, 3-hexinilo, etc., cicloalqueno C3-8, tal como ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc., arilo C6-8, tal como fenilo, etc., aralquilo C7-8, tal como bencilo, feniletilo, etc., (cicloalquil C3-8)-(alquilo C1-4), tal como ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclopentilmetilo, 1-metil-1-ciclopentilmetilo, etc.

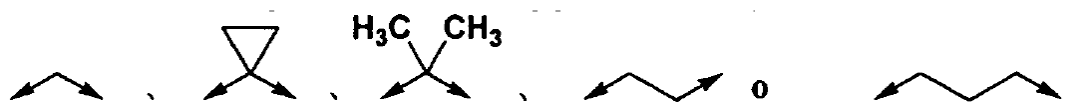
D y E son independientemente cada uno preferiblemente un enlace o un espaciador que consiste en 1 a 5 átomos en la cadena principal, más preferiblemente un radical divalente que consiste en una combinación de 1 a 5 miembros seleccionados de un enlace, metileno que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, un átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)- y -SO₂-, aún más preferiblemente un enlace, alquileo C1-4 que puede tener de 1 a 4 sustituyentes, -C(O)-(alquileo C2-4)- que puede tener de 1 a 4 sustituyentes, -O-(alquileo C1-4)- que puede tener de 1 a 4 sustituyentes, o -S-(alquileo C1-4)- que puede tener de 1 a 4 sustituyentes (n alquileo en cada grupo se une a R¹ o R²), y un enlace, siendo lo más preferible alquileo C1-4 que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, -C(O)-(alquileo C2-4)- que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, o -S-(alquileo C1-4)- que puede tener de 1 a 2 sustituyentes. En estos grupos, alquileo C1-4 representa metileno, etileno, propileno, butileno y cualquiera de sus isómeros, y alquileo C2-4 representa etileno, propileno, butileno y cualquiera de sus isómeros. Es preferible alquileo lineal o ramificado.

Un sustituyente en el grupo en D y E es preferiblemente un anillo carbocíclico C3-6, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, fenilo, etc., hidroxilo, alcoxi C1-4, amino, dimetilamino, etc. También es preferible que dos sustituyentes en D y E se tomen conjuntamente para formar un anillo carbocíclico C3-6, tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, benceno.

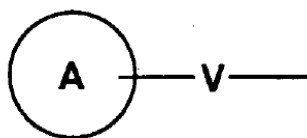
Más específicamente, D es preferiblemente



y E es preferiblemente



R³ es preferiblemente

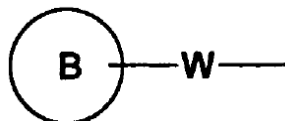


en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente.

El anillo A es preferiblemente un anillo carbocíclico aromático mono- o bicíclico C3-10, un anillo carbocíclico parcial o completamente saturado, o un anillo heterocíclico aromático mono- o bicíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente parcial o completamente saturado que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, azufre y nitrógeno, y son más preferibles los anillos de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, piridina, pirrol, quinolina, isoquinolina, oxazol, tiazol, benzoxazol o benzotiazol.

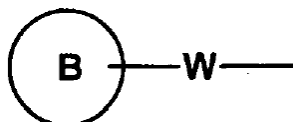
El anillo A puede tener uno o más sustituyentes, y el sustituyente es preferiblemente de 1 a 5 grupos seleccionados de alquilo C1-8 que puede tener uno o más sustituyentes, alqueno C2-8 que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi C1-8 que puede tener uno o más sustituyentes, alqueno C2-8 que puede tener uno o más sustituyentes, un anillo carbocíclico mono- o bicíclico C5-10 que puede tener uno o más sustituyentes, un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros que puede tener uno o más sustituyentes, hidroxilo que puede estar protegido, mercapto

que puede estar protegido, amino que puede estar protegido, carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes,



carboxi, alcoxicarbonilo, nitro, ciano, halógeno, acilo, oxo, y

en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, y estos sustituyentes pueden estar colocados donde sea aceptable. Como sustituyente del anillo A, son más preferibles

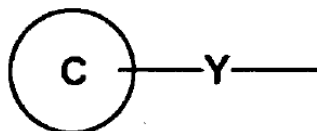


5 metoxi, etoxi, hexeniloxi, y

en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente.

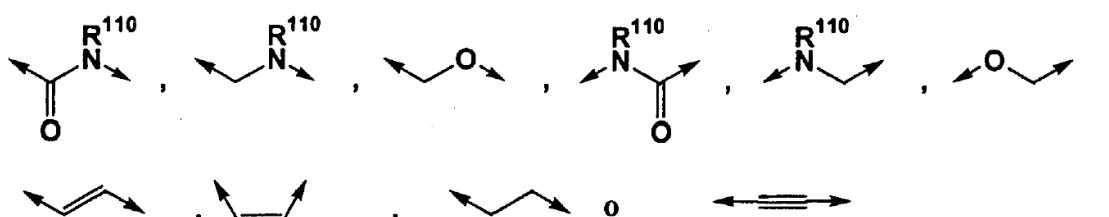
10 El anillo B es preferiblemente un anillo carbocíclico aromático mono- o bicíclico C3-10, un anillo carbocíclico parcial o completamente saturado, o un anillo heterocíclico aromático mono- o bicíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente parcial o completamente saturado que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, azufre y nitrógeno, y son más preferibles los anillos de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, piridina, pirrol, quinolina, isoquinolina, oxazol, tiazol, benzooxazol o benzotiazol.

15 El anillo B puede tener un sustituyente, y el sustituyente es preferiblemente de 1 a 3 grupos seleccionados de hidroxilo, alquilo C1-8, alqueno C2-8, alquino C2-8, halógeno, alcoxi C1-8, alquenoiloxi C2-8, alquinoiloxi C2-8, (alquil C1-8)tio, acilo C1-8, alquilo C1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, alquilo C1-4 sustituido con hidroxilo, alquilo C1-4 sustituido con mercapto, alcoxi C1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, y son más preferibles de 1 a 3 grupos seleccionados de hidroxilo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isobutilo, propenilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, propeniloxi, buteniloxi, propiniloxi, butiniloxi, metiltio, etiltio, acetilo, propanoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y



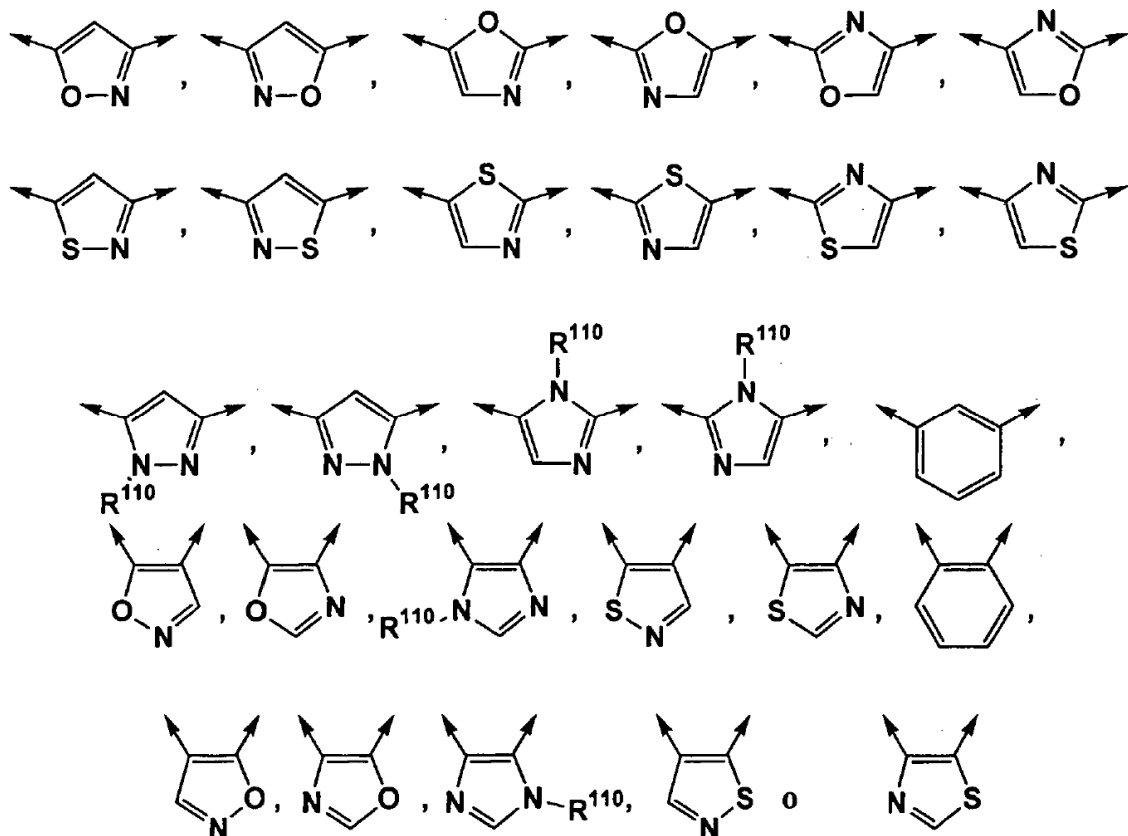
en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, y estos sustituyentes pueden estar colocados donde sea aceptable.

25 V que se une al anillo A, etc., es preferiblemente un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 5 átomos, y un radical divalente formado por 1 a 4 miembros seleccionados de un enlace, metileno que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, etileno que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, etinileno, un átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente, -CO-, -O-, -S-, -S(O)- y -SO₂-, y son más preferibles -CR¹⁰¹R¹⁰²-, -CR¹⁰¹R¹⁰²CR¹⁰³R¹⁰⁴-, -CR¹⁰¹=CR¹⁰²-, -CONR¹⁰³-, -CR¹⁰¹R¹⁰²NR¹⁰³-, -NR¹⁰³CO-, -NR¹⁰³COCR¹⁰¹R¹⁰²-, -CONR¹⁰³CR¹⁰¹R¹⁰²-, -O-CR¹⁰¹R¹⁰²- o -CR¹⁰¹R¹⁰²-O- (en las que R¹⁰¹ a R¹⁰³ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente), y son los más preferibles



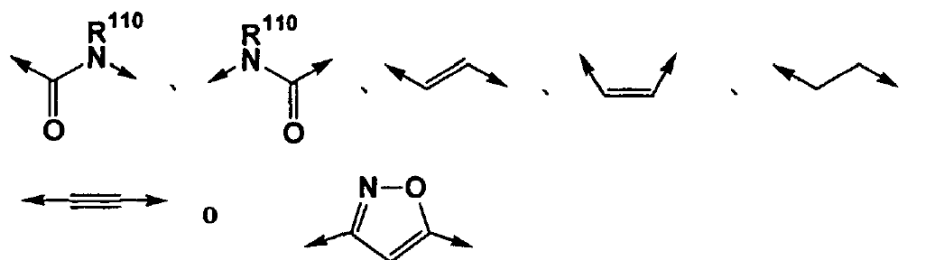
en la que R¹¹⁰ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C1-8, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc., una flecha hacia la izquierda se une al anillo A, y una flecha hacia la derecha se une al anillo de indol.

5 V también es preferiblemente un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico que se forma tomando conjuntamente los sustituyentes de etenileno. Por ejemplo, se prefieren



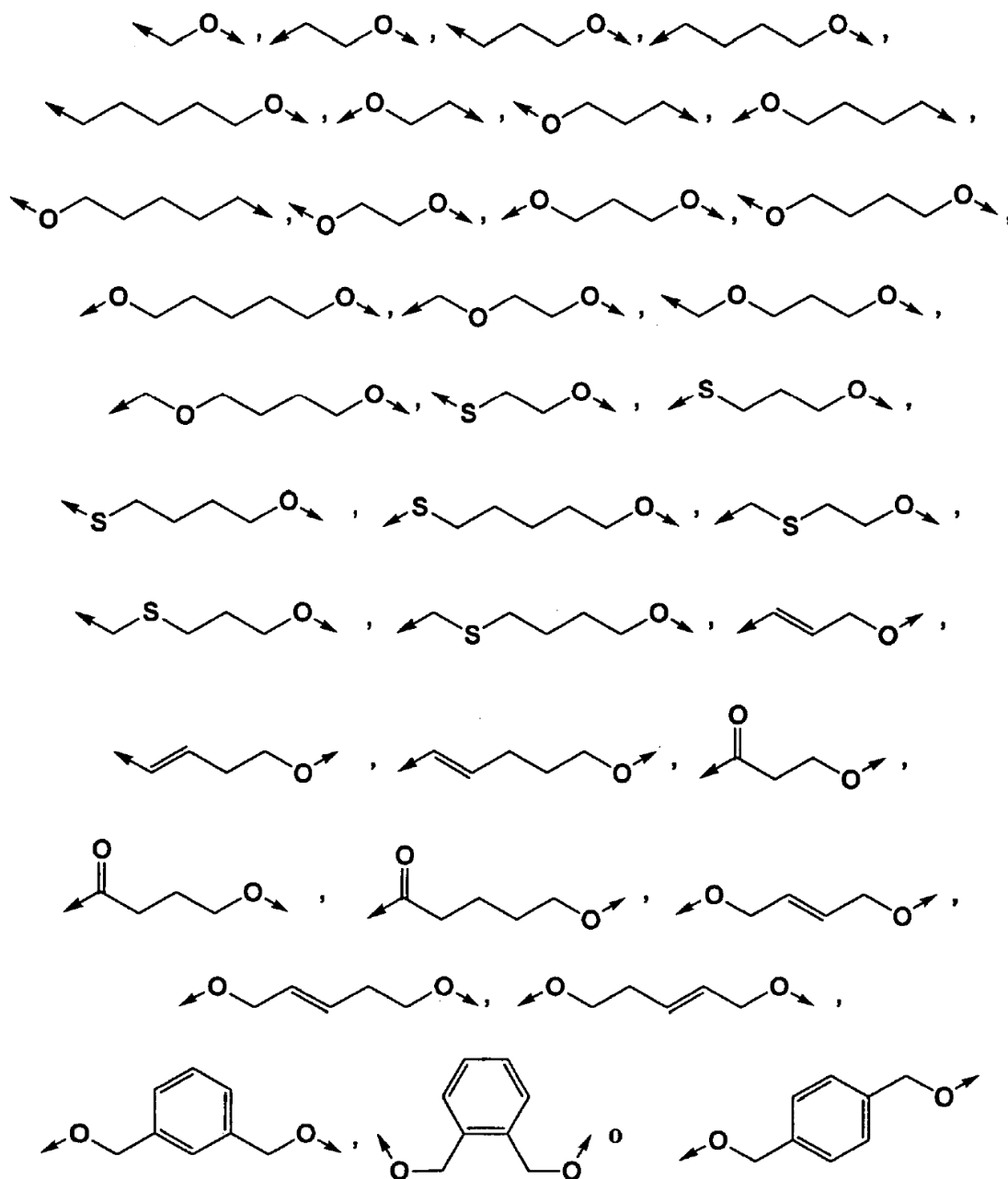
en las que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente.

V es muy preferiblemente un grupo representado por



10 W es preferiblemente un radical divalente formado por 1 a 8 miembros seleccionados de un enlace, metileno que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, un átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente, -CO-, -O-, -S-, -S(O)- y -SO₂-, y son más preferibles -O-(alquilen C1-6)-O-, -O-(alquilen C2-6)-O-, -O-(alquilen C1-6)-C(=O)-, -CH₂-fenilen-CH₂-, -O-(alquilen C1-7)- o -(alquilen C1-7)-O-, etc.

De modo específico, W es preferiblemente un grupo representado por



en las que una flecha hacia la izquierda se une al anillo B, y una flecha hacia la derecha se une al anillo A.

Y que se une al anillo C, etc., es preferiblemente un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 6 átomos, y un radical divalente formado por 1 a 6 miembros seleccionados de un enlace, metileno que puede tener de 1 a 2 sustituyentes, un átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente, -CO-, -O-, -S-, -S(O)- y -SO₂- que son más preferibles, y los más preferibles son $\leftarrow\text{O}-(\text{CH}_2)_2\rightarrow$, $\leftarrow\text{O}-(\text{CH}_2)_3\rightarrow$, $\leftarrow(\text{CH}_2)_4\rightarrow$, $\rightarrow\text{O}-(\text{CH}_2)_5\rightarrow$, $\leftarrow(\text{CH}_2)_2\text{-O}\rightarrow$, $\leftarrow(\text{CH}_2)_3\text{-O}\rightarrow$, $\leftarrow(\text{CH}_2)_4\text{-O}\rightarrow$, $\rightarrow(\text{CH}_2)_5\text{-O}\rightarrow$, $\leftarrow\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-O}\rightarrow$, $\leftarrow\text{O}-(\text{CH}_2)_3\text{-O}\rightarrow$, $\leftarrow\text{O}-(\text{CH}_2)_4\text{-O}\rightarrow$, $\leftarrow\text{O}-(\text{CH}_2)_5\text{-O}\rightarrow$, $\leftarrow\text{S}-(\text{CH}_2)_2\text{-O}\rightarrow$, $\leftarrow\text{S}-(\text{CH}_2)_3\text{-O}\rightarrow$, $\leftarrow\text{S}-(\text{CH}_2)_4\text{-O}\rightarrow$, $\leftarrow\text{S}-(\text{CH}_2)_5\text{-O}\rightarrow$, -C(OHCH₂)₄-, -C(O)-(CH₂)₅-, -C(O)-(CH₂)₄-O-, -C(OHCH₂)₅-O-. Una flecha hacia la izquierda se une al anillo C, y una flecha hacia la derecha se une al anillo B.

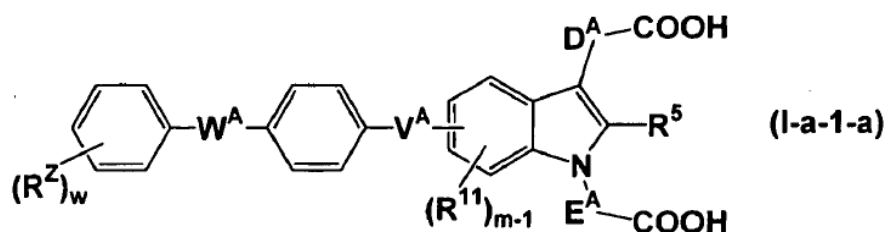
- 10 El anillo C preferiblemente es un anillo carbocíclico aromático mono- o bicíclico C3-10 opcionalmente parcial o completamente saturado, o un anillo heterocíclico aromático mono- o bicíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente parcial o completamente saturado que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, azufre y nitrógeno, y son más preferibles los anillos de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno,

ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, piridina, pirrol, quinolina, isoquinolina, oxazol, tiazol, benzooxazol o benzotiazol.

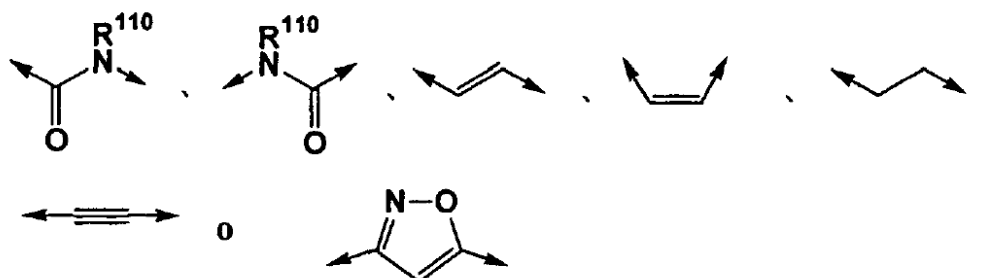
5 Cuando el anillo C tiene uno o más sustituyentes, el sustituyente del anillo C es preferiblemente de 1 a 3 grupos seleccionados de hidroxilo, alquilo C1-8, alqueno C2-8, alquino C2-8, halógeno, alcoxi C1-8, alquenoiloxi C2-8, alquinoiloxi C2-8, (alquil C1-8)tio, acilo C1-8, alquilo C1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, un anillo carbocíclico C5-10, un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros, y son más preferibles de 1 a 3 grupos seleccionados de hidroxilo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, acetilo, propanoilo, trifluorometilo y metiltio, y estos sustituyentes pueden estar colocados donde sea aceptable.

15 R⁵ es preferiblemente un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C1-8, alqueno C2-8, alquino C2-8, halógeno, alcoxi C1-8, alquenoiloxi C2-8, alquinoiloxi C2-8, (alquil C1-8)tio, acilo C1-8, alquilo C1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C1-4 sustituido con 1 a 3 halógenos, un anillo carbocíclico C5-10, y un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros, y son más preferibles un átomo de hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, acetilo, propanoilo, trifluorometilo o metiltio.

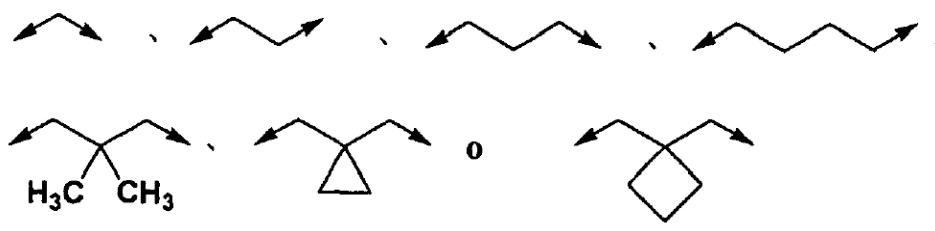
El compuesto de la presente invención se representa mediante la fórmula (I-a-1-a)



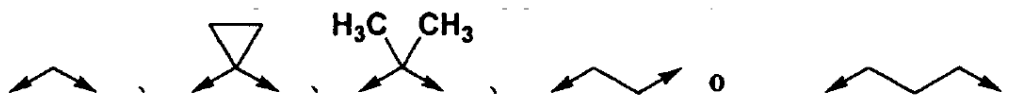
en la que V^A representa



20 W^A representa -O-(alquilen C1-6)-O-, -O-(alquilen C2-6)-O-, -O-(alquilen C1-6)-C(=O)-, -CH₂-fenilén-CH₂-, -O-(alquilen C1-7)- o -(alquilen C1-7)-O-, m-1 representa 0 o un número entero de 1 a 3, R^Z representa un sustituyente, w representa 0 o un número entero de 1 a 5, D^A representa



E^A representa



y otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, y cualquiera de sus sales o solvatos.

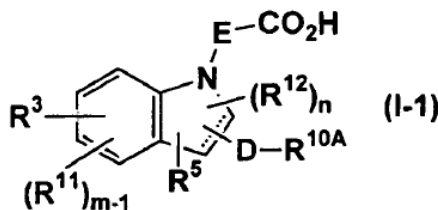
Un "sustituyente" representado por R^Z en las fórmulas (I-a-1-a) tiene el mismo significado que el "sustituyente" en el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo B. Como R^Z , son preferibles alquilo que puede tener uno o más sustituyentes, un anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, un anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, hidroxilo que puede estar protegido, amino que puede estar protegido, carboxi, alcóxicarbonilo, halógeno, acilo, etc., y son más preferibles metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, trifluorometilo, bencilo, fenetilo, benzoilo, fenilsulfonilo, vinilo, alilo, fenilo, piridilo, furilo, tienilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, fenoxi, benciloxi, amino, dimetilamino, dietilamino, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, flúor, cloro, bromo, yodo, acetilo, propionilo, etc. w es preferiblemente 0 o un número entero de 1 a 3, cuando w es dos o más, y una pluralidad de R^Z son iguales o diferentes entre sí.

En la presente invención, son preferibles todos los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos. Los compuestos particularmente preferibles son, por ejemplo, ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico, ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico, ácido 4-(3-(carboximetil)-4-{2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-1H-indol-1-il)butanoico, ácido 4-(3-(carboximetil)-4-{2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]etil}-1H-indol-1-il)butanoico, ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(3-fenoxipropoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico, ácido 2,2'-(4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1,3-diil)diacético, ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(2-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1-il]butanoico, ácido 4-[4-((E)-2-[4-(2-acetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico, ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico, ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2,3-clorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico, ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico, ácido 4-[1-(carboximetil)-4-fluoro-7-((E)-2-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico, ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico, ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico, ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico, ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-((2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico.

Procedimiento para la preparación del compuesto de la presente invención

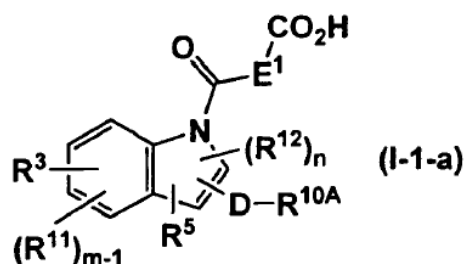
El compuesto representado por la fórmula (I) puede prepararse mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, un procedimiento que combina los siguientes procedimientos, el procedimiento según estos procedimientos, los procedimientos descritos en los ejemplos y/o los procedimientos descritos en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999), etc., que están modificados de forma apropiada. En cada uno de los siguientes procedimientos de preparación pueden utilizarse sales de los materiales de partida. Como sales pueden utilizarse las sales del compuesto (I) mencionadas a continuación.

1) Entre los compuestos representados por la fórmula (I) puede prepararse según el siguiente procedimiento un compuesto en el que R^{51} es $-E-CO_2H$, uno de R^{52} y R^{53} es $-D-R^1$, el otro de R y R^{53} es R , R^1 es carboxi o 5-tetrazolilo, p es 1, es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-1)

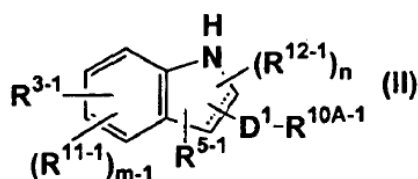


en la que R^{10A} representa carboxi o 5-tetrazolilo, y otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente.

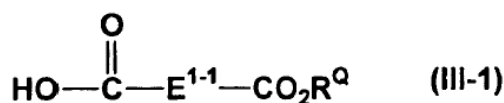
1-a) Entre los compuestos representados por la fórmula (I-1), puede prepararse el compuesto en el que E se une al anillo de indol con un carbonilo, es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-1-a)



en la que E' representa un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 7 átomos, y los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, sometiendo un compuesto representado por la fórmula (II)



5 en la que R^{10A-1} representa carboxi que está protegido, o 5-tetrazolilo, R³⁻¹, D¹, R⁵, R¹¹⁻¹ y R¹²⁻¹ tienen los mismos significados que R³, D, R⁵, R¹¹ y R¹², y cuando existe un grupo carboxi, hidroxilo, amino o mercapto en el grupo, está protegido si la protección es necesaria, a una amidación con un ácido carboxílico representado por la fórmula (III-1)



10 en la que E¹⁻¹ tiene el mismo significado que E¹, y cuando existe un grupo carboxi, hidroxilo, amino o mercapto en el grupo, está protegido si la protección es necesaria, R representa un grupo protector de carboxi, opcionalmente seguido de someter a una reacción de desprotección de los grupos protectores de R^Q, seguido de una reacción de desprotección de un grupo protector de un grupo carboxi, hidroxilo, amino, mercapto o tetrazolilo, si es necesario.

La reacción de amidación puede realizarse, por ejemplo, mediante (1) un procedimiento que emplea un haluro de ácido, (2) un procedimiento que emplea un anhídrido mixto, (3) un procedimiento que emplea un agente condensante, etc.

Para explicar estos procedimientos de modo específico:

15 (1) El procedimiento que emplea un haluro de ácido se realiza, por ejemplo, sometiendo un ácido carboxílico a una reacción con agente halogenante de ácidos (por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, etc.) o sin un disolvente, a una temperatura de -20 °C a la temperatura de reflujo, y después sometiendo el haluro de ácido obtenido de esta manera a una reacción con una amina en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, etc.) a una temperatura de 0 °C a 40 °C. Además, la reacción puede realizarse sometiendo el haluro de ácido obtenido de esta manera a una reacción con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, diclorometano, etc.) utilizando una disolución acuosa de un álcali (por ejemplo, una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, etc.) en presencia o en ausencia de un catalizador de transferencia de fase (por ejemplo, sales de amonio cuaternario, tales como cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de tri-n-octilmetilamonio, cloruro de trimetildecilamonio, bromuro de tetrametilamonio, etc.) a una temperatura entre 0 °C y 40 °C;

30 (2) El procedimiento que emplea un anhídrido mixto se realiza, por ejemplo, sometiendo un ácido carboxílico a una reacción con un haluro de ácido (por ejemplo, cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo, etc.) o un derivado de ácido (por ejemplo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) o sin un disolvente en presencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.) a una temperatura de 0 °C

a 40 °C, y después sometiendo el anhídrido mixto obtenido de esta manera a una reacción con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) a una temperatura de 0 °C a 40 °C;

5 (3) El procedimiento que emplea un agente condensante se realiza, por ejemplo, sometiendo un ácido carboxílico a una reacción con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) o sin un disolvente, en presencia o en ausencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilnilina, dimetilaminopiridina, etc.), utilizando un agente condensante (por ejemplo, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (anhídrido cíclico del ácido 1-propanfosfónico; PPA), etc.) en presencia o en ausencia de 1-hidroxibenzotriazol (1-HOBT) a una temperatura de 0 °C a 40 °C.

Las reacciones de (1), (2) y (3) se realizan de modo deseable bajo una atmósfera de un gas inerte (argón, nitrógeno, etc.) y condiciones anhidras.

15 La reacción de desprotección de R^Q es conocida y, por ejemplo, cuando R^Q es metilo o etilo, puede realizarse mediante una reacción de desprotección con hidrólisis alcalina, y cuando R^Q es terc-butilo, puede realizarse mediante una reacción de desprotección bajo condiciones ácidas.

20 La reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (metanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc.) utilizando un hidróxido de metales alcalinos (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), hidróxido de metales alcalinotérreos (hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.), carbonato (carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.) o una de sus disoluciones o sus mezclas a una temperatura de 0 °C a 40 °C.

25 La reacción de desprotección bajo condiciones ácidas se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, anisol, etc.), en un ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.) o en un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o una de sus mezclas (ácido bromhídrico/ácido acético, etc.) en presencia o en ausencia de 2,2,2-trifluoroetanol a una temperatura de 0 °C a 100 °C.

30 La reacción de desprotección de los grupos protectores de grupos carboxi, hidroxi, amino, mercapto o tetrazolilo es muy conocida e incluye, por ejemplo, (1) una reacción de desprotección mediante una hidrólisis alcalina, (2) una desprotección bajo condiciones ácidas, (3) una reacción de desprotección mediante hidrogenolisis, (4) una reacción de desprotección del grupo sililo, (5) una reacción de desprotección utilizando un metal, (6) una reacción de desprotección utilizando un complejo metálico, etc.

Para explicar estos procedimientos de modo concreto, (1) una reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina y (2) una desprotección bajo condiciones ácidas pueden realizarse según el procedimiento descrito anteriormente.

35 (3) La reacción de desprotección mediante hidrogenolisis se realiza, por ejemplo, en un disolvente (por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc.; alcoholes, tales como metanol, etanol, etc.; bencenos, tales como benceno, tolueno, etc.; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona, etc.; nitrilos, tales como acetonitrilo, etc.; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; agua, acetato de etilo, ácido acético, o una mezcla de dos o más de estos, etc.) en presencia de un catalizador (paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney, etc.) bajo la atmósfera de hidrógeno a presión normal o suprimida, o en presencia de formiato de amonio a una temperatura de 0 °C a 200 °C.

(4) La reacción de desprotección de un grupo sililo se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible en agua (tetrahidrofurano, acetonitrilo, etc.) utilizando fluoruro de tetrabutilamonio a una temperatura de 0 °C a 40 °C.

45 (5) La reacción de desprotección utilizando un metal se realiza, por ejemplo, en un disolvente ácido (ácido acético, un tampón a un pH 4,2 a 7,2 o una mezcla de la disolución de este y un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano, etc.) en presencia de polvo de cinc a una temperatura de 0 °C a 40 °C opcionalmente con sonicación.

50 (6) La reacción de desprotección utilizando un complejo metálico se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol, etc.), agua o una de sus mezclas, en presencia de un reactivo de atrapamiento (hidruro de tributilestaño, trietilsilano, dimedona,

5 morfolina, dietilamina, pirrolidina, etc.), un ácido orgánico (ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexancarboxílico, etc.) y/o una sal de un ácido orgánico (2-etilhexanoato de sodio, 2-etilhexanoato de potasio, etc.) en presencia o en ausencia de un reactivo de fosfina (trifenilfosfina, etc.) utilizando un complejo metálico (tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), acetato de paladio(II), cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I), etc. a una temperatura de 0 °C a 40 °C.

Además de las anteriores, la reacción de desprotección puede realizarse mediante el procedimiento descrito, por ejemplo, en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999.

Un grupo protector para carboxi incluye, por ejemplo, metilo, etilo, alilo, terc-butilo, tricloroetilo, bencilo (Bn), fenacilo, p-metoxibencilo, tritilo, 2-clorotritilo o un vehículo sólido que contenga estas estructuras, etc.

10 Un grupo protector para hidroxilo incluye, por ejemplo, metilo, tritilo, metoximetilo (MOM), 1-etoxietilo (EE), metoxietoximetilo (MEM), 2-tetrahidropirano (THP), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), terc-butildimetilsililo (TBDMS), terc-butildifenilsililo (TBDPS), acetilo (Ac), pivaloilo, benzoilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, aliloxycarbonilo (Aloc), o 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc), etc.

15 Un grupo protector para amino incluye, por ejemplo, benciloxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, aliloxycarbonilo (Aloc), 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonilo (Bpoc), trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), etc.

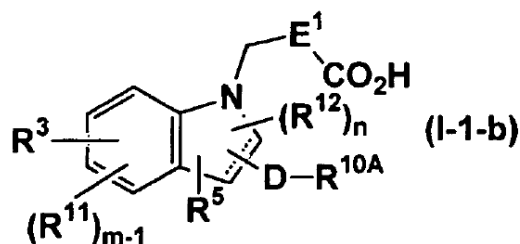
Un grupo protector para mercapto incluye, por ejemplo, bencilo, metoxibencilo, metoximetilo (MOM), 2-tetrahidropirano (THP), difenilmetilo, acetilo (Ac), etc.

20 Un grupo protector para tetrazol incluye, por ejemplo, terc-butilo, metiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, aliloxycarbonilo (Aloc), 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonilo (Bpoc), trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, bencilo (Bn), α,α -dimetilbencilo, tritilo, p-metoxibencilo, benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES) o 2-cianoetilo, etc.

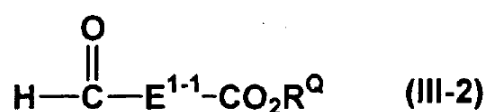
25 Los grupos protectores para un grupo carboxi, hidroxilo, amino, mercapto o tetrazolilo no se limitan a los anteriores, sino que también son aceptables los grupos que pueden eliminarse con facilidad y de modo selectivo. Por ejemplo, se emplean los grupos descritos en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999.

Tal como entienden con facilidad los expertos en la técnica, el compuesto diana de la presente invención puede prepararse con facilidad seleccionando estas reacciones de desprotección.

1-b) Entre los compuestos representados por la fórmula (I-1), puede prepararse el compuesto en el que E se une al anillo de indol con metileno, es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-1-b)



30 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, sometiendo un compuesto representado por la fórmula (II) y un compuesto representado por la fórmula (III-2)

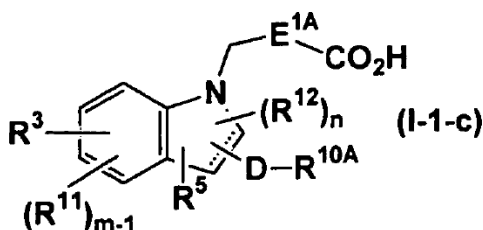


35 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, a una aminación reductora, opcionalmente seguido de someter a una reacción de desprotección de los grupos protectores de R^Q, seguido de una reacción de desprotección de un grupo protector de un grupo carboxi, hidroxilo, amino, mercapto o tetrazolilo, si es necesario.

La aminación reductora se realiza, por ejemplo, mediante una reacción a una temperatura de 0 °C a 40 °C en un disolvente orgánico (tetrahidrofurano, éter dietílico, dicloroetano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, ácido acético, metanol, etanol y un disolvente mixto de estos, etc.), en presencia de un agente reductor (triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, borohidruro de cinc, hidruro de diisobutilaluminio, etc.), o mediante una reacción a una temperatura de 0 °C a 200 °C en un disolvente orgánico (éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc., alcoholes, tales como metanol, etanol, etc., benceno, tales como benceno, tolueno, etc., cetonas, tales como acetona, metil etil cetona, etc., nitrilos, tales como acetonitrilo, etc., amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., agua, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mixto de estos, etc.), en presencia de un catalizador (paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney, etc.), bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal o bajo presión.

La reacción de desprotección de R^Q y la reacción de desprotección de los grupos protectores del grupo carboxi, hidroxilo, amino, mercapto o tetrazolilo son conocidas, y pueden realizarse mediante el mismo procedimiento que el descrito anteriormente en la presente.

1-c) Entre los compuestos representados por la fórmula (I-1), puede prepararse un compuesto en el que el átomo de nitrógeno del anillo de indol se une a un átomo de carbono saturado, es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-1-c)



en la que E^{1A} representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 7 átomos, y los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, sometiendo un compuesto mencionado anteriormente representado por la fórmula (II) y un compuesto representado por la fórmula (III-3)

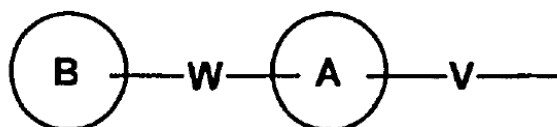


en la que X representa un grupo saliente, tal como halógeno, mesiloxi, tosiloxi, etc., y los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, a una N-alkilación, opcionalmente seguido de someter a una reacción de desprotección de los grupos protectores de R^Q, seguido de una reacción de desprotección de un grupo protector de un grupo carboxi, hidroxilo, amino, mercapto o tetrazolilo, si es necesario.

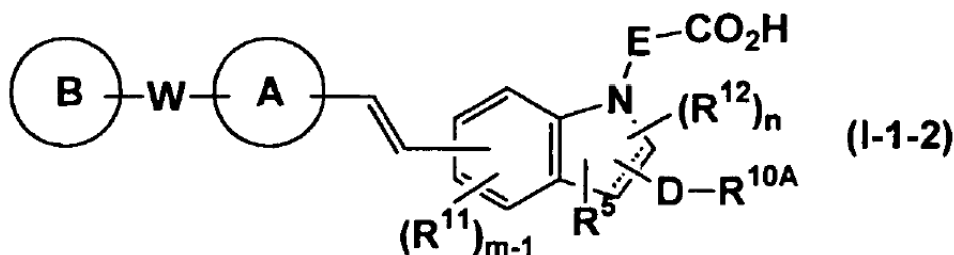
La N-alkilación se realiza, por ejemplo, mediante una reacción a una temperatura de -78 °C a la temperatura de reflujo en un disolvente orgánico (tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, ciclohexano, éter dietílico, dioxano, acetona, etil metil cetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetato de etilo, etc.), en presencia o en ausencia de una base (hidruro de sodio, trietilamina, dimetilaminopiridina, piridina, etc.).

La reacción de desprotección de R^Q y la reacción de desprotección de los grupos protectores de carboxi, hidroxilo, amino, mercapto o tetrazolilo son conocidas y pueden realizarse mediante el mismo procedimiento que el descrito anteriormente en la presente.

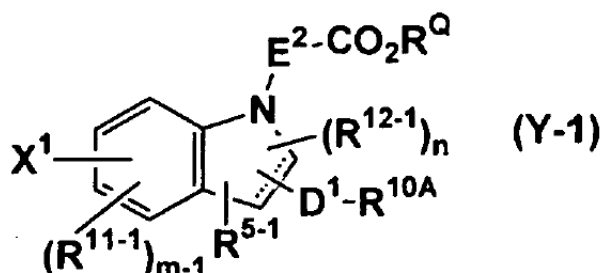
1-2) Entre los compuestos representados por la fórmula (I-1), puede prepararse un compuesto en el que R³ representa



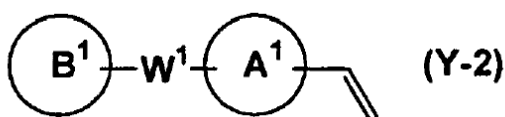
en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en el presente, y V es etenileno, es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-1-2)



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en el presente, sometiendo un compuesto representado por la fórmula (Y-1)



- 5 en la que X^1 representa halógeno (cloro, bromo o flúor) o trifluorometansulfoniloxi, E^2 tiene el mismo significado que E, y cuando existe un grupo carboxi, hidroxilo, amino o mercapto en el grupo, está protegido si la protección es necesaria, y los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, y un compuesto representado por la fórmula (Y-2)

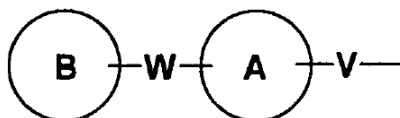


- 10 en la que el anillo A^1 , W^1 y el anillo B^1 tienen el mismo significado que el anillo A, W y el anillo B, respectivamente, y cuando existe un grupo carboxi, hidroxilo, amino o mercapto en el grupo, está protegido si la protección es necesario, a una reacción de Heck, opcionalmente seguido de someter a una reacción de desprotección de los grupos protectores de R^Q , seguido de una reacción de desprotección de un grupo protector de un grupo carboxi, hidroxilo, amino, mercapto o tetrazolilo si es necesario.

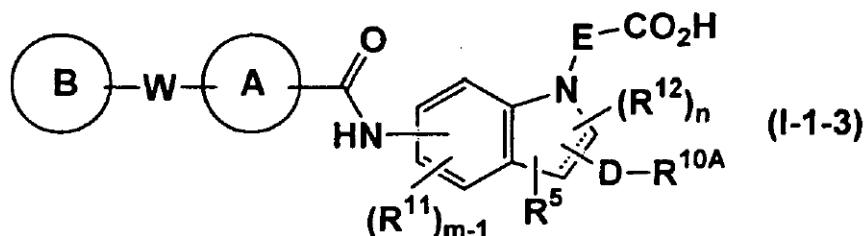
- 15 La reacción de Heck puede realizarse según procedimientos conocidos, por ejemplo, una reacción a una temperatura de 0 °C a 180 °C en un disolvente orgánico (dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetonitrilo, tolueno, xileneno, dioxano, etc.), en presencia de un catalizador de paladio (acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II), etc.), en presencia de un reactivo de fosfina (trifenilfosfina, tri-n-butilfosfina, tri-t-butilfosfina, tris(2,4,6-trimetilfenil)fosfina, tris(4-metilfenil)fosfina, etc.), en presencia de una base (carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, diisopropiletilamina, trietilamina, N,N-diciclohexilmetamina, etc.) si es necesario, en presencia o en ausencia de un aditivo (cloruro de tetra-n-butilamonio, bromuro de tetra-n-butilamonio, bisulfato de tetra-n-butilamonio, etc.). Esta reacción se realiza de modo deseable bajo una atmósfera de un gas inerte (argón, nitrógeno, etc.) y en condiciones anhidras. Esta reacción puede realizarse mediante un procedimiento descrito en Chem. Rev., 100, 3009 (2000), Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis (Wiley Interscience), etc. como
25 referencia.

La reacción de desprotección de R^Q y la reacción de desprotección de los grupos protectores del grupo carboxi, hidroxilo, amino, mercapto o tetrazolilo son conocidas, y pueden realizarse mediante el mismo procedimiento que el descrito anteriormente en la presente.

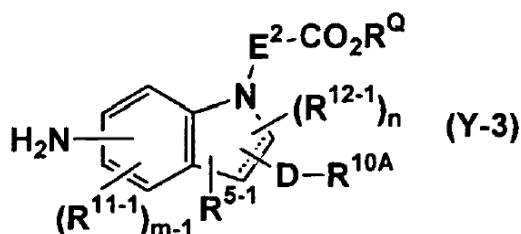
- 5 1-3) Entre los compuestos representados por la fórmula (I-1), puede prepararse un compuesto en el que R^3 representa un grupo representado por



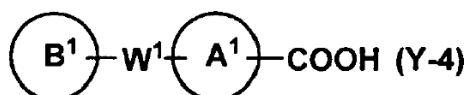
en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, y V es -C(O)-NH- (en el que un enlace hacia la izquierda se une al anillo A), es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-1-3)



- 10 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, sometiendo un compuesto representado por la fórmula (Y-3)



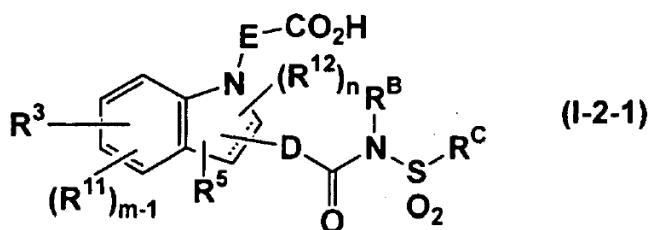
en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, y un compuesto representado por la fórmula (Y-4)



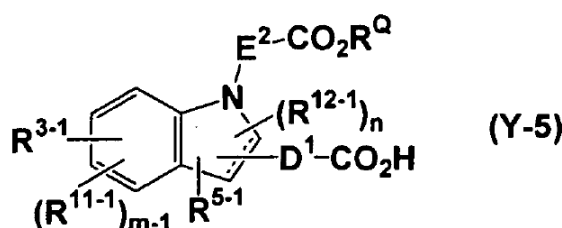
- 15 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, a una amidación, opcionalmente seguido de someter a una reacción de desprotección de los grupos protectores de R^Q , seguido de una reacción de desprotección de un grupo protector de carboxi, hidroxilo, amino, mercapto o tetrazolilo si es necesario.

La amidación, la reacción de desprotección de R^Q y la reacción de desprotección de los grupos protectores del grupo carboxi, hidroxilo, amino, mercapto o tetrazolilo son conocidas y pueden realizarse mediante el mismo procedimiento que el descrito anteriormente en la presente.

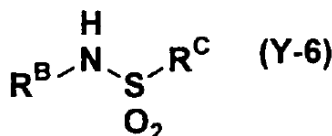
- 20 2-1) Entre los compuestos representados por la fórmula (I), puede prepararse un compuesto en el que R^{51} es -E-CO₂H, uno de R^5 y R^{53} es -D-C(O)-NR^BSO₂R^C, el otro de R^{52} y R^{53} es R^5 , es decir el compuesto representado por la fórmula (I-2-1)



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, sometiendo un compuesto representado por la fórmula (Y-5)

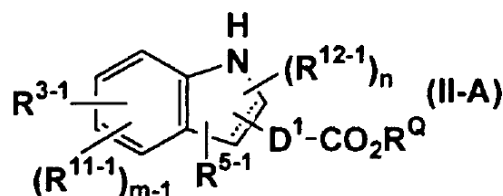


5 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, y un compuesto representado por la fórmula (Y-6)



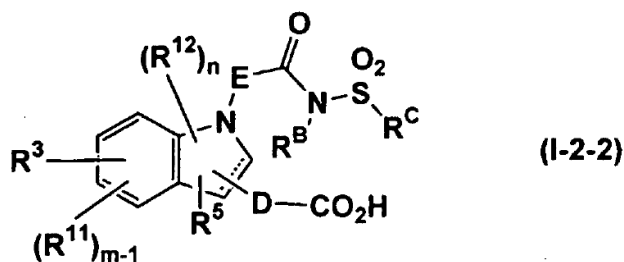
en la que R^B y R^C tienen el mismo significado que el descrito anteriormente en la presente, respectivamente, a una amidación, seguida de una reacción de desprotección de los grupos del grupo carboxi, hidroxilo, amino, mercapto o tetrazolilo. La amidación y la reacción de desprotección de un grupo protector de carboxi, hidroxilo, amino o mercapto son conocidas y pueden realizarse mediante el mismo procedimiento que el descrito anteriormente en la presente.

10 Un compuesto mencionado anteriormente representado por la fórmula (Y-5) puede prepararse sometiendo un compuesto en el que R^{10A-1} es carboxi que está protegido por un grupo protector entre los compuestos representados por la fórmula (II), es decir, el compuesto representado por la fórmula (II-A)

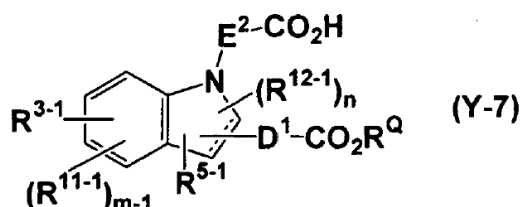


15 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, y un compuesto representado por las fórmulas (III-1), (III-2) o (III-3) a la reacción, seguido de una desprotección selectiva de R^{10A-1}.

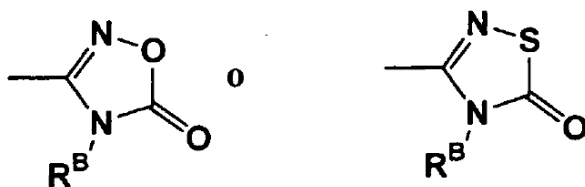
2-2) Entre los compuestos representados por la fórmula (I), también puede prepararse un compuesto en el que R⁵¹ es -E-C(O)-NR^B-SO₂R^C, uno de R⁵² y R⁵³ es -D-CO₂H, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (I-2-2)



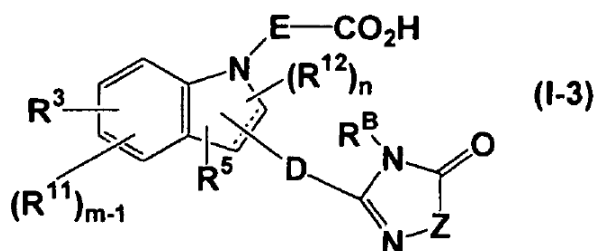
en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, sometiendo un compuesto representado por la fórmula (Y-7)



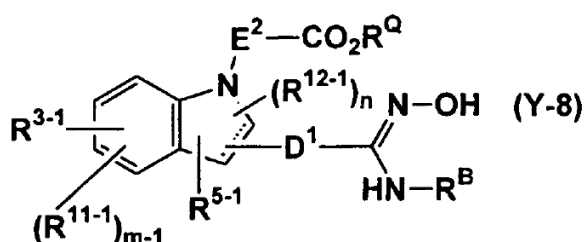
- 5 en la que R^Q representa un grupo protector de carboxilo, y otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, y un compuesto representado por la fórmula (Y-6), a una amidación, seguida de una reacción de desprotección de un grupo protector de un grupo carboxi, hidroxil, amino, mercapto o tetrazolilo. La amidación, la reacción de desprotección de R, y la reacción de desprotección de un grupo protector de carboxi, hidroxil, amino, mercapto o tetrazolilo son conocidas y pueden realizarse mediante el mismo procedimiento que el descrito anteriormente en la presente.
- 10 Un compuesto mencionado anteriormente representado por la fórmula (Y-7) puede prepararse sometiendo un compuesto mencionado anteriormente representado por la fórmula (II-A) y un compuesto representado por las fórmulas (III-1), (III-2) o (III-3) a la reacción, seguido por una reacción de desprotección selectiva de un grupo protector de R.
- 15 3) Entre los compuestos representados por la fórmula (I), puede prepararse un compuesto en el que R^{51} es $-E-CO_2H$, uno de R^{52} y R^{53} es



en la que R^B tiene el mismo significado que el descrito anteriormente en la presente, el otro de R^{52} y R^{53} es R^5 , es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-3)



en la que Z representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, sometiendo el compuesto representado por la fórmula (Y-8)

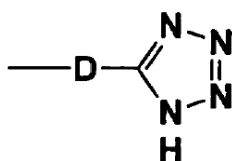


5 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, a una reacción con carbonildiimidazol (CDI) o tiocarbonildiimidazol (TCDI), después sometiendo a una reacción de desprotección de R^Q, seguido de una reacción de desprotección de un grupo protector de un grupo carboxi, hidroxí, amino o mercapto, si es necesario.

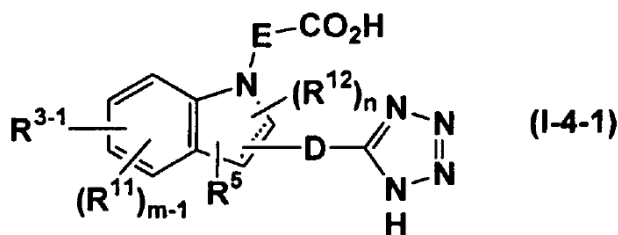
10 La reacción del compuesto representado por la fórmula (Y-8) con CDI o TCDI puede realizarse mediante un procedimiento según un procedimiento conocido. Por ejemplo, puede realizarse en presencia de CDI o TCDI en un disolvente orgánico (acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, etc.) a una temperatura de -20 °C a la temperatura de reflujo.

La reacción de desprotección de R^Q, y la reacción de desprotección de los grupos protectores de un grupo carboxi, hidroxí, amino o mercapto son conocidas y pueden realizarse mediante el mismo procedimiento que el descrito anteriormente en la presente.

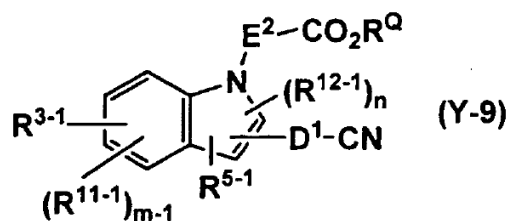
15 4-1) Entre los compuestos representados por la fórmula (I), puede prepararse un compuesto en el que R⁵¹ es -E-CO₂H, uno de R⁵² y R⁵³ es



en la que D¹ tiene el mismo significado que el descrito anteriormente en la presente, el otro de R⁵² y R⁵³ es R⁵, es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-4-1)

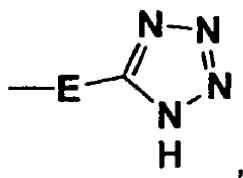


20 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, sometiendo un compuesto representado por la fórmula (Y-9)

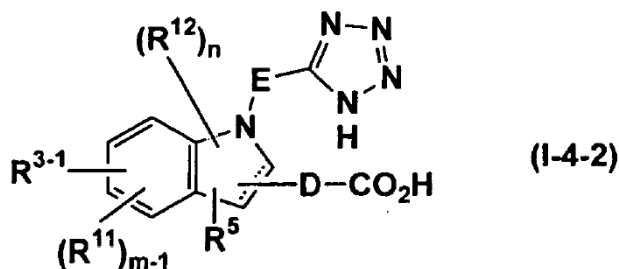


en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, a una reacción de cierre del anillo con un reactivo de azida, opcionalmente seguido de someter a una reacción de desprotección de los grupos protectores de R^Q , seguido de una reacción de desprotección de un grupo protector de un grupo carboxi, hidroxí, amino o mercapto, si es necesario.

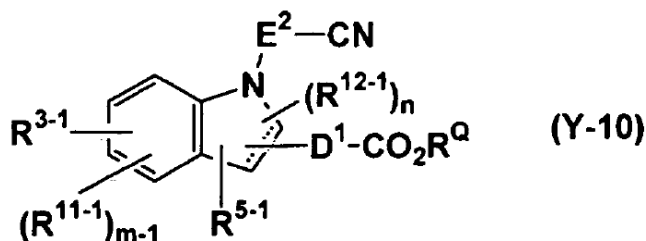
- 5 4-2) Entre los compuestos representados por la fórmula (I), también puede prepararse un compuesto en el que R^{51} es



uno de R^{52} y R^{53} es $-D-CO_2H$, el otro de R^{52} y R^{53} es R^5 , es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-4-2)



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, sometiendo un compuesto representado por la fórmula (Y-10)



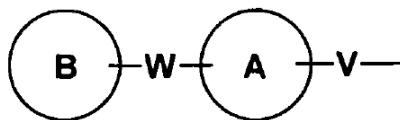
- 10 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, a una reacción de cierre del anillo con un reactivo de azida, seguido de una reacción de desprotección de un grupo protector de un grupo carboxi, hidroxí, amino o mercapto, si es necesario.

15 La reacción de cierre del anillo de un compuesto representado por la fórmula (Y-9) o (Y-10) con un reactivo de azida puede realizarse según un procedimiento conocido, por ejemplo, mediante una reacción a una temperatura de $0^\circ C$ a $180^\circ C$ en un disolvente orgánico (dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, xileno, dimetoxietano, dioxano, o-diclorobenceno, etc.), en presencia de un reactivo de azida (azida de hidrógeno, azida de sodio, azida de potasio, azida de calcio, trimetilsilazida, azida de trimetilestaño, azida de amonio, azida de tri-n-butilestaño, azida de dimetilamonio, azida de aluminio, amino[bis(dimetilamino)]metilazida, etc.), en presencia o en ausencia de aditivos (cloruro de amonio, cloruro de litio, óxido de dibutilestaño, trietilamina, fluoruro de tetrabutilamonio, cloruro de aluminio, trimetilaluminio, óxido de dimetilestaño, cloruro de tri-n-butilestaño).

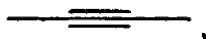
20

La reacción de desprotección de R^Q , y la reacción de desprotección de los grupos protectores de un grupo carboxi, hidroxilo, amino o mercapto son conocidas y pueden realizarse mediante el mismo procedimiento que el descrito anteriormente en la presente.

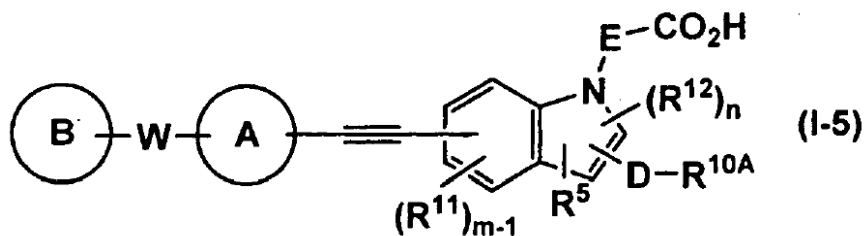
5) Entre los compuestos representados por la fórmula (I), puede prepararse un compuesto en el que R^{3-1} es



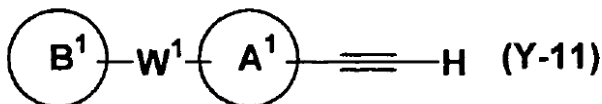
5 V es



es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-5)

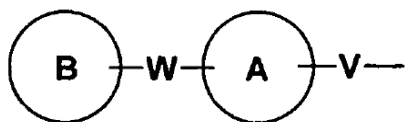


en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, puede prepararse, por ejemplo, sometiendo un compuesto representado por la fórmula (Y-1) y un compuesto representado por la fórmula (Y-11)

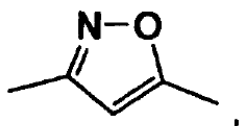


10 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, a una reacción de Heck, seguido de una reacción de desprotección. La reacción de Heck y la reacción de desprotección pueden realizarse mediante el mismo procedimiento que el descrito anteriormente en la presente.

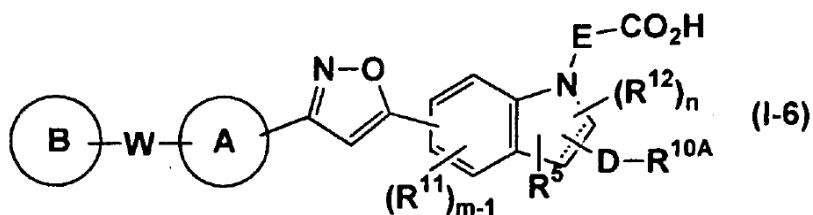
6) Entre los compuestos representados por la fórmula (I-1), puede prepararse un compuesto en el que R^{3-1} es



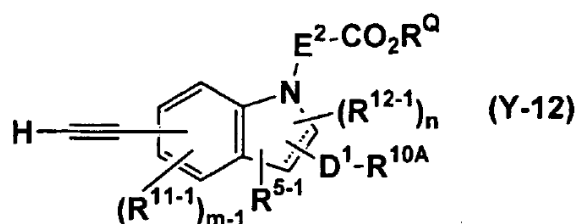
V es



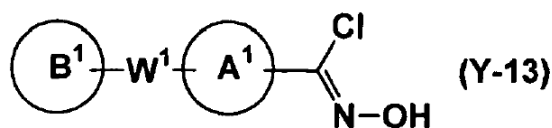
15 es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-6)



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, sometiendo un compuesto representado por la fórmula (Y-12)



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, y un compuesto representado por la fórmula (Y-13)



5 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, a una reacción, seguido de una reacción de desprotección.

La reacción de un compuesto representado por la fórmula (Y-12) y un compuesto representado por la fórmula (Y-13) es conocida, y puede realizarse en un disolvente orgánico (acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, N,N-dimetilformamida, etc.), en presencia de una base (trietilamina, diisopropilamina, etc.), a una temperatura con enfriamiento en hielo a la temperatura de reflujo.

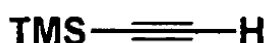
10

Cada compuesto utilizado como material de partida o como reactivo se conoce *per se*, o puede prepararse mediante un procedimiento descrito en los siguientes esquemas de reacción.

Un compuesto representativo entre los compuestos representado por la fórmula (II), por ejemplo, los compuestos representados por las fórmulas (II-1) a (II-13) puede prepararse, por ejemplo, mediante los procedimientos descritos en los esquemas de reacción 1 a 5. Los compuestos representados por las fórmulas (Y-1) y (Y-3) pueden prepararse, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en el esquema de reacción 6, un compuesto representado por la fórmula (Y-8) puede prepararse, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en el esquema de reacción 7, y los compuestos representados por las fórmula (Y-9) y (Y-10) pueden prepararse, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en el esquema de reacción 8.

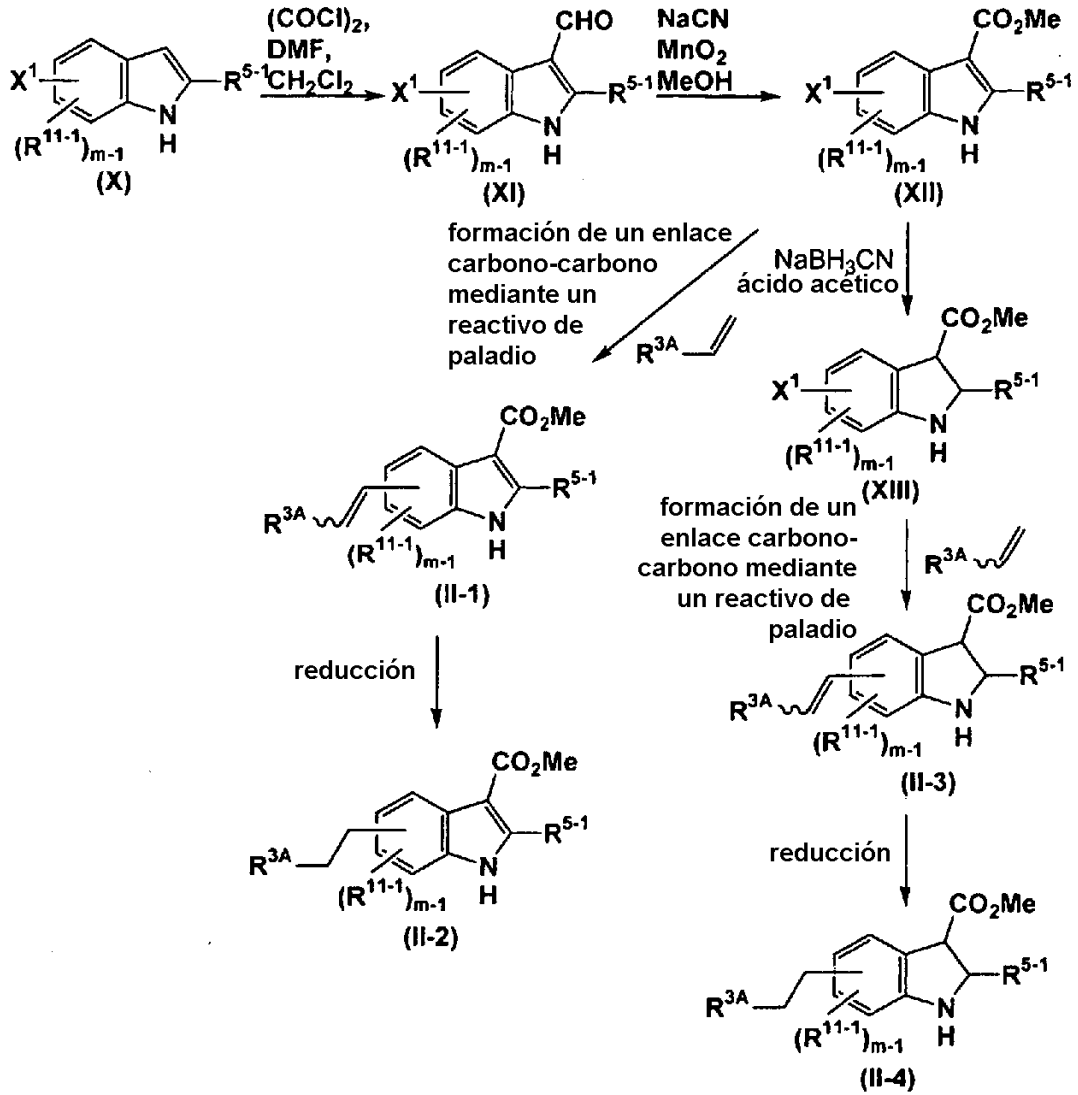
15

20 Un compuesto representado por la fórmula (Y-12) es conocido y puede prepararse, por ejemplo, sometiendo un compuesto representado por la fórmula (Y-1) y un compuesto representado por la fórmula

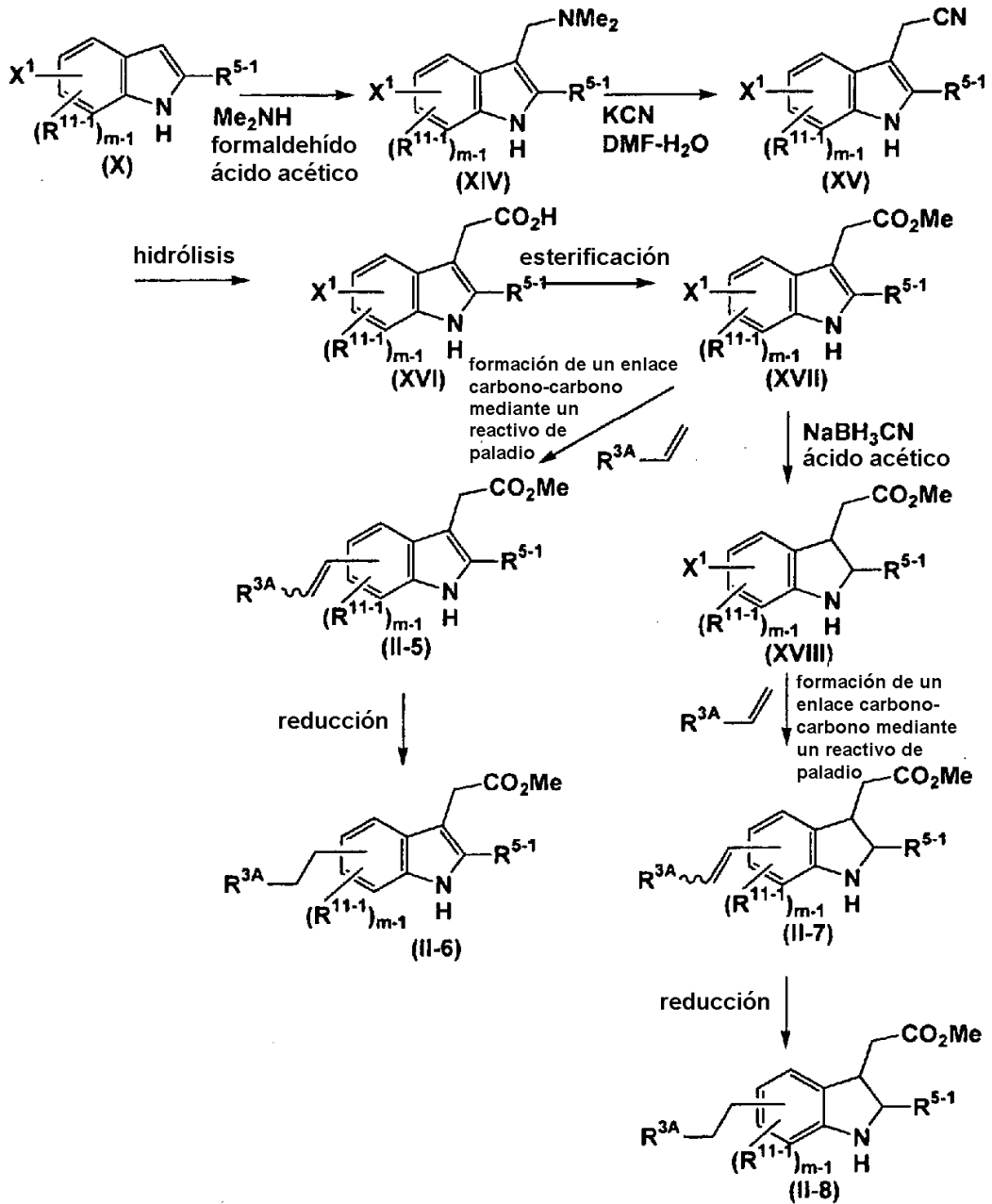


en la que TMS representa un grupo trimetilsililo, a una reacción de Heck, seguido de una reacción de desprotección de TMS, por ejemplo, la reacción de desprotección mencionada anteriormente bajo condiciones alcalinas.

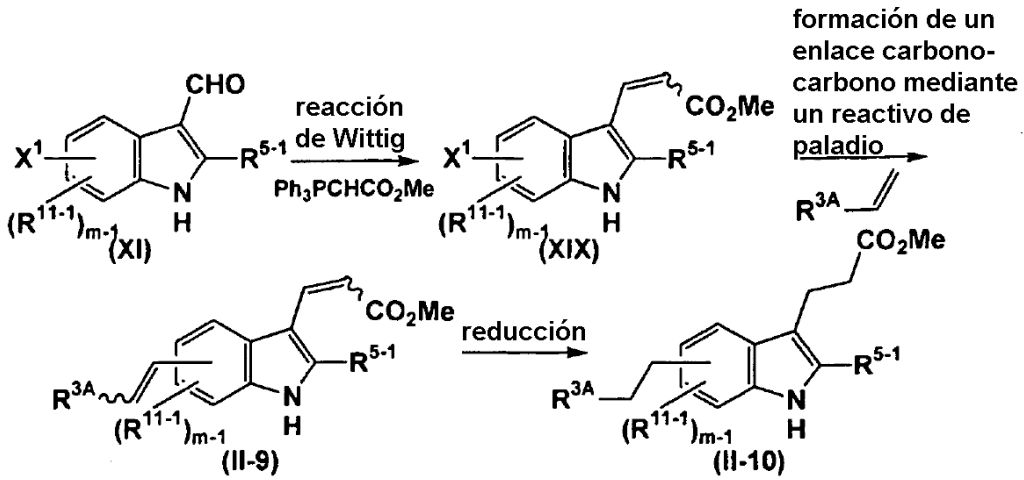
Esquema de reacción 1



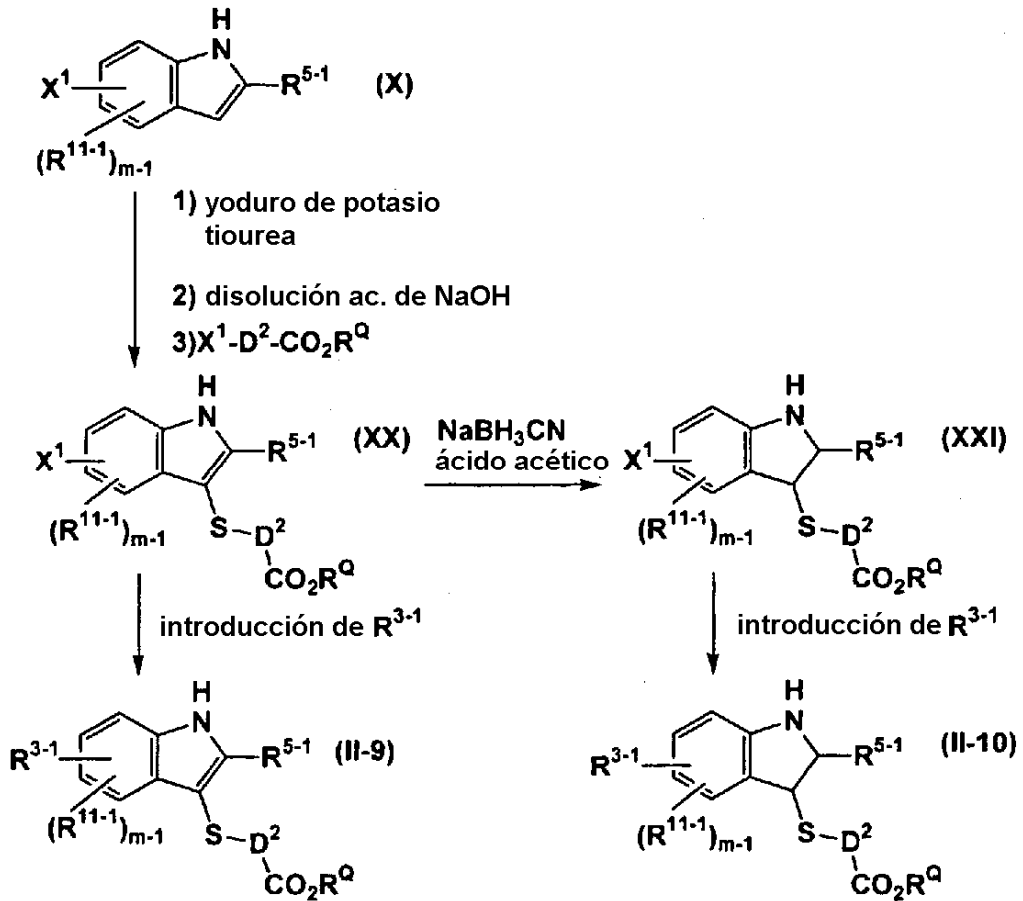
Esquema de reacción 2



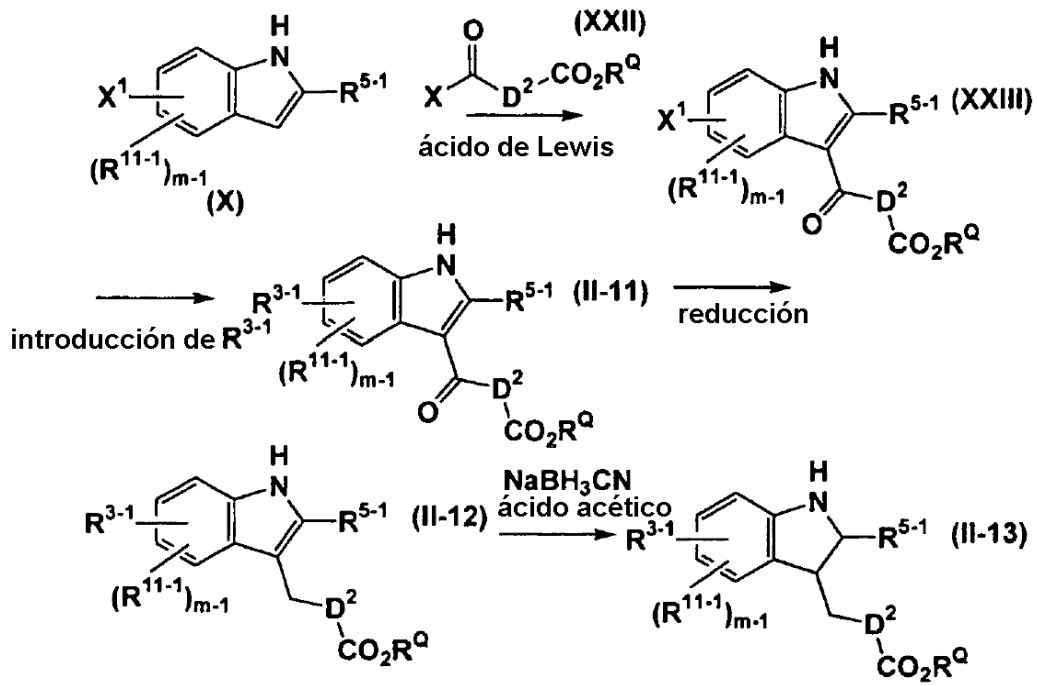
Esquema de reacción 3



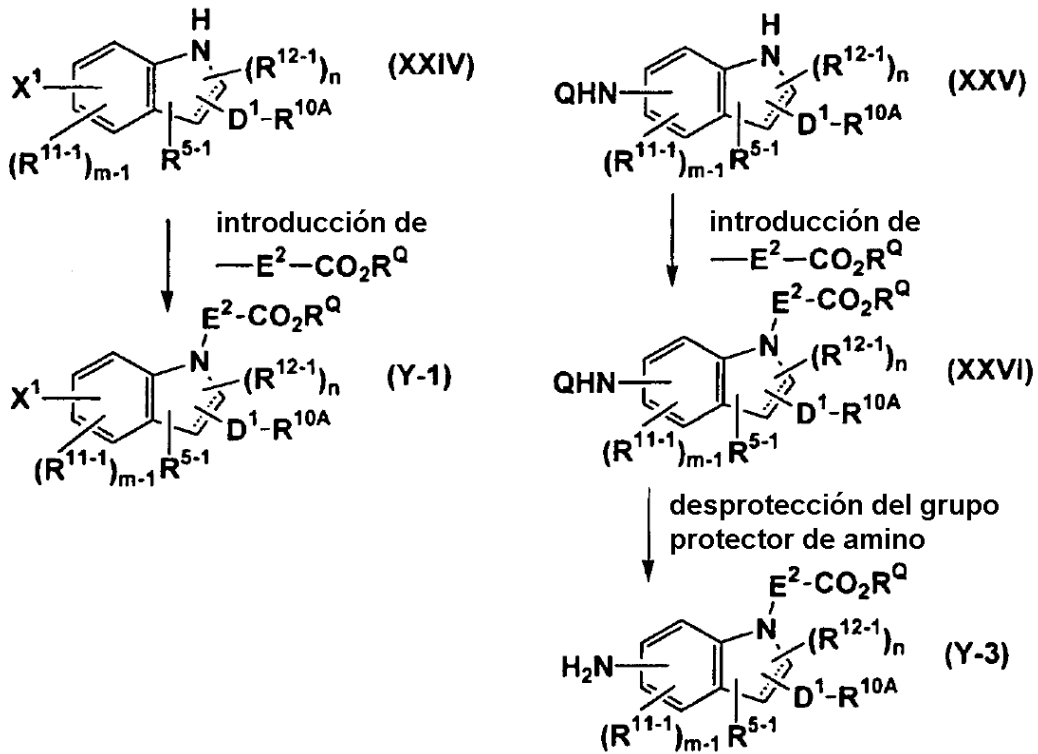
Esquema de reacción 4



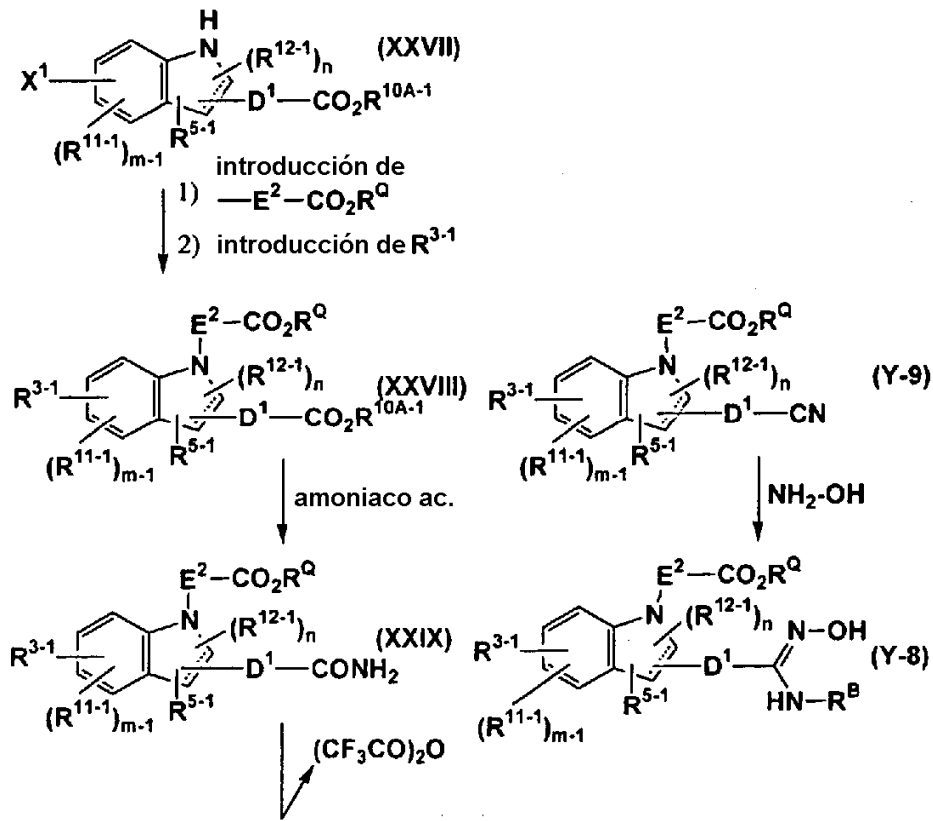
Esquema de reacción 5



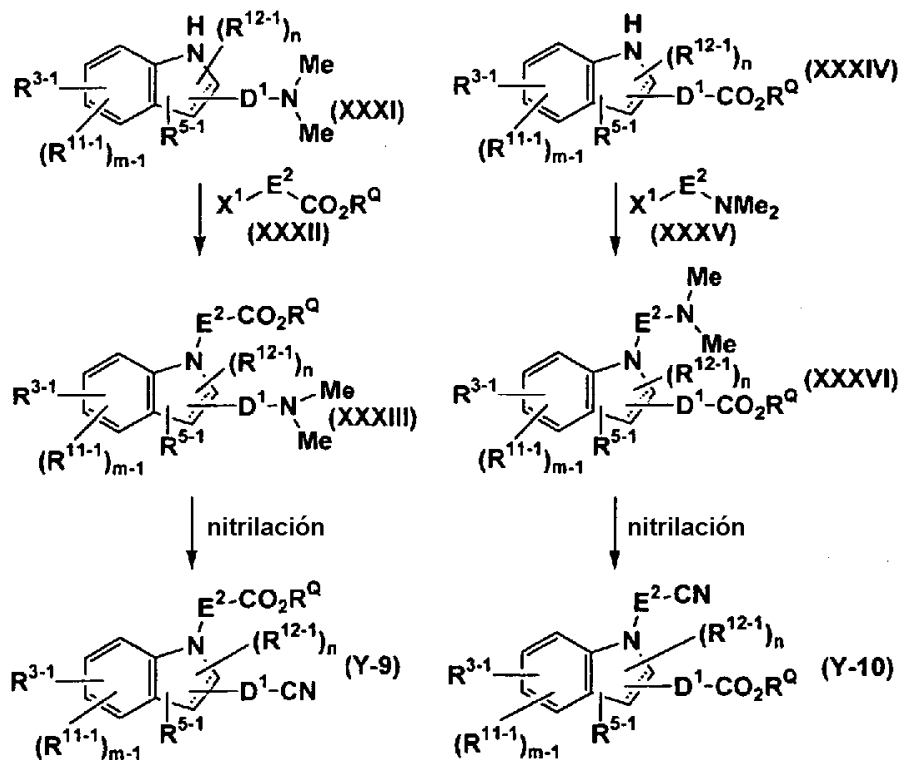
Esquema de reacción 6



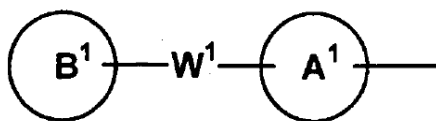
Esquema de reacción 7



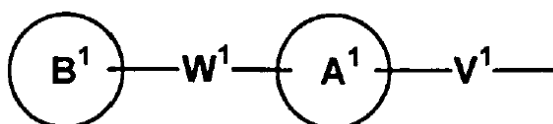
Esquema de reacción 8



En cada esquema de reacción, R^{3A} es un grupo representado por



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente, cuando una parte que corresponde a R³ es un grupo representado por



5 en la que V¹ representa etileno o etenileno, y los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente; un grupo representado por -S-D²- es un espaciador representado por D en el que un átomo de azufre incluido en el espaciador se une al anillo de indol o indolina; un grupo representado por -C(O)-D²- es un espaciador representado por D en el que un grupo carbonilo incluido en el espaciador se une a un anillo de indol o indolina; Q representa un grupo protector de amino; DMF es N,N-dimetilformamida; Me representa metilo; q representa 0 o 1; y los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente en la presente.

10 Los compuestos representados por las fórmulas (III-1), (III-2), (III-3), (Y-2), (Y-4), (Y-6), (X), (XXII), (XXIV), (XXV), (XXXI), (XXXII), (XXXIV) y (XXXV), que se emplean como materiales de partida o como reactivos, son conocidos *per se*, o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, descritos en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999), o un procedimiento que mejora de modo arbitrario los procedimientos descritos en los esquemas de reacción mencionados anteriormente, etc. utilizando compuestos conocidos.

15 El compuesto representado por la fórmula (XXVII) puede prepararse, por ejemplo, mediante un procedimiento igual a cualquiera de los mostrados en los mencionados anteriormente 1-1-a), 1-1-b) o 1-1-c).


20 Entre los compuestos representados por la fórmula (I), los compuestos distintos a los descritos anteriormente pueden prepararse combinando los procedimientos descritos en los ejemplos de la presente memoria descriptiva y/o procedimientos conocidos, por ejemplo, descritos en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).


25 En cada reacción de la presente memoria descriptiva, las reacciones con calentamiento, tal como será obvio para los expertos en la técnica, pueden realizarse en un baño de agua, en un baño de aceite, en un baño de arena o pueden realizarse utilizando un horno microondas.



En cada reacción de la presente memoria descriptiva, si es necesario, también pueden utilizarse reactivos sobre un soporte de polímeros de alto peso molecular (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno, polietilenglicol, etc.).

30 En cada reacción de la presente memoria descriptiva, los productos de reacción pueden purificarse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, destilación a presión atmosférica o reducida, cromatografía líquida de alta resolución, cromatografía en capa fina o cromatografía de intercambio iónico utilizando gel de sílice o silicato de magnesio, lavado, recristalización, etc. Puede realizarse una purificación después de cada reacción o después de una serie de reacciones.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, tal como entenderán fácilmente los

35 expertos en la técnica, el símbolo  indica que el sustituyente unido a él está detrás del plano (es decir,

configuración α), el símbolo  indica que el sustituyente unido a él está delante del plano (es decir,

configuración β), y los símbolos  indican que el sustituyente unido a ellos está en una configuración α , en una configuración β o en una mezcla de ambas en una proporción arbitraria, y el símbolo  indica que el sustituyente unido a él es una mezcla de configuración α o configuración β en una proporción arbitraria.

5 A menos que se indique lo contrario, se incluyen todos los isómeros en la presente invención. Por ejemplo, un grupo alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, alqueno y alqueno, etc., incluye un grupo lineal o un grupo ramificado. Además, también se incluyen en la presente invención los isómeros sobre dobles enlaces, anillos, anillos condensados (isómero E, Z, cis o trans), isómeros debidos a uno o más átomos de carbono asimétricos, (forma R, S, configuración α , β , enantiómero, diastereómero), isómeros ópticamente activos que tienen actividad óptica (isómero, D, L, d, l), compuestos polares generados mediante separación cromatográfica (compuestos más polares, compuestos menos polares), compuestos de equilibrio, rotámeros, sus mezclas en proporciones opcionales y las mezclas racémicas.

Además, puede incluirse otro enantiómero de menos del 50% en el compuesto que tiene actividad óptica en la presente invención, así como el que tiene 100% de pureza.

Sales, solvatos y formas de N-óxido

15 Las sales de los compuestos representados por la fórmula (I-a-1-a) incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables. Son preferibles las sales farmacéuticamente aceptables poco tóxicas, y las hidrosolubles. Las sales preferibles incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos (potasio, sodio, litio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (calcio, magnesio, etc.), sales de amonio (sal de tetrametilamonio, sal de tetrabutilamonio, etc.), sales de aminas orgánicas (trietilamina, metilamina, etilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina, arginina, ornitina, N-metil-D-glucamina, etc.), sales de adición de ácidos (sales de ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, fosfato, nitrato, etc.; sales de ácidos orgánicos, tales como formiato, acetato, propionato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, malato, maleato, benzoato, citrato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, toluensulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato, aspartato, glutamato, etc.).

20 La sal del compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a) incluye una forma de N-óxido. Una forma de N-óxido del compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a) representa un compuesto en el que el átomo de nitrógeno del compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a) está oxidado. Además, la forma de N-óxido de la presente invención puede ser una sal de un metal alcalino(térreo), una sal de amonio, sales de amina orgánicas, y sales de adición de ácidos según se describió anteriormente.

30 La sal del compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a) también incluye una sal de amonio cuaternario. La sal de amonio cuaternario significa el compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a), en el que el átomo de nitrógeno está cuaternizado con un grupo apropiado, por ejemplo, alquilo que puede tener uno o más sustituyentes, tal como alquilo C1-8 que puede estar sustituido con fenilo (es decir, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, bencilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, fenilpentilo, fenilhexilo, fenilheptilo, feniloctilo, y sus isómeros), etc.

Los solvatos apropiados del compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a) incluyen, por ejemplo, los solvatos de agua o disolventes alcohólicos (etanol, etc.). Los solvatos son preferiblemente no tóxicos, e hidrosolubles. En la presente invención, los solvatos incluyen solvatos de sales de metales alcalino(térreos), sales de amonio (cuaternario), sales de aminas orgánicas, sales de adición de ácidos o N-óxidos según se describió anteriormente.

40 El compuesto de la presente invención puede convertirse en una sal, un N-óxido, un solvato según se describió anteriormente mediante procedimientos conocidos.

Toxicidad

45 La toxicidad del compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a), de cualquiera de sus sales o sus solvatos (abreviado en lo sucesivo "el compuesto de la presente invención, etc.") es muy baja y, por tanto, se considera que es suficientemente seguro cuando se emplea como fármaco.

Aplicación para preparaciones farmacéuticas

El compuesto de la presente invención, etc., antagoniza al receptor de leucotrienos y, por tanto, es útil como inhibidor de la contracción de las vías respiratorias, inhibidor de la infiltración de células inflamatorias (por ejemplo, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, basófilos, etc.), inhibidor de la secreción de moco, o inhibidor del aumento en la hiperreactividad de las vías respiratorias. Además, el compuesto de la presente invención, etc., es útil para la prevención y/o el tratamiento de aquellas enfermedades en las que está implicado el receptor de leucotrienos, por ejemplo, enfermedades respiratorias (por ejemplo, asma (asma bronquial, etc.), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), enfisema pulmonar, bronquitis crónica, neumonía que incluye pneumonitis intersticial, etc.), síndrome respiratorio agudo grave (SARS), síndrome de insuficiencia respiratoria agudo (ARDS), rinitis alérgica, sinusitis que incluye sinusitis aguda, sinusitis crónica, fibrosis pulmonar, etc.), y como expectorante o agente antitusivo. Además, el compuesto de la presente invención, etc., es útil como agente para mejorar las funciones respiratorias. La función respiratoria se define, por ejemplo, como la función de introducir y sacar el aire (es decir, una función de capacidad pulmonar), una función de transportar el oxígeno desde los pulmones hacia la sangre y transportar el dióxido de carbono de la sangre hacia el exterior del cuerpo (es decir, una función de intercambio de oxígeno), y una función de resistencia respiratoria.

En la presente invención, los órganos respiratorios significan las partes del cuerpo relacionadas con la respiración, por ejemplo, vías respiratorias, cavidad oral, cavidad nasal, senos nasales, tráquea, bronquios, bronquiolos, pulmones, etc.

Además, el compuesto de la presente invención, etc., es útil para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares que son conocidas como enfermedades mediadas por el receptor de leucotrienos, por ejemplo, angina de pecho, infarto cardíaco, síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca, arritmia, cardiomiopatía (cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, etc.), pericarditis, valvulitis, miocarditis, taponamiento cardíaco, síndrome de bajo gasto cardíaco, estenosis mitral, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, infarto cerebral, edema cerebral, aneurisma, cefalea (migraña, neuralgia migrañosa o cefalea tensional, etc.), trastornos ginecológicos (endometriosis, dismenorrea, etc.), enfermedad de Meniere, etc.

En la presente invención, los no respondedores se definen como los pacientes en los que los antagonistas del receptor de leucotrienos existentes no producen efecto o producen un efecto insuficiente. Puesto que el agente para el tratamiento de la presente invención es más útil para enfermedades respiratorias que los antagonistas del receptor de leucotrienos existentes, es preferible administrarlo a los no respondedores y a los pacientes con trastornos graves en las funciones respiratorias (por ejemplo, pacientes con asma bronquial grave).

El compuesto de la presente invención, etc., puede administrarse en combinación con otros agentes con el objetivo de (1) suplementar y/o reforzar el efecto de prevención y/o de tratamiento del compuesto de la presente invención, etc., (2) mejorar la cinética, y la absorción y la reducción de la dosis del compuesto de la presente invención, etc., y/o (3) reducir los efectos secundarios del compuesto de la presente invención, etc.

Pueden administrarse agentes concomitantes del compuesto de la presente invención, etc., con otros agentes, en forma de un agente en el que ambos componentes estén comprendidos en una única preparación, o en forma de preparaciones por separado. Cuando la administración se realiza utilizando preparaciones distintas, se incluye una administración simultánea y administraciones separadas en el tiempo. En el caso de administraciones separadas en el tiempo, el compuesto de la presente invención, etc., puede administrarse en primer lugar y después puede administrarse el otro fármaco, y viceversa. Cada uno de los procedimientos para la administración puede ser igual o diferente.

Los otros agentes, según se describió anteriormente, pueden ser compuestos de bajo peso molecular, proteínas de alto peso molecular, polipéptidos, polinucleótidos (ADN, ARN, genes), antisentido, señuelos, anticuerpos, vacunas, etc. La dosis de los otros agentes puede determinarse tomando la dosis utilizada de modo clínico como referencia de modo apropiado. La proporción del compuesto de la presente invención, etc., y los otros agentes puede ser determinada según la edad y el peso del paciente, la vía de administración, el momento de la administración, la enfermedad diana, el síntoma o la combinación, etc. Por ejemplo, puede utilizarse de aproximadamente 0,01 a 100 de los otros agentes en una proporción en peso frente al compuesto de la presente invención, etc. Uno o más de los otros agentes puede seleccionarse del mismo grupo o de los grupos diferentes descritos a continuación, y puede administrarse por sí solo o en combinaciones en proporciones opcionales. Los otros agentes que suplementan y/o refuerzan el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención, etc., incluyen no sólo los que se han descubierto hasta la fecha, sino también los que se descubrirán desde el momento presente, basándose en el anterior mecanismo.

Las enfermedades en las que los agentes concomitantes muestran su efecto de prevención y/o de tratamiento no tienen una limitación particular, y se incluyen las enfermedades en las que el efecto de prevención y/o de tratamiento del compuesto de la presente invención, etc., es suplementado y/o reforzado.

5 Los otros agentes para suplementar y/o reforzar el efecto de prevención y/o de tratamiento del compuesto de la presente invención, etc., frente al asma incluyen, por ejemplo, antagonistas del receptor de leucotrienos, agentes antihistamínicos, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la elastasa, agentes anticolinérgicos, agentes antialérgicos (por ejemplo, inhibidores de la liberación de mediadores químicos, antagonistas de la histamina, inhibidores de la tromboxano sintasa, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de la citoquina Th2),
 10 agentes esteroideos, agentes broncodilatadores (por ejemplo, derivados de xantina, agentes simpatomiméticos, agentes parasimpáticos), agentes de terapia de vacunas, formulaciones de oro, medicinas chinas, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la 5-lipooxigenasa, antagonistas de la proteína activada por 5-lipooxigenasa, inhibidores de la síntesis de leucotrienos, agentes de prostaglandina, agonistas del receptor de cannabinoides-2, agentes antitusivos, agentes expectorantes, o extractos de piel de conejo inflamatoria inoculada con virus de vaccinia, etc.

15 Los antagonistas del receptor de leucotrienos incluyen, por ejemplo, hidrato de pranlukast, montelukast sodio, zafirlukast, MK-571, LY-203647, WY-46016, WY-48422, WY-49353, WY-49451, RG-12553, MDL-43291, CGP-44044A, RG-14524, LY-287192, LY-290324, L-695499, RPR-105735B, WAY-125007, OT-4003, LM-1376, LY-290154, SR-2566, L-740515, LM-1453, CP-195494, LM-1484, CR-3465, ablukast, pobilukast, sulukast, L-648051, RG-12525, RG-7152, SK&F-106203, SR-2640, WY-50295, iralukast sodio, verlukast, MCC-847, BAY-x-7195,
 20 ritolukast, cinalukast, CGP-4826, FK-011, YM-158, MEN-91507, KCA-757, RS-601, RS-635, S-36496, ZD-3523, DS-4574, pirodomast, AS-35, YM-57158, MCI826, NZ-107, 4414-CERM, YM-16638, Wy-48252, Wy-44329, Wy-48090, VUF-4679, tomelukast, SM-11044, SC-39070, OT-3473, N-2401, LY-243364, L-649923, doqualast, DP-1934, YM-17551, Wy-47120, VUF-K-8707, SK&F-88046, SK&F-101132, SK&F-102922, LY-137617, LY-163443, LY-302905, L-647438, L-708738, KY-234, FPL-55712, CP-288886, S-36527, CGP-35949, CS-615, MDL-1 9301 D, SCH-40120,
 25 o ZD-3705, etc.

Los antagonistas del receptor de leucotrienos son preferiblemente hidrato de pranlukast, montelukast sodio, zafirlukast o MK-571, y más preferiblemente hidrato de pranlukast, montelukast sodio o zafirlukast.

30 Los agentes antihistamínicos incluyen, por ejemplo, difenhidramina, hidrocloreto de difenilpiralina, clorotefilinato de difenilpiralina, fumarato de clemastina, dimenhidrinato, maleato de di-clorfeniramina, maleato de d-clorfeniramina, hidrocloreto de triprolidina, hidrocloreto de prometazina, tartrato de alimemazina, hidrocloreto de isotipendilo, hidrocloreto de homoclorciclizina, hidroxizina, hidrocloreto de ciproheptadina, hidrocloreto de levocabastina, astemizol, bepotastina, desloratadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, furoato de mometasona, mizolastina, BP-294, andolast, auranofina, acrivastina, etc.

35 Los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 son preferiblemente inhibidores de fosfodiesterasas. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 incluyen, por ejemplo, rolipramo, cilomilast (nombre de marca: Ariflo), Bay19-8004, NIK-616, roflumilast (BY-217), cipamfilina (BRL-61063), atizoramo (CP-80633), SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4396 o IC-485, etc.

40 Los inhibidores de elastasa incluyen, por ejemplo, hidrato de sivelestat sodio (ONO-5046), ONO-6818, MR-889, PBI-1101, EPI-HNE-4, R-665, ZD-0892, ZD-8321, GW-311616, AE-3763, DMP-777, L-659286, L-658758, L-680833, L-683845, etc.

Los agentes anticolinérgicos incluyen, por ejemplo, bromuro de ipatropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, cimetropro, temiverina, bromuro de tiotropio, revatropato (UK-112166), etc.

45 Entre los agentes antialérgicos, los inhibidores de la liberación de mediadores químicos incluyen, por ejemplo, cromoglicato de sodio, tranilast, anlexanox, repirinast, ibudilast, pemilolast de potasio, tazanolast, nedocromilo, cromoglicato, israpafant, etc.

50 Entre los agentes antialérgicos, los antagonistas de histamina incluyen, por ejemplo, fumarato de cetotifeno, hidrocloreto de azelastina, oxatomida, mequitazina, terfenadina, difumarato de emedastina, hidrocloreto de epinastina, ebastina, hidrocloreto de cetirizina, hidrocloreto de olopatadina, loratadina, fexofenadina, etc. Entre los agentes antialérgicos, los inhibidores de la tromboxano sintasa incluyen, por ejemplo, hidrocloreto de ozagrel o imitrodast sodio, etc.

Entre los agentes antialérgicos, los antagonistas del receptor de tromboxano son, por ejemplo, seratrodist, ramatorobano, hidrato de domitrobano calcio, KT-2-962, etc.

Entre los agentes antialérgicos, los inhibidores de la citoquina Th2 incluyen, por ejemplo, tosilito de suplatast, etc. Los agentes esteroideos como medicinas externas incluyen, por ejemplo, propionato de clobetasol, acetato de diflorasona, fluocinonida, furoato de mometasona, dipropionato de betametasona, butirato propionato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, budesonida, valerato de diflucortolona, amcinonida, halcinonida, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, butirato propionato de hidrocortisona, propionato de deprodona, acetato valerato de prednisolona, fluocinolona acetona, dipropionato de beclometasona, triamcinolona acetona, pivalato de flumetasona, dipropionato de alclometasona, butirato de clobetasone, prednisolona, dipropionato de beclometasona, fludroxicortida, etc.

Los agentes esteroideos como medicinas internas e inyecciones incluyen, por ejemplo, acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona de sodio, succinato de hidrocortisona de sodio, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato de prednisolona de sodio, acetato de butilprednisolona, fosfato de prednisolona sodio, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sodio, triamcinolona, acetato de triamcinolona, triamcinolona acetona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato de dexametasona sodio, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona, betametasona, etc. Las medicinas inhalantes incluyen, por ejemplo, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palmitato de dexametasona, furoato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, esleptanato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sodio, etc.

Entre los agentes broncodilatadores, los derivados de xantina incluyen, por ejemplo, aminofilina, teofilina, doxilina, cipanfilina, diprofilina, proxifilina, colina teofilina, etc.

Entre los agentes broncodilatadores, los agentes simpatomiméticos incluyen, por ejemplo, epinefrina, hidrocloruro de efedrina, hidrocloruro de dl-metilefedrina, hidrocloruro de metoxifenamina, sulfato de isoproterenol, hidrocloruro de isoproterenol, sulfato de orciprenalina, hidrocloruro de cloroprenalina, hidrocloruro de trimetoquinol, sulfato de salbutamol, sulfato de terbutalina, sulfato de hexoprenalina, hidrocloruro de tulobuterol, hidrocloruro de procaterol, hidrobromuro de fenoterol, fumarato de formoterol, hidrocloruro de clenbuterol, hidrocloruro de mabuterol, xinafoato de salmeterol, R,R-formoterol, tulobuterol, hidrocloruro de pirbuterol, hidrocloruro de ritodrina, bambuterol, hidrocloruro de dopexamina, tartrato de meluadrina, ARC68397, levosalbutamol, KUR-1246, KUL-7211, AR-C89855, S-1319, etc.

Entre los agentes broncodilatadores, los agentes parasimpatolíticos incluyen, por ejemplo, bromuro de ipratropio, bromuro de flutropio, bromuro de oxitropio, bromuro de cimetropro, temiverina, bromuro de tiotropio, revatropato (UK-112166), etc.

Los agentes de terapia de vacunas incluyen, por ejemplo, paspat, astremesina, broncasma bema, CS-560, etc. Las formulaciones de oro incluyen, por ejemplo, tiomalato de sodio oro, etc.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos básicos incluyen, por ejemplo, hidrocloruro de tiamida, hidrocloruro de tinoridina, epirizol, emorfazona, etc.

Los inhibidores de la 5-lipooxigenasa incluyen, por ejemplo, zileuton (Zyflo), docebenona, piriipost, SCH-40120, WY-50295, E-6700, ML-3000, TMK-688, ZD-2138, mesilato de darbufelona, R-68151, E-6080, DuP-654, SC-45662, CV-6504, NE-11740, CMI-977, NC-2000, E-3040, PD-136095, CMI-392, TZI-41078, Orf-20485, IDB-18024, BF-389, A-78773, TA-270, FLM-5011, CGS-23885, A-79175 o ETH-615, etc.

Los antagonistas de la proteína activadora de 5-lipooxigenasa incluyen, por ejemplo, MK-591 o MK-886, etc. Los inhibidores de la leucotrieno sintasa incluyen, por ejemplo, auranofina, maleato de proglumetacina, L-674636, A-81834, UPA-780, A-93178, MK-886, REV-5901A, SCH-40120, MK-591, Bay-x-1005, Bay-y-1015, DTI-0026, amlexanox o E-6700, etc.

Las prostaglandinas (abreviadas como PG en lo sucesivo) incluyen, por ejemplo, agonistas del receptor de PG, antagonistas del receptor de PG, etc.

Los receptores de PG incluyen, por ejemplo, receptores de PGE (EP₁, EP₂, EP₃, EP₄), receptores de PGD (DP, CRTH₂), receptores de PGF (FP), receptores de PGI (IP), o receptores de TX (TP), etc.

Los agentes antitusivos incluyen, por ejemplo, fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, oximetebanol, hidrobromuro de dextrometorfano, citrato de pentoxiverina, fosfato de dimemorfano, citrato de oxeladina, cloperastina, fosfato de benproperina, hidrocloreto de clofedanol, hidrocloreto de fominobeno, noscapina, hibenazato de tipepidina, hidrocloreto de eprazinona, plantago, etc.

5 Los expectorantes incluyen, por ejemplo, alcohol de hinojo amonio, bicarbonato de sodio, yoduro de potasio, hidrocloreto de bromhexina, extracto de corteza de cerezo, carbocisteína, fudosteína, hidrocloreto de ambroxol, fármaco de liberación extendida de hidrocloreto de ambroxol, hidrocloreto de metilcisteína, acetilcisteína, hidrocloreto de L-etilcisteína, tiloxapol, etc.

10 Los otros agentes que se van a utilizar en combinación con el compuesto de la presente invención, etc., son preferiblemente antagonistas del receptor de leucotrienos, agentes esteroideos o simpatomiméticos.

La formulación que se va a utilizar en la presente invención puede contener un antagonista del receptor de leucotrienos y el otro agente o agentes que suplementan y/o refuerzan el efecto de prevención y/o de tratamiento del compuesto, que están compuestos en una única preparación o en preparaciones separadas. Estas se formulan mediante procedimientos conocidos.

15 Usada como sobreescrito, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, etc., o un agente concomitante de un compuesto de la presente invención, etc., con otros agentes, se administra normalmente por vía sistémica o tópica, oral o parenteral.

20 Las dosificaciones se determinan dependiendo de la edad, el peso corporal, el síntoma, el efecto terapéutico, la vía de administración, la duración del tratamiento y similares. En general, para un adulto, se administra de 1 mg a 1000 mg por dosis por vía oral de una vez a varias veces diarias, o se administran de 0,1 mg a 100 mg por vía parenteral de una a varias veces diarias, o se administra de modo continuo por vena durante 1 a 24 horas diarias.

25 Tal como se describió anteriormente, puesto que los cambios en la dosificación dependen de diversas condiciones, según se describió anteriormente, existen casos en los que pueden emplearse dosis menores o mayores que los anteriores intervalos. El compuesto se administra en forma de formulaciones sólidas para la administración oral, o en formulaciones líquidas para la administración oral, o en formulaciones inyectables, de medicina externa, supositorios, gotas oculares, inhalantes y similares para la administración parenteral, para los objetivos de la presente invención. La formulación sólida para la administración oral incluye, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, fármacos en polvo, fármacos granulados, etc. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

30 En estas formulaciones sólidas, dicho uno o más agentes activos se formulan según procedimientos habituales tal cual, o mezclados con uno o más de un excipiente (lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón, etc.), un agente ligante (hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, etc.), un agente disgregante (celulosa glicolato de calcio, etc.), un lubricante (estearato de magnesio, etc.), un agente estabilizante o un agente solubilizante (ácido glutámico, ácido aspártico, etc.), etc. Si es necesario, las formulaciones pueden revestirse con un agente de revestimiento, tal como azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, o pueden revestirse con dos o más capas de estos. Como alternativa, el agente sólido puede encapsularse con un material absorbible, tal como gelatina.

35 La formulación líquida para la administración oral incluye una disolución acuosa, suspensión, emulsión, jarabe, elixir, etc., farmacéuticamente aceptables. En estas formulaciones líquidas se disuelven, sesuspenden o se emulsionan uno o más de los agentes activos en un diluyente de uso común (por ejemplo, agua purificada, etanol o una de sus mezclas). Además, estas formulaciones líquidas pueden comprender un agente humectante, un agente suspensor, un emulgente, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente aromático, un conservante, un tampón, etc.

40 La formulación inyectable para la administración parenteral incluye, por ejemplo, una disolución, una suspensión, una emulsión o una formulación sólida para la inyección que se disuelve, se suspende o se emulsiona cuando se utiliza. La formulación inyectable se prepara disolviendo, suspendiendo o emulsionando una o más sustancias activas en un agente solubilizante. El agente solubilizante incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección, disolución salina, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol o alcoholes, tales como etanol, y sus combinaciones. La formulación inyectable también puede contener un agente estabilizante, un agente solubilizante (ácido glutámico, ácido aspártico, polisorbato 80 (marca comercial registrada), etc.), un agente suspensor, un agente emulgente, un agente calmante, un tampón o un conservante, etc. Estos se esterilizan en la etapa final o se preparan mediante manipulación aséptica. Puede prepararse una formulación sólida estéril, tal como una

50

formulación liofilizada, para esterilizarse o para disolverse en agua para inyección destilada estéril u otros disolventes estériles antes del uso.

5 Las gotas oculares para la administración parenteral pueden estar en forma de gotas oculares líquidas, gotas oculares suspendidas, gotas oculares emulsionadas o gotas oculares que se emplean mediante su disolución en un disolvente cuando se utilicen, o ungüentos oculares. Estas gotas oculares se preparan mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, en el caso de gotas oculares líquidas, estas pueden prepararse seleccionando de modo apropiado y combinando uno o más agentes, tales como un agente isotónico (cloruro de sodio, glicerina concentrada, etc.), un tampón (fosfato de sodio, acetato de sodio, etc.), un agente tensioactivo (Polysolvate 80 (nombre comercial), polioxilestearato 40, aceite de ricino endurecido con polioxietileno, etc.), un estabilizante (citrato de sodio, edentato de sodio, etc.), y un conservante (cloruro de benzalconio, parabeno, etc.) y similares, dependiendo de las necesidades. Las gotas oculares se esterilizan en la etapa final o se preparan mediante un procedimiento aséptico.

15 La formulación inhalable para la administración parenteral puede estar en forma de un aerosol, una formulación líquida inhalable o un polvo inhalable. La formulación líquida inhalable puede disolverse, suspenderse o emulsionarse en agua u otro medio apropiado cuando se utilice.

20 Estas formulaciones inhalables pueden prepararse según procedimientos conocidos. Por ejemplo, las formulaciones líquidas inhalables pueden contener también antisépticos (cloruro de benzalconio, parabeno, etc.), un agente colorante, un tampón (fosfato de sodio, acetato de sodio, etc.), un agente de tonicidad (cloruro de sodio, glicerina concentrada, etc.), un agente espesante (polímero de carboxivinilo, etc.), un promotor de la absorción, y similares.

Los polvos inhalables pueden prepararse seleccionando de modo apropiado y combinando uno o más agentes, tales como un lubricante (ácido esteárico, una de sus sales (por ejemplo, estearato de magnesio, etc.), un agente ligante (almidón, dextrina, etc.), un excipiente (lactosa, celulosa, etc.), un agente colorante, un agente antiséptico (cloruro de benzalconio, parabenos, etc.), un promotor de la absorción, y similares.

25 Las formulaciones líquidas inhalables pueden administrarse normalmente con un pulverizador (por ejemplo, atomizador, nebulizador, etc.) y los polvos inhalables pueden administrarse utilizando inhaladores para formulaciones en polvo.

30 Las otras composiciones para la administración parenteral incluyen una preparación líquida para la aplicación externa, un ungüento, un linimento, una formulación para la pulverización, un supositorio, un pesario para la administración intravaginal, y similares.

La formulación para la pulverización puede incluir, además de diluyente de uso general, un agente estabilizante, tal como bisulfito de sodio, etc., un tampón para la tonicidad, tal como un agente de tonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio, citrato de sodio, o ácido cítrico, etc.). Para la preparación de la formulación para la pulverización pueden utilizarse, por ejemplo, los procedimientos descritos en las patentes de EEUU nº 2.868.691 y 3.095.355.

35 Ejemplos

La presente invención se describirá en detalle mediante los siguientes ejemplos, pero no se limita a estos.

El disolvente entre paréntesis descrito en la parte de la separación mediante cromatografía y TLC indica el disolvente de elución o el disolvente de revelado empleados, y la proporción se expresa como una proporción en volumen.

40 El disolvente entre paréntesis descrito en la RMN de ^1H indica el disolvente utilizado en la medición.

Incluyendo los compuestos en los siguientes ejemplos, los compuestos utilizados en la presente memoria descriptiva se nombraron de la manera habitual utilizando un programa informático capaz de nombrar según las reglas de IUPAC, ACD/Name®, fabricado por Advance Chemistry Development Inc., o la nomenclatura de IUPAC. En cada uno de los siguientes ejemplos, el nombre del compuesto objetivo del ejemplo se describe después del número del ejemplo, y el compuesto a veces se denomina "compuesto del título".

Ejemplo 1: 4-bromo-1H-indol-3-carboxilato de metilo (comparativo)

A una disolución en metanol (40 ml) de 4-bromo-1H-indol-3-carbaldehído [Chem. Pharm. Bull., 33, 3696 (1985)] (395 mg), se le añadieron secuencialmente cianuro de sodio (432 mg) y dióxido de manganeso (15,3 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (50 ml) y se retiró el material insoluble. El filtrado se concentró y se añadió agua al residuo, y después la disolución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se lavó con éter diisopropílico y n-hexano y después se concentró para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (375 mg).

TLC: Rf 0,50 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,90 (s, 3H), 7,08 (t, 1H), 7,36 (dt, 1H), 7,48 (dt, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,79 (sa, 1H).

10 **Ejemplo 2: 4-bromo-1-(4-metoxi-4-oxobutil)-1H-indol-3-carboxilato de metilo (comparativo)**

A una disolución en N,N-dimetilformamida (5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 1 (370 mg) se le añadió hidruro de sodio (al 60% suspendido en aceite, 70 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió 4-bromobutirato de metilo (317 mg), seguido de una agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, seguido de una extracción con n-hexano/acetato de etilo (1:2). La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (126 mg).

TLC: Rf 0,56 (tolueno:acetato de etilo = 2:1).

20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,12-2,22 (m, 2H), 2,32 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,21 (t, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,80 (s, 1H).

Ejemplo 3: 4-[(E)-2-[4-(acetoxi)fenil]vinil]-1-(4-metoxi-4-oxobutil)-1H-indol-3-carboxilato de metilo (comparativo)

25 A una disolución en acetonitrilo (4,5 ml) y trietilamina (1,5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 2 (130 mg), se le añadieron secuencialmente acetato de 4-vinilfenilo (60 mg), tris(2-metilfenil)fosfina (89 mg) y acetato de paladio (8 mg) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 85 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (145 mg).

30 TLC: Rf 0,53 (tolueno:acetato de etilo = 2:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,15-2,36 (m, 7H), 3,68 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,23 (t, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,81 (d, 1H).

35 **Ejemplo 4: 4-[(E)-2-(4-hidroxifenil)vinil]-1-(4-metoxi-4-oxobutil)-1H-indol-3-carboxilato de metilo (comparativo)**

40 A una disolución en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 3 (140 mg), se le añadió carbonato de potasio (89 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada en la mezcla de reacción, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (118 mg).

TLC: Rf 0,34 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,15-2,25 (m, 2H), 2,31-2,36 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 5,00 (s, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,68 (d, 1H).

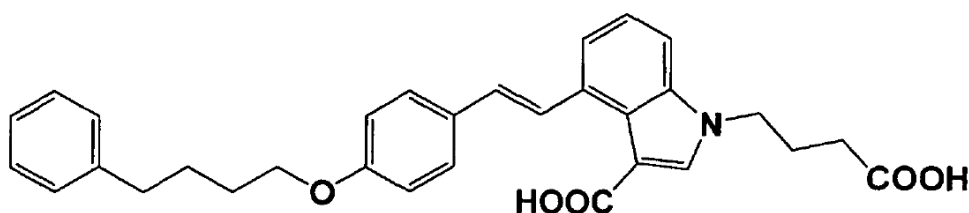
45 **Ejemplo 5: 1-(4-metoxi-4-oxobutil)-4-[(E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-carboxilato de metilo (comparativo)**

A una disolución de N,N-dimetilformamida (3 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 4 (100 mg), se le añadió carbonato de potasio (176 mg), 1-cloro-4-fenilbutano (176 mg) y yoduro de potasio (8 mg) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de una extracción con n-hexano/acetato de etilo (1:1). La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (125 mg).

TLC: Rf 0,33 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,56-1,59 (m, 2H), 1,72-1,92 (m, 4H), 2,14-2,25 (m, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,16-7,32 (m, 7H), 7,54-7,60 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,68 (d, 1H).

Ejemplo 6: Ácido 1-(3-carboxipropil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-carboxílico (comparativo)



A una disolución de tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 5 (120 mg), se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 2 M acuosa (2 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 días. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 M (2 ml), seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se lavó con éter diisopropílico para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (94 mg).

TLC: Rf 0,26 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 1,58-1,81 (m, 4H), 1,90-2,07 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,93-4,06 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,11-7,34 (m, 6H), 7,40-7,71 (m, 4H), 8,15 (s, 1H), 8,87 (d, 1H).

Ejemplo 6(1) al Ejemplo 6(9)

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 1 → Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 4 → Ejemplo 5 → Ejemplo 6 para obtener el el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 2 en la operación, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 1 o un correspondiente compuesto de haluro, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 5, se utilizó 1-cloro-4-fenilbutano o un correspondiente compuesto de haluro.

Ejemplo 6(1): Ácido 1-(3-carboxipropil)-5-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-carboxílico (comparativo)

TLC: Rf 0,32 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 1,58-1,82 (m, 4H), 1,88-2,08 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,58-2,69 (m, 2H), 3,93-4,06 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,04-7,34 (m, 6H), 7,47-7,62 (m, 4H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

Ejemplo 6(2): Ácido 1-(3-carboxipropil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-2-carboxílico (comparativo)

TLC: Rf 0,32 (cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 1,67-1,78 (m, 4H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,62-2,66 (m, 2H), 3,98-4,03 (m, 2H), 4,61 (t, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,14-7,31 (m, 7H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,52-7,59 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 12,39 (sa, 2H).

Ejemplo 6(3): Ácido 1-(3-carboxipropil)-4-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-carboxílico (comparativo)

TLC: Rf 0,44 (cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,85-1,93 (m, 4H), 1,93-2,03 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 4,00-4,06 (m, 4H), 4,25 (t, 2H), 6,88-6,96 (m, 5H), 7,07 (d, 1H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,48-7,60 (m, 4H), 8,15 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 11,94 (sa, 2H).

Ejemplo 6(4): Ácido 1-(3-carboxipropil)-4-((E)-2-[4-((5-fenoxipentil)oxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-carboxílico (comparativo)

TLC: Rf 0,48 (cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:1).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,52-1,62 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 4H), 1,98 (quintete, 2H), 2,20 (t, 2H), 3,96-4,03 (m, 4H), 4,25 (t, 2H), 6,88-6,95 (m, 5H), 7,07 (d, 1H), 7,23-7,29 (m, 3H), 7,47-7,59 (m, 4H), 8,15 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 12,01 (sa, 2H).

Ejemplo 6(5): Ácido 1-(3-carboxipropil)-4-((E)-2-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-carboxílico (comparativo)

TLC: Rf 0,39 (cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:1).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,94-2,03 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,76-2,83 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 2H), 3,99 (d, 2H), 4,26 (t, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,04-7,14 (m, 3H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,47-7,60 (m, 4H), 8,16 (s, 1H), 8,80-8,94 (m, 1H), 12,05 (sa, 2H).

Ejemplo 6(6): Ácido 1-(3-carboxipropil)-4-((E)-2-[4-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)bencil]oxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-carboxílico (comparativo)

20 TLC: Rf 0,45 (cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,93-2,04 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,95-7,08 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,47-7,71 (m, 6H), 8,03-8,07 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 11,78 (sa, 2H).

Ejemplo 6(7): Ácido 1-(3-carboxipropil)-4-((E)-2-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-carboxílico (comparativo)

25 TLC: Rf 0,36 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,80-2,12 (m, 4H), 2,13-2,35 (m, 2H), 2,63-2,82 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,12-7,39 (m, 6H), 7,40-7,69 (m, 4H), 8,16 (s, 1H), 8,87 (d, 1H).

Ejemplo 6(8): Ácido 1-(3-carboxipropil)-4-((E)-2-[4-((5-fenilpentil)oxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-carboxílico (comparativo)

30 TLC: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,30-1,54 (m, 2H), 1,53-1,83 (m, 4H), 1,88-2,10 (m, 2H), 2,13-2,29 (m, 2H), 2,53-2,66 (m, 2H), 3,92-4,01 (m, 2H), 4,26 (t, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,11-7,33 (m, 6H), 7,42-7,64 (m, 4H), 8,16 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 12,06 (s, 1H).

Ejemplo 6(9): Ácido 1-(3-carboxipropil)-4-((E)-2-[4-((7-cloro-2-quinolinil)metoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-carboxílico (comparativo)

TLC: Rf 0,52 (cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:1).

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,98 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,03-7,09 (m, 3H), 7,25 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,54-7,59 (m, 3H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,05-8,08 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 11,96 (sa, 2H).

Ejemplo 7: Ácido metil-(4-bromo-1H-indol-3-il)acético (comparativo)

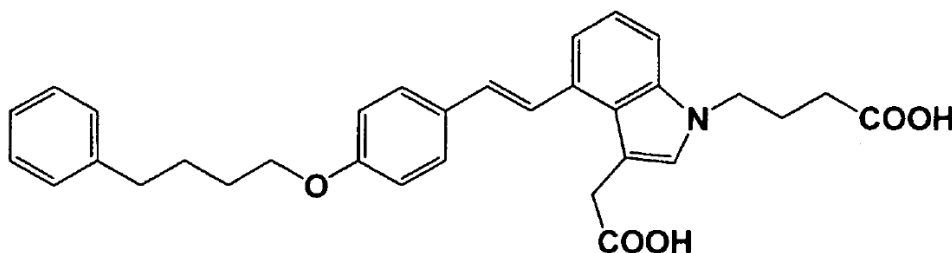
A metanol (10 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,76 ml) de -15 °C a -10 °C, seguido de una agitación durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió ácido (4-bromo-1H-indol-3-il)acético (Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 33(9), 3696-3708(1985), 1,32 g), seguido de una agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se lavó con éter diisopropílico/n-hexano (1:2) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (1,26 g).

TLC: Rf 0,41 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,74 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 8,25 (sa, 1H).

Ejemplo 8 al Ejemplo 8(51)

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 4 → Ejemplo 5 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 2 en la operación, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 7 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1 y se utilizó 4-bromobutirato de metilo o un correspondiente compuesto de haluro, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 5 se utilizó 1-cloro-4-fenilbutano o un correspondiente compuesto de haluro.

Ejemplo 8: Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico

TLC: Rf 0,32 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,61-1,80 (m, 4H), 1,85-2,03 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,98-7,44 (m, 10H), 7,52 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,25 (s, 2H).

Ejemplo 8(1): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico

TLC: Rf 0,32 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,71-2,04 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,94-4,10 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,85-6,99 (m, 5H), 7,00-7,19 (m, 2H), 7,21-7,42 (m, 5H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,23 (s, 2H).

Ejemplo 8(2): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-((5-fenilpentil)oxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,36-1,52 (m, 2H), 1,55-1,83 (m, 4H), 1,86-2,02 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,55-2,64 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,09-7,41 (m, 9H), 7,52 (d, 2H), 7,63 (d, 1H).

Ejemplo 8(3): Ácido 3-[(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)metil]benzoico (comparativo)

TLC: Rf 0,21 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,66-1,80 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 5,44 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,99-7,35 (m, 9H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,73-7,87 (m, 2H), 12,66 (s, 2H).

Ejemplo 8(4): Ácido 5-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)pentanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,41-1,54 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 6H), 2,22 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,08-7,39 (m, 9H), 7,52 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,13 (s, 2H).

Ejemplo 8(5): Ácido 3-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)propanoico

TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,68-1,78 (m, 4H), 2,64 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,34 (t, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,09-7,41 (m, 9H), 7,51 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 12,32 (s, 2H).

Ejemplo 8(6): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico

TLC: Rf 0,29 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,86-2,10 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,75 (dd, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,09-7,41 (m, 9H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,25 (s, 2H).

Ejemplo 8(7): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(3-fenoxipropoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico

15 TLC: Rf 0,30 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,87-2,02 (m, 2H), 2,11-2,25 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 4,06-4,24 (m, 6H), 6,86-7,01 (m, 5H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,22-7,41 (m, 5H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (s, 2H).

Ejemplo 8(8): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)

20 TLC: Rf 0,26 (diclorometano:metanol:ácido acético = 95:4:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,86-2,02 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,44-7,58 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 7,83-7,99 (m, 2H), 12,08-12,41 (m, 2H).

Ejemplo 8(9): Ácido 2,2'-(4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1,3-diil)diacético

25 TLC: Rf 0,24 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,65-1,78 (m, 4H), 2,59-2,69 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,12-7,38 (m, 9H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,37 (s, 1H), 12,89 (s, 1H).

Ejemplo 8(10): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-penten-1-iloxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico (comparativo)

30 TLC: Rf 0,52 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,73-1,86 (m, 2H), 1,87-2,01 (m, 2H), 2,19 (q, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,96-5,09 (m, 2H), 5,78-5,95 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,22-7,41 (m, 3H), 7,52 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (s, 2H).

Ejemplo 8(11): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-(4-((2E)-3-fenil-2-propen-1-il)oxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico

35 TLC: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,87-2,02 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,76 (d, 2H), 6,52 (dt, 1H), 6,70-6,85 (m, 1H), 6,94-7,19 (m, 4H), 7,20-7,42 (m, 6H), 7,43-7,59 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 12,26 (s, 2H).

Ejemplo 8(12): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(2-pentin-1-iloxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico (comparativo)

5 TLC: Rf 0,28 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,06 (t, 3H), 1,87-2,01 (m, 2H), 2,13-2,29 (m, 4H) 3,84 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 12,28 (s, 2H).

10 **Ejemplo 8(13): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[(7-cloro)-2-quinolinilmetoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,60 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,88-2,01 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,02-7,16 (m, 4H), 7,25-7,38 (m, 3H), 7,55 (d, 2H), 7,59-7,69 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,04-8,09 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 12,22 (s, 2H).

15 **Ejemplo 8(14): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[(4-metil-3-penten-1-il)oxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,62 (s, 3H), 1,69 (d, 3H), 1,87-2,00 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,41 (q, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,16-5,26 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,26 (s, 2H).

20 **Ejemplo 8(15): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(3-ciclohexilpropoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,44 (diclorometano:metanol = 9:1).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,78-0,99 (m, 2H), 1,06-1,37 (m, 6H), 1,53-1,80 (m, 7H), 1,88-2,01 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,26 (s, 2H).

Ejemplo 8(16): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)etoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,44 (diclorometano:metanol = 9:1).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,86-2,01(m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,14 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,33 (t, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,39-7,58 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 7,85 (dd, 2H), 12,21 (s, 2H).

Ejemplo 8(17): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[2-(1,3-benzotiazol-2-iltio)etoxi]fenil}vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,37 (diclorometano:metanol = 9:1).

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,87-2,02 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,39 (t, 2H), 6,97-7,19 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,29-7,42 (m, 3H), 7,48 (td, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 12,24 (s, 2H).

Ejemplo 8(18): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[2-(feniltio)etoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)

40 TLC: Rf 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,87-2,01 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,07-4,24 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,17-7,46 (m, 8H), 7,52 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (s, 2H).

Ejemplo 8(19): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,60 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,85-1,97 (m, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,20 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,97-4,19 (m, 6H), 6,81 (dd, 1H), 6,89-6,97 (m, 3H), 7,01-7,19 (m, 4H), 7,23-7,39 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (s, 2H).

Ejemplo 8(20): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(2-acetilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,43 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,82-2,03 (m, 6H), 2,19 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,02-4,23 (m, 6H), 6,87-7,19 (m, 6H), 7,23-7,40 (m, 3H), 7,44-7,59 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 12,20 (s, 2H).

Ejemplo 8(21): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2-etilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,70 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,12 (t, 3H), 1,82-2,02 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,56 (q, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,99-4,10 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,80-6,88 (m, 1H), 6,90-6,99 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (sa, 2H).

Ejemplo 8(22): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[2-(3-tienil)etoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 9:1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,85-2,00 (m, 2H), 2,17 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,08-7,17 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,27-7,40 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,68 (d, 1H).

Ejemplo 8(23): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(4-metoxifenil)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,36 (diclorometano:metanol = 9:1).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,60-1,80 (m, 4H), 1,87-2,01 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,95-4,04 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,09-7,17 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 12,24 (s, 2H).

Ejemplo 8(24): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2,6-diclorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,87-2,00 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,00-4,19 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 7,02-7,23 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,58-7,69 (d, 1H), 12,25 (s, 2H).

Ejemplo 8(25): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(4-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,59 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,80-2,02 (m, 6H), 2,13-2,26 (m, 5H), 3,83 (s, 2H), 3,92-4,01 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,75-6,86 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,02-7,18 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (s, 2H).

Ejemplo 8(26): Ácido 2,2'-(4-((E)-2-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1,3-diil)diacético

TLC: Rf 0,26 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,95-2,11 (m, 2H), 2,68-2,80 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,02-7,37 (m, 10H), 7,53 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 12,43 (s, 2H).

5 **Ejemplo 8(27): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2-fluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,56 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,80-2,03 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,98-4,22 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,10-7,24 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,25 (sa, 2H).

Ejemplo 8(28): Ácido 2,2'-(4-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil]-1H-indol-1,3-diil)diacético

10 TLC: Rf 0,41 (diclorometano:metanol:ácido acético = 18:1:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-1,96 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,95-4,15 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 6,85-7,01 (m, 5H), 7,09 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,19-7,38 (m, 5H), 7,54 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 12,37 (s, 1H), 12,90 (s, 1H).

Ejemplo 8(29): Ácido 2,2'-(4-((E)-2-[4-(3-fenoxipropoxi)fenil]vinil]-1H-indol-1,3-diil)diacético

TLC: Rf 0,41 (diclorometano:metanol:ácido acético = 18:1:1).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 2,11-2,24 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,87-7,00 (m, 5H), 7,09 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,19-7,39 (m, 5H), 7,54 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 12,36 (s, 1H), 12,91 (s, 1H).

Ejemplo 8(30): Ácido 2,2'-(4-((E)-2-[4-(4-penten-1-iloxi)fenil]vinil]-1H-indol-1,3-diil)diacético (comparativo)

TLC: Rf 0,37 (diclorometano:metanol:ácido acético = 18:1:1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,74-1,87 (m, 2H), 2,12-2,26 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,90-5,11 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 5,79-5,95 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,43 (s, 2H).

Ejemplo 8(31): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-{4-[(5-fenilpentil)oxi]fenil]vinil]-1H-indol-1,3-diil]diacético

TLC: Rf 0,24 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,39-1,50 (m, 2H), 1,54-1,69 (m, 2H), 1,70-1,87 (m, 2H), 2,55-2,66 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,00-7,30 (m, 9H), 7,33 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,36 (s, 2H).

Ejemplo 8(32): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-{4-[(7-cloro-2-quinolinil)metoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1,3-diil]diacético (comparativo)

TLC: Rf 0,23 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 3,83 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,01-7,17 (m, 4H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,61-7,69 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,02-8,16 (m, 2H), 8,47 (d, 1H), 12,42 (s, 2H).

Ejemplo 8(33): Ácido 2,2'-(4-((E)-2-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetoxi)fenil]vinil]-1H-indol-1,3-diil)diacético (comparativo)

TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 2,68-2,99 (m, 3H), 2,99-3,20 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,00-7,16 (m, 4H), 7,16-7,27 (m, 4H), 7,31 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,66 (d, 1H).

Ejemplo 8(34): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-{4-[(6-fenilhexil)oxi]fenil]vinil]-1H-indol-1,3-diil]diacético

TLC: Rf 0,45 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,04-1,90 (m, 8H), 2,58 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,99-7,40 (m, 10H), 7,53 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 12,60 (s, 2H).

5 **Ejemplo 8(35): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-{4-[3-(benciloxi)propoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1,3-diil]diacético (comparativo)**

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-2,12 (m, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,99-7,17 (m, 2H), 7,18-7,39 (m, 8H), 7,54 (d, 2H), 7,66 (d, 1H).

10 **Ejemplo 8(36): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[3-(benciloxi)propoxi]fenil}vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,63 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,86-2,07 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,23-7,41 (m, 8H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (sa, 2H).

15 **Ejemplo 8(37): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2,6-dimetileno)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,81-2,02 (m, 6H), 2,10-2,27 (m, 8H), 3,78 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,82-7,17 (m, 7H), 7,23-7,42 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,23 (s, 2H).

Ejemplo 8(38): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-{4-[4-(benciloxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1,3-diil]diacético (comparativo)

20 TLC: Rf 0,31 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,63-1,85 (m, 4H), 3,49 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,95 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,01-7,16 (m, 2H), 7,21-7,38 (m, 8H), 7,53 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 12,52 (s, 2H).

Ejemplo 8(39): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(benciloxi)butoxi]fenil}vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)

25 TLC: Rf 0,39 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,62-1,85 (m, 4H), 1,88-2,03 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 3,49 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,41-4,50 (m, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,99-7,09 (m, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,22-7,41 (m, 8H), 7,52 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,25 (s, 2H).

30 **Ejemplo 8(40): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[2-(benciltio)butoxi]fenil}vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,44 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,87-2,03 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,20-7,41 (m, 8H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,26 (sa, 2H).

Ejemplo 8(41): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-{4-[4-(2-acetilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1,3-diil]diacético

35 TLC: Rf 0,24 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,86-2,03 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,88-7,28 (m, 8H), 7,33 (d, 1H), 7,47-7,60 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 12,44 (s, 2H).

Ejemplo 8(42): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-{4-[4-(2-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1,3-diil]diacético

TLC: Rf 0,26 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,81-1,99 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,97-4,21 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 6,84-6,99 (m, 3H), 7,02-7,27 (m, 7H), 7,33 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 12,56 (s, 2H).**5 Ejemplo 8(43): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-{4-[4-(2-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1,3-diil]diacético**

TLC: Rf 0,42 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,76-2,00 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,91-4,17 (m, 4H), 4,80 (s, 2H), 6,81 (t, 1H), 6,87-6,98 (m, 3H), 6,99-7,18 (m, 4H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,66 (d, 1H).**Ejemplo 8(44): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-{4-[4-(2,6-dimetilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1,3-diil]diacético**

10 TLC: Rf 0,46 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,72-2,06 (m, 4H), 2,22 (s, 6H), 3,69-3,91 (m, 4H), 4,08 (t, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,81-7,16 (m, 7H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,66 (d, 1H).**Ejemplo 8(45): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-{4-[4-(2,6-diclorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1,3-diil]diacético**

TLC: Rf 0,37 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,81-2,07 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,93-4,19 (m, 4H), 4,87 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,00-7,26 (m, 5H), 7,32 (d, 1H), 7,45-7,58 (m, 4H), 7,66 (d, 1H).**Ejemplo 8(46): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-{4-[4-(3-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1,3-diil]diacético**

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético = 18:1:1).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,80-1,93 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,93-4,11 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 6,67-6,79 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 7,00-7,24 (m, 5H), 7,30 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,67 (d, 1H).**Ejemplo 8(47): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-{4-[4-(4-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1,3-diil]diacético**

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético = 18:1:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,75-1,95 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,93-4,02 (m, 2H), 4,01-4,09 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,00-7,13 (m, 4H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,67 (d, 1H).**25 Ejemplo 8(48): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-{4-[4-(2-etilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1,3-diil]diacético**

TLC: Rf 0,27 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,12 (t, 3H), 1,83-1,97 (m, 4H), 2,56 (q, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,98-4,17 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,90-6,98 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,65 (d, 1H).**30 Ejemplo 8(49): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-{4-[4-(2-propionilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1,3-diil]diacético**

TLC: Rf 0,20 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,04 (t, 3H), 1,82-2,02 (m, 4H), 2,94 (q, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,45-7,57 (m, 4H), 7,65 (d, 1H).**35 Ejemplo 8(50): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-{4-[4-(2-propilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1,3-diil]diacético**

TLC: Rf 0,37 (diclorometano:metanol:ácido acético = 18:1:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,87 (t, 3H), 1,46-1,62 (m, 2H), 1,77-2,01 (m, 4H), 2,49-2,57 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,96-4,13 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 6,83 (td, 1H), 6,89-6,98 (m, 3H), 7,00-7,17 (m, 4H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,67 (d, 1H).

5 **Ejemplo 8(51): Ácido 2,2'-[4-((E)-2-[4-[4-(2-clorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1,3-diil]diacético**

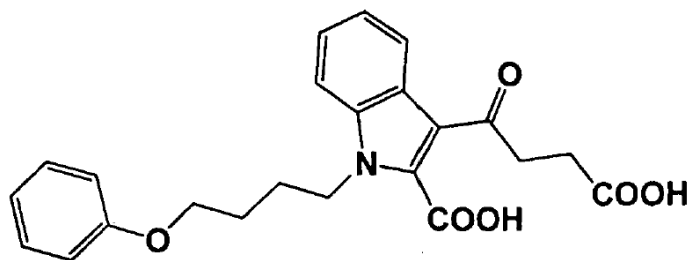
TLC: Rf 0,29 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,84-1,99 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 4,01-4,19 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 6,89-6,97 (m, 3H), 7,00-7,34 (m, 7H), 7,41 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 12,30 (s, 2H).

Ejemplo 9(1) al Ejemplo 9(5)

- 10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 2 \rightarrow Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 2 en la operación, se utilizó 3-(4-metoxi-4-oxobutanoil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo [Chem. Pharm. Bull., 38, 3261 (1990)] en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1, y se utilizó un correspondiente compuesto en lugar de 4-bromobutirato de metilo.

Ejemplo 9(1): Ácido 3-(3-carboxipropanoil)-1-(4-fenoxibutil)-1H-indol-2-carboxílico (comparativo)



- 15 TLC: Rf 0,33 (metanol:diclorometano = 1:4).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,64-1,80 (m, 2H), 1,82-2,00 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 6,83-6,94 (m, 3H), 7,19-7,41 (m, 4H), 7,69 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 12,09 (sa, 1H).

Ejemplo 9(2): Ácido 3-(3-carboxipropanoil)-1-(3-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]propil)-1H-indol-2-carboxílico (comparativo)

- 20 TLC: Rf 0,8 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,62-1,78 (m, 4H), 1,92-2,08 (m, 2H), 2,51-2,68 (m, 6H), 3,15 (t, 2H), 3,86-4,00 (m, 2H), 4,29 (t, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,11-7,39 (m, 7H), 7,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 12,06 (sa, 1H).

Ejemplo 9(3): Ácido 3-(3-carboxipropanoil)-1-(6-fenilhexil)-1H-indol-2-carboxílico (comparativo)

TLC: Rf 0,40 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,20-1,37 (m, 4H), 1,42-1,59 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 2H), 2,52-2,62 (m, 4H), 3,15 (t, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,09-7,18 (m, 3H), 7,19-7,40 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 12,07 (s, 1H).

Ejemplo 9(4): Ácido 3-(3-carboxipropanoil)-1-(7-fenilheptil)-1H-indol-2-carboxílico (comparativo)

TLC: Rf 0,30 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

- 30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,15-1,34 (m, 6H), 1,43-1,59 (m, 2H), 1,63-1,79 (m, 2H), 2,50-2,62 (m, 4H), 3,15 (t, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,08-7,40 (m, 7H), 7,64 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 12,06 (sa, 1H).

Ejemplo 9(5): Ácido 3-(3-carboxipropanoil)-1-{3-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]propil}-1H-indol-2-carboxílico (comparativo)

TLC: Rf 0,54 (diclorometano:metanol:ácido acético = 8:2:0,1).

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-1,91 (m, 4H), 1,91-2,08 (m, 2H), 2,52-2,63 (m, 4H), 3,15 (t, 2H), 3,91-4,10 (m, 4H), 4,29 (t, 2H), 6,77-6,96 (m, 5H), 7,07 (d, 2H), 7,20-7,38 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 12,09 (sa, 2H).

Ejemplo 10: (2E)-3-(4-bromo-1H-indol-3-il)acrilato de metilo (comparativo)

10 A una suspensión en tolueno (10,0 ml) de 4-bromo-1H-indol-3-carbaldehído [Chem. Pharm. Bull., 33, 3696 (1985)] (500 mg), se le añadió trifenilfosforanilidenacetato de metilo (1,11 g) a temperatura ambiente, seguido de una agitación a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (410 mg).

TLC: Rf 0,68 (n-hexano:acetato de etilo = 1:2).

15 R MN de ^1H (CDCl $_3$): δ 3,81 (s, 3H), 6,24 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,52 (sa, 1H), 8,79 (d, 1H).

Ejemplo 11: (2E)-3-[4-bromo-1-(4-metoxi-4-oxobutil)-1H-indol-3-il]acrilato de metilo (comparativo)

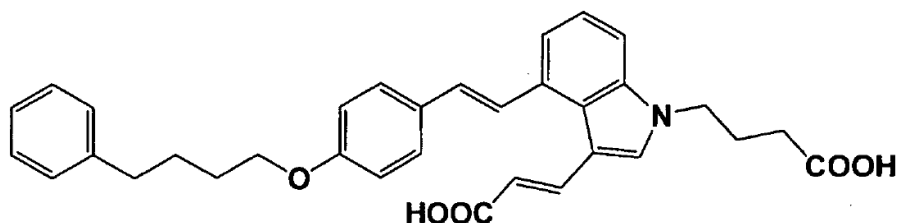
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En lugar del el compuesto preparado en el Ejemplo 1, se empleó el compuesto preparado en el Ejemplo 10.

TLC: Rf 0,69 (acetato de etilo:n-hexano = 1:1).

20 RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 2,17 (quintete, 2H), 2,32 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 6,20 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 8,79 (d, 1H).

Ejemplo 12(1) al Ejemplo 12(3)

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 3 → Ejemplo 4 → Ejemplo 5 → Ejemplo 6 para obtener el siguiente compuesto. En la etapa que corresponde al Ejemplo 3 en la operación, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 11 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 2, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 5, se empleó un correspondiente compuesto en lugar de 1-cloro-4-fenilbutano.

Ejemplo 12(1): Ácido (2E)-3-(1-(3-carboxipropil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)acrílico (comparativo)

TLC: Rf 0,50 (cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:1).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-1,79 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,23 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,23 (t, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,17-7,35 (m, 7H), 7,46-7,64 (m, 4H), 8,10 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 12,00 (sa, 2H).

Ejemplo 12(2): Ácido (2E)-3-(1-(3-carboxipropil)-4((E)-2-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)acrílico (comparativo)

TLC: Rf 0,52 (cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:1).

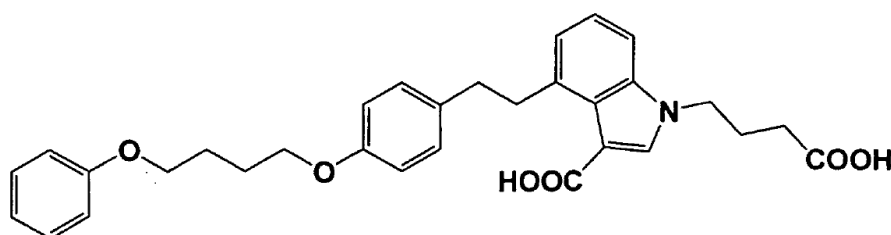
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,95-2,08 (m, 4H), 2,23 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,16-7,35 (m, 7H), 7,48 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 12,03 (sa, 2H).

5 **Ejemplo 12(3): Ácido (2E)-3-(1-(3-carboxipropil)-4-((E)-2-[4-(2-feniletoksi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)acrílico (comparativo)**

TLC: Rf 0,51 (cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 2,00 (quintete, 2H), 2,23 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 4,22 (t, 4H), 6,22 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,14-7,43 (m, 7H), 7,48 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 12,02 (sa, 2H).

Ejemplo 13: Ácido 1-(3-carboxipropil)-4-{2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]etil}-1H-indol-3-carboxílico (comparativo)



10 El compuesto (45 mg) preparado en el Ejemplo 6(3) y paladio al 10%-carbono (al 50% húmedo, 10 mg) se añadieron a una disolución de metanol (1,0 ml) y tetrahidrofurano (1,0 ml), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y después se concentró para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (34 mg).

TLC: Rf 0,37 (cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:1).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,83-1,88 (m, 4H), 1,92-2,02 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,70-2,76 (m, 2H), 3,44-3,50 (m, 2H), 3,94-4,04 (m, 4H), 4,23 (t, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,87-6,94 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,20-7,30 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 12,01 (sa, 2H).

Ejemplo 13(1) al Ejemplo 13(19)

20 Utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 6(7), 6(8), 6(5), 8, 8(1), 12(1), 8(6), 8(7), 8(8), 8(30), 8(19), 8(34), 8(43), 8(15), 8(23), 8(28), 8(33), 8(37) o 8(29) en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 6(3), se realizó la misma operación que en el Ejemplo 13 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 13(1): Ácido 1-(3-carboxipropil)-4-{2-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]etil}-1H-indol-3-carboxílico (comparativo)

25 TLC: Rf 0,37 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,85-2,10 (m, 4H), 2,21 (t, 2H), 2,62-2,83 (m, 4H), 3,38-3,57 (m, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,07-7,37 (m, 8H), 7,42 (d, 1H), 8,09 (s, 1H).

Ejemplo 13(2): Ácido 1-(3-carboxipropil)-4-{2-[4-[(5-fenilpentil)oxi]fenil]etil}-1H-indol-3-carboxílico (comparativo)

30 TLC: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,31-1,51 (m, 2H), 1,51-1,82 (m, 4H), 1,88-2,09 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,65-2,80 (m, 2H), 3,38-3,55 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,07-7,35 (m, 8H), 7,42 (d, 1H), 8,08 (s, 1H).

35 **Ejemplo 13(3): Ácido 1-(3-carboxipropil)-4-{2-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetoxi)fenil]etil}-1H-indol-3-carboxílico (comparativo)**

TLC: Rf 0,46 (cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,93-2,02 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,70-2,92 (m, 5H), 3,03-3,11 (m, 2H), 3,41-3,52 (m, 2H), 3,93 (d, 2H), 4,24 (t, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,10-7,23 (m, 7H), 7,41 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 11,93 (sa, 2H).

Ejemplo 13(4): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-{2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-1H-indol-1-il)butanoico

5 TLC: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,61-1,79 (m, 4H), 1,81-2,02 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,55-2,68 (m, 2H), 2,74-2,86 (m, 2H), 3,02-3,16 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,87-4,00 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,78-6,85 (m, 3H), 7,03 (t, 1H), 7,10-7,37 (m, 9H).

Ejemplo 13(5): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-{2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]etil}-1H-indol-1-il)butanoico

TLC: Rf 0,37 (diclorometano:metanol = 9:1).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,75-2,03 (m, 6H), 2,19 (t, 2H), 2,74-2,85 (m, 2H), 3,04-3,15 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,95-4,06 (m, 4H), 4,11 (t, 2H), 6,77-6,96 (m, 6H), 7,03 (t, 1H), 7,11-7,34 (m, 6H).

Ejemplo 13(6): Ácido 4-(3-(2-carboxietil)-4-{2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-1H-indol-1-il)butanoico

TLC: Rf 0,47 (cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:1).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-1,73 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 2,12 (t, 2H), 2,56-2,65 (m, 4H), 2,79-2,85 (m, 2H), 3,11-3,16 (m, 4H), 3,92-3,96 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 6,80-6,84 (m, 3H), 7,00 (t, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,16-7,30 (m, 8H).

Ejemplo 13(7): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-{2-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]etil}-1H-indol-1-il)butanoico

TLC: Rf 0,31 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,86-2,06 (m, 4H), 2,19 (t, 2H), 2,66-2,87 (m, 4H), 3,04-3,16 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,78-6,89 (m, 3H), 7,03 (t, 1H), 7,11-7,35 (m, 9H).

20 **Ejemplo 13(8): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-{2-[4-(3-fenoxipropoxi)fenil]etil}-1H-indol-1-il)butanoico**

TLC: Rf 0,32 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,85-2,00 (m, 2H), 2,08-2,24 (m, 4H), 2,74-2,85 (m, 2H), 3,03-3,15 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,03-4,19 (m, 6H), 6,78-6,98 (m, 6H), 6,98-7,08 (m, 1H), 7,11-7,34 (m, 6H), 12,21 (s, 2H).

25 **Ejemplo 13(9): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-(2-{4-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etoxi]fenil]etil}-1H-indol-1-il)butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,26 (diclorometano:metanol:ácido acético = 95:4:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,85-2,00 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,74-2,85 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,04-3,15 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,86-7,97 (m, 2H), 12,19 (s, 2H).

30 **Ejemplo 13(10): Ácido 2,2'-[4-(2-{4-[(5-fenilpentil)oxi]fenil]etil}-1H-indol-1,3-diil)diacético**

TLC: Rf 0,32 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,35-1,48 (m, 2H), 1,55-1,79 (m, 4H), 2,59 (t, 2H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,04-3,16 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,78-6,87 (m, 3H), 7,01 (dd, 1H), 7,11-7,31 (m, 9H), 12,46 (s, 2H).

Ejemplo 13(11): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-(2-{4-[4-(2-metilfenoxi)butoxi]fenil]etil}-1H-indol-1-il)butanoico

35 TLC: Rf 0,60 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:0,5).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,72-2,05 (m, 6H), 2,05-2,33 (m, 5H), 2,68-2,92 (m, 2H), 2,96-3,20 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,89-4,24 (m, 6H), 6,66-6,97 (m, 5H), 6,96-7,43 (m, 7H), 12,19 (sa, 2H).

Ejemplo 13(12): Ácido 2,2'-[4-(2-{4-[(6-fenilhexil)oxi]fenil}etil)-1H-indol-1,3-diil]diacético

TLC: Rf 0,51 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,19-1,79 (m, 8H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,74-2,90 (m, 2H), 3,01-3,20 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,91 (s, 2H), 6,76-6,88 (m, 3H), 6,96-7,05 (m, 1H), 7,08-7,33 (m, 9H).

Ejemplo 13(13): Ácido 2,2'-[4-(2-{4-[4-(2,6-diclorofenoxi)butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1,3-diil]diacético

TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-2,01 (m, 4H), 2,73-2,87 (m, 2H), 3,05-3,19 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,93-4,16 (m, 4H), 4,89 (s, 2H), 6,78-6,90 (m, 3H), 6,96-7,09 (m, 1H), 7,10-7,26 (m, 5H), 7,49 (d, 2H).

Ejemplo 13(14): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-(2-{4-(3-ciclohexilpropoxi)fenil}etil)-1H-indol-1-il)butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol = 9:1).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,77-0,98 (m, 2H), 1,07-1,38 (m, 6H), 1,54-1,79 (m, 7H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,74-2,85 (m, 2H), 3,03-3,15 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,78-6,87 (m, 3H), 7,03 (t, 1H), 7,10-7,33 (m, 4H), 12,21 (s, 2H).

Ejemplo 13(15): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-(2-{4-[4-(4-metoxifenil)butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol = 9:1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,58-1,77 (m, 4H), 1,86-2,00 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,52-2,62 (m, 2H), 2,74-2,85 (m, 2H), 3,04-3,15 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,87-3,99 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,76-6,89 (m, 5H), 7,03 (dd, 1H), 7,07-7,23 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 12,21 (s, 2H).

Ejemplo 13(16): Ácido 2,2'-[4-(2-{4-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil}etil)-1H-indol-1,3-diil]diacético

TLC 0,50 (diclorometano:metanol:ácido acético = 18:1:1).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,80-1,91 (m, 4H), 2,75-2,86 (m, 2H), 3,05-3,17 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,95-4,07 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 6,80-6,90 (m, 3H), 6,89-6,97 (m, 3H), 7,02 (dd, 1H), 7,11-7,32 (m, 6H), 12,27 (s, 1H), 12,87 (s, 1H).

Ejemplo 13(17): Ácido 2,2'-[4-(2-{4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetoxi)fenil}etil)-1H-indol-1,3-diil]diacético (comparativo)

TLC: Rf 0,26 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 2,69-2,96 (m, 5H), 2,99-3,16 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,94 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,76-6,92 (m, 3H), 6,99 (t, 1H), 7,05-7,28 (m, 8H).

Ejemplo 13(18): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-(2-{4-[4-(2,6-dimetilfenoxi)butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,54 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,81-2,00 (m, 6H), 2,13-2,24 (m, 8H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,03-3,16 (m, 2H), 3,73-3,82 (m, 4H), 4,02 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,78-6,92 (m, 4H), 6,96-7,07 (m, 3H), 7,15-7,23 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 12,16 (s, 2H).

35 **Ejemplo 13(19): Ácido 2,2'-[4-(2-{4-(3-fenoxipropoxi)fenil}etil)-1H-indol-1,3-diil]diacético**

TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 18:1:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 2,08-2,21 (m, 2H), 2,74-2,88 (m, 2H), 3,05-3,17 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,04-4,17 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 6,80-6,98 (m, 6H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,13-7,23 (m, 4H), 7,23-7,32 (m, 2H), 12,31 (s, 1H), 12,84 (s, 1H).

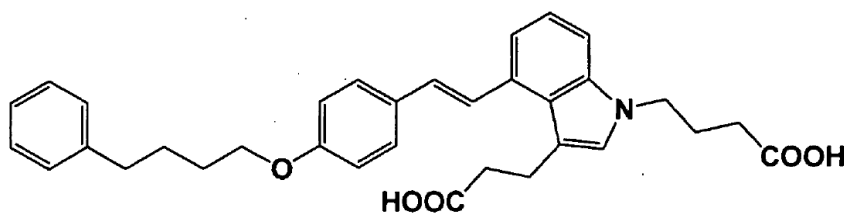
Ejemplo 14: 4-[4-bromo-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-indol-1-il]butanoato de metilo (comparativo)

5 A una disolución en tetrahidrofurano (6,00 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 11 (256 mg), se le añadió cloruro de níquel(II) hexahidrato (160 mg) a 0 °C, seguido de una agitación durante 5 minutos. A la mezcla se le añadió una suspensión en metanol (6,00 ml) de borohidruro de sodio (128 mg) a 0 °C, seguido de una agitación durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (116 mg).

TLC: Rf 0,45 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 2,11 (m, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,666 (s, 3H), 3,669 (s, 3H), 4,12 (t, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H).

15 **Ejemplo 15: Ácido 4-(3-(2-carboxietil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico**



Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 3 → Ejemplo 4 → Ejemplo 5 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 3 en la operación, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 14 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 2.

TLC: Rf 0,41 (cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-1,78 (m, 4H), 1,92 (quintete, 2H), 2,17 (t, 2H), 2,50-2,68 (m, 4H), 3,16 (t, 2H), 3,97-4,02 (m, 2H), 4,11 (t, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,04-7,34 (m, 10H), 7,52 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 12,08 (sa, 2H).

Ejemplo 16: 1-metil-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (comparativo)

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. Se utilizó 7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1, y se empleó yoduro de metilo en lugar de 4-bromobutirato de metilo.

TLC: Rf 0,45 (acetato de etilo:n-hexano = 1:9).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,43 (t, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,41 (q, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,91 (d, 1H).

Ejemplo 17: 3-(4-metoxi-4-oxobutanoil)-1-metil-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (comparativo)

30 A una suspensión en 1,2-dicloroetano (15 ml) de cloruro de aluminio (793 mg), se le añadió gota a gota 4-cloro-4-oxobutanoato de metilo (898 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A la mezcla se le añadió el compuesto preparado en el Ejemplo 16 (740 mg) a 0 °C, seguido de una agitación a 60 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua helada y después se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó a su vez con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (695 mg).

TLC: Rf 0,29 (acetato de etilo:n-hexano = 3:7).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,45 (t, 3H), 2,79 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,54 (q, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,41 (d, 1H).

Ejemplo 18: 7-amino-3-(4-metoxi-4-oxobutanoil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (comparativo)

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 13 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 6(3), se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 17.

TLC: Rf 0,32 (acetato de etilo:n-hexano = 1:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,39 (t, 3H), 2,77 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,77 (sa, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,47 (q, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H).

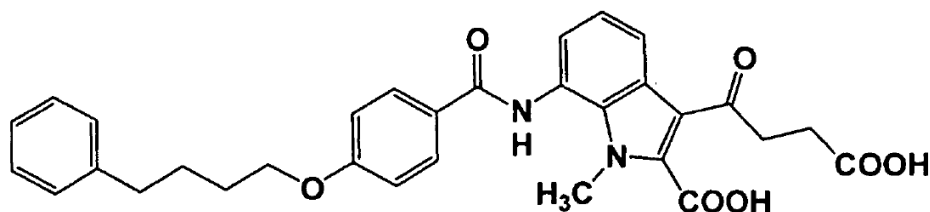
10 **Ejemplo 19: 3-(4-metoxi-4-oxobutanoil)-1-metil-7-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (comparativo)**

15 A una disolución en diclorometano (3 ml) de ácido 4-(4-fenilbutoxi)benzoico (68 mg), se le añadió cloruro de oxalilo (64 mg) y N,N-dimetilformamida (10 ml) a 0 °C, seguido de una agitación a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se añadió a una disolución en diclorometano (5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 18 (70 mg) y trietilamina (35 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de una extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (72 mg).

20 TLC: Rf 0,33 (acetato de etilo:n-hexano = 4:6).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38 (t, 3H), 1,82-1,88 (m, 4H), 2,72 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,05 (t, 2H), 4,44 (q, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,09-7,33 (m, 7H), 7,87-7,93 (m, 3H), 8,09 (m, 1H).

Ejemplo 20: Ácido 3-(3-carboxipropanoil)-1-metil-7-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-1H-indol-2-carboxílico (comparativo)



25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 19.

TLC: Rf 0,18 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,5).

30 RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 1,66-1,82 (m, 4H), 2,57 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,08-3,22 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,98-4,19 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,13-7,33 (m, 7H), 7,99 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 10,24 (s, 1H), 12,10 (sa, 2H).

Ejemplo 20(1): Ácido 7-[[4-(benciloxi)benzoil]amino]-3-(3-carboxipropanoil)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (comparativo)

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 19 → Ejemplo 20 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 19 en la operación, se utilizó el ácido 4-benciloxibenzoico en lugar del ácido 4-(4-fenilbutoxi)benzoico.

TLC: Rf 0,16 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,5).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 2,49-2,61 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,12-7,24 (m, 3H), 7,34-7,50 (m, 5H), 8,01 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 10,23 (s, 1H), 12,04 (sa, 2H).

Ejemplo 21: 4-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (comparativo)

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1, se utilizó el ácido 4-bromo-1H-indol-2-carboxílico.

TLC: Rf 0,47 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 3,93 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,32-7,35 (m, 3H).

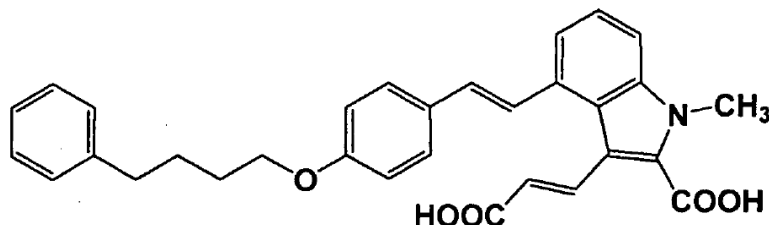
Ejemplo 22: 4-bromo-3-formil-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (comparativo)

10 Se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo (900 mg) a N,N-dimetilformamida (2 ml) a 0 °C, seguido de una agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución en N,N-dimetilformamida (3 ml) del compuesto (484 mg) preparado en el Ejemplo 21, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua helada, se neutralizó con una disolución de carbonato de sodio acuosa saturada, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (195 mg).

TLC: Rf 0,56 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

20 RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 3,86 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 10,92 (s, 1H).

Ejemplo 23: Ácido 3-[(E)-2-carboxivinil]-1-metil-4-[(E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil]-1H-indol-2-carboxílico (comparativo)



25 La operación se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 10 → Ejemplo 3 → Ejemplo 4 → Ejemplo 5 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 10 en la operación, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 22 en lugar de 4-bromo-1H-indol-3-carbaldehído.

TLC: Rf 0,34 (cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-1,77 (m, 4H), 2,64 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 6,03 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,17-7,31 (m, 5H), 7,35-7,60 (m, 6H), 8,26 (d, 1H), 12,28 (sa, 2H).

30 **Ejemplo 24: 4-(3-(cianometil)-4-[(E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil]-1H-indol-1-il)butanoato de etilo (comparativo)**

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 2 en la operación, se utilizó 2-(4-bromo-1H-indol-3-il)acetonitrilo en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1, se empleó 4-bromobutirato de etilo en lugar de 4-bromobutirato de metilo, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se utilizó 1-(4-fenilbutoxi)-4-vinilbenceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

TLC: Rf 0,48 (tolueno:acetato de etilo = 5:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,25 (t, 3H), 1,71-1,91 (m, 4H), 2,10-2,19 (m, 2H), 2,29 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,98-4,03 (m, 4H), 4,10-4,20 (m, 4H), 6,91 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,15-7,34 (m, 9H), 7,47 (d, 2H), 7,53 (d, 1H).

Ejemplo 25: 4-[4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-1-il]butanoato de etilo (comparativo)

5 A una disolución en tolueno (2 ml) del compuesto (150 mg) preparado en el Ejemplo 24, se le añadió trimetil sililazida (100 mg) y óxido de di-n-butilestaño (14 mg), seguido de una agitación a 110 °C durante 8,5 horas. Se vertió una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada en la mezcla de reacción, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua, una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se purificó mediante una
10 cromatografía en columna para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (113 mg).

TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol = 90:10).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,78 (t, 3H), 1,71-1,96 (m, 4H), 2,25-2,43 (m, 4H), 2,62-2,75 (m, 2H), 3,09 (q, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,84-6,91 (m, 3H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,15-7,32 (m, 8H), 7,38 (d, 2H).

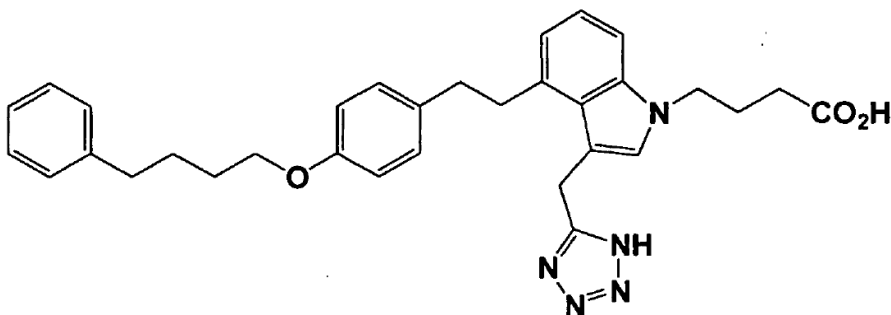
15 **Ejemplo 26: Ácido 4-[+((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)**

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5, se utilizó el compuesto preparado en el
Ejemplo 25.

20 TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,60-1,80 (m, 4H), 1,86-2,05 (m, 2H), 2,24 (t, 2H), 2,58-2,69 (m, 2H), 3,93-4,06 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,08-7,57 (m, 12H).

Ejemplo 26(1): Ácido 4-[4-{2-(4-(4-fenilbutoxi)fenil)etil-3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)



25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 13 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 6(3), se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 26.

TLC: Rf 0,52 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:0,5).

30 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,53-1,80 (m, 4H), 1,81-2,05 (m, 2H), 2,11-2,30 (m, 2H), 2,55-2,85 (m, 4H), 2,94-3,11 (m, 2H), 3,82-4,01 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,65-6,92 (m, 3H), 6,95-7,41 (m, 10H).

Ejemplo 27: 3-(4-metoxi-4-oxobutil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (comparativo)

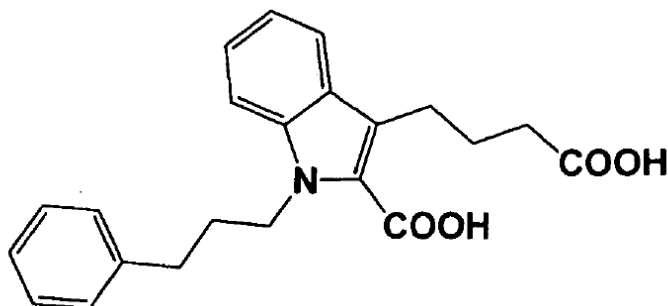
A una disolución en ácido trifluoroacético (2 ml) de 3-(4-metoxi-4-oxobutanoil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (200 mg), se le añadió hidruro de trietilsililo (306 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se le añadió agua, seguido de una

extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó y después se concentró para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,29 (acetato de etilo:n-hexano = 3:7).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,44 (t, 3H), 1,99-2,09 (m, 2H), 2,38 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,42 (q, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,73 (sa, 1H).

Ejemplo 28: Ácido 3-(3-carboxipropil)-1-(3-fenilpropil)-1H-indol-2-carboxílico (comparativo)



10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 2 en la operación, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 27 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1, y se empleó (3-bromopropil)benceno en lugar de 4-bromobutirato de metilo.

TLC: Rf 0,54 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,73-1,88 (m, 2H), 1,89-2,03 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 4,52 (t, 2H), 7,04-7,20 (m, 4H), 7,21-7,34 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 12,45 (sa, 2H).

15 **Ejemplo 29: 4-[4-((E)-2-[4-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]butoxi)fenil]vinil]-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-indol-1-il]butanoato de metilo (comparativo)**

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. Se utilizó 4-[4-((E)-2-(4-hidroxifenil)vinil]-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-indol-1-il]butanoato de metilo en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 4, y se empleó terc-butil(4-yodobutoxi)dimetilsilano (obtenido realizando la misma operación que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 4 utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 7 en lugar de 1-cloro-4-fenilbutano.

TLC: Rf 0,47 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ -0,07 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,72-1,87 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,59-3,61 (m, 3H), 3,61-3,67 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,08 (q, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,07-7,17 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,60 (d, 1H).

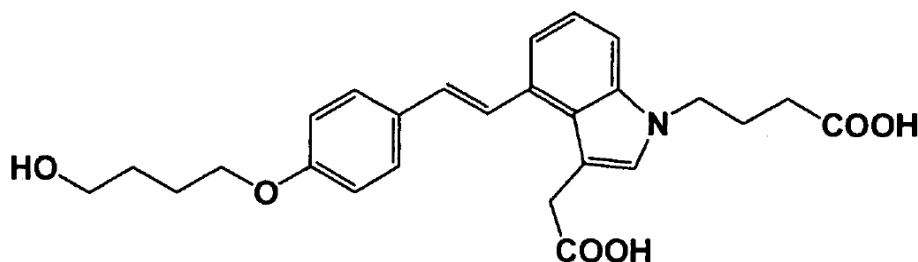
25 **Ejemplo 30: 4-[4-((E)-2-[4-(4-hidroxibutoxi)fenil]vinil]-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-indol-1-il]butanoato de metilo (comparativo)**

30 A una disolución en tetrahydrofurano (8 ml) del compuesto (1,4 g) preparado en el Ejemplo 29, se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (disolución en tetrahydrofurano 1 M; 3,1 ml) con enfriamiento en hielo, seguido de una agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (1,0 g).

TLC: Rf 0,31 (n-hexano:acetato de etilo = 1:2).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,74-1,82 (m, 2H), 1,87-1,93 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,32 (t, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 6,90-6,93 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,17-7,33 (m, 3H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,68 (d, 1H).

5 **Ejemplo 31: Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-hidroxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico (comparativo)**



Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 30.

TLC: Rf 0,33 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

10 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,49-1,62 (m, 2H), 1,68-1,81 (m, 2H), 1,89-2,00 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,44 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 12,24 (s, 2H).

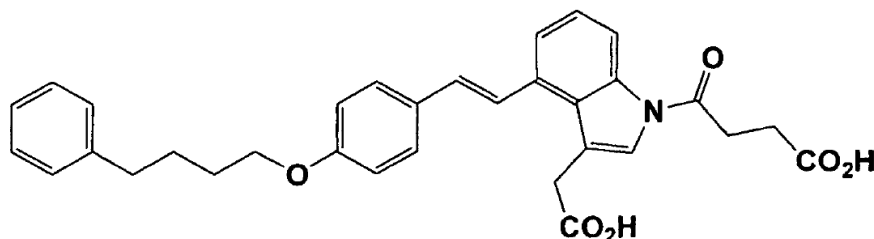
Ejemplo 32: 4-(3-[2-(aliloxi)-2-oxoetil]-4-((E)-2-[4-(4-fenil)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1-il)-4-oxobutanoato de alilo (comparativo)

15 Empleando 4-bromo-1H-indol-3-acetato de alilo en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1, y 1-(4-fenilbutoxi)-4-vinilbenceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 3 para obtener 4-(3-[2-(aliloxi)-2-oxoetil]-4-((E)-2-[4-(4-fenil)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1-il)-4-oxobutanoato de alilo. Después, a una disolución en acetato de etilo (0,5 ml) y acetonitrilo (0,5 ml) de este compuesto (200 mg) se le añadió secuencialmente trietilamina (0,18 ml), 4-dimetilaminopiridina (8 mg) y 4-cloro-4-oxobutanoato de alilo (38 mg), seguido de una agitación a 40 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (100 mg).

TLC: Rf 0,68 (tolueno:acetato de etilo = 4:1).

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,71-1,91 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,54-4,58 (m, 2H), 4,63-4,66 (m, 2H), 5,17-5,38 (m, 4H), 5,78-6,01 (m, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,16-7,36 (m, 6H), 7,44-7,55 (m, 5H), 8,40 (d, 1H).

Ejemplo 33: Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)-4-oxobutanoico (comparativo)



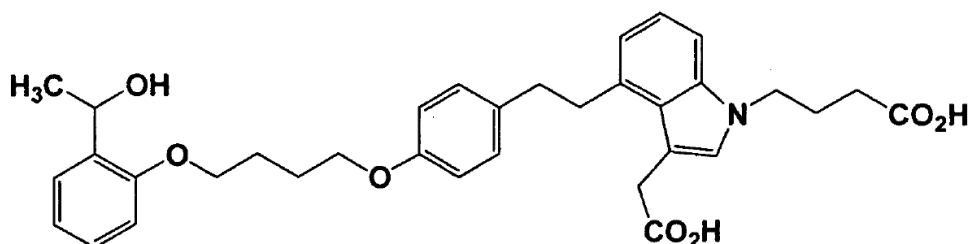
30 A una disolución en tetrahidrofurano (1,5 ml) del compuesto (100 mg) preparado en el Ejemplo 32, se le añadió secuencialmente morfolina (14 pl) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (19 mg), y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (0,17 ml) y agua, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (4 mg).

5 TLC: Rf 0,48 (cloruro de metileno:metanol:ácido acético = 90:10:0,5).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,54-1,80 (m, 4H), 2,56-2,71 (m, 4H), 3,21 (t, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,96-4,09 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,01-7,40 (m, 7H), 7,44-7,66 (m, 4H), 7,81-7,99 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 12,42 (sa, 2H).

Ejemplo 34: Ácido 4-{3-(carboximetil)-4-[2-(4-{4-[2-(1-hidroxietyl)fenoxi]butoxi}fenil)etil]-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)

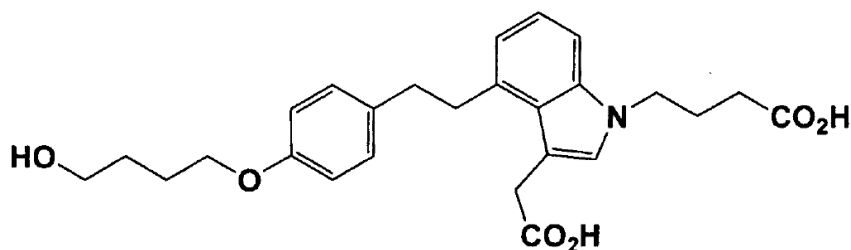


10 A una disolución en metanol (1,0 ml) y tetrahidrofurano (1,0 ml) del compuesto (55 mg) preparado en el Ejemplo 8(20) y paladio al 10%-carbono (al 50% húmedo, 10 mg) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y después el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en una disolución de metanol (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml) y se añadió tetrahidroborato de sodio (28 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (15 mg).

TLC: Rf 0,30 (diclorometano:metanol = 9:1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,25 (d, 3H), 1,63-2,04 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,72-2,88 (m, 2H), 3,01-3,20 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,87-4,23 (m, 6H), 4,73-5,16 (m, 2H), 6,77-6,97 (m, 5H), 6,98-7,08 (m, 1H), 7,09-7,24 (m, 4H), 7,28 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 12,19 (sa, 2H).

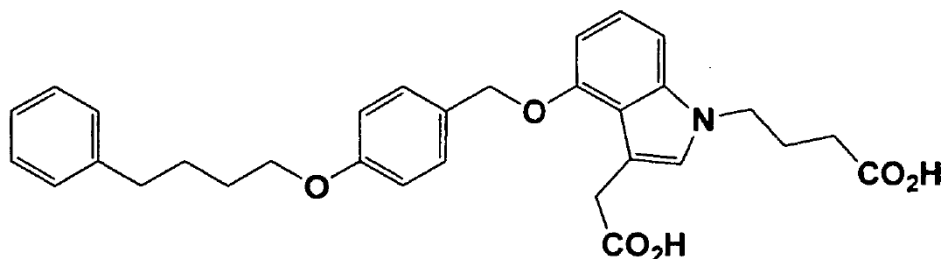
Ejemplo 35: Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-[2-[4-(4-hidroxibutoxi)fenil]etil]-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)



25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 13 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 6(3), se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 31.

TLC: Rf 0,30 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,47-1,61 (m, 2H), 1,64-1,79 (m, 2H), 1,86-2,03 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,73-2,87 (m, 2H), 3,02-3,16 (m, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,78-6,88 (m, 3H), 7,03 (t, 1H), 7,10-7,23 (m, 3H), 7,28 (d, 1H).

Ejemplo 36: Ácido 4-(3-carboximetil)-4-[[4-(4-fenilbutoxi)bencil]oxi]-1H-indol-1-il)butanoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 6 → Ejemplo 7 → Ejemplo 2 → Ejemplo 13 → Ejemplo 5 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 6 en la operación, se utilizó 2-[4-(benciloxi)-1H-indol-3-il]acetonitrilo en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5, se empleó una disolución en metanol:dioxano (proporción en volumen: 5:2) de hidróxido de sodio al 40% en lugar de una disolución de hidróxido de sodio 2 M acuosa, y en la etapa correspondiente al Ejemplo 5, se utilizó 1-(clorometil)-4-(4-fenilbutoxi)benceno en lugar de 1-cloro-4-fenilbutano.

TLC: Rf 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1).

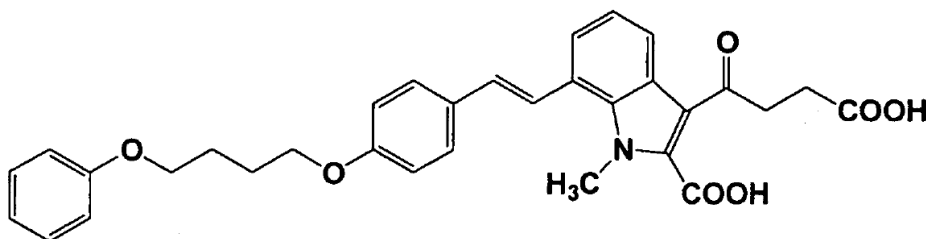
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,59-1,81 (m, 4H), 1,82-1,99 (m, 2H), 2,17 (t, 2H), 2,50-2,69 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,49-6,54 (m, 1H), 6,86-7,08 (m, 4H), 7,11-7,31 (m, 6H), 7,38 (d, 2H), 12,07 (sa, 2H).

Ejemplo 37: 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (comparativo)

A una disolución en N,N-dimetilformamida (3 ml) de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (310 mg), se le añadió carbonato de cesio (510 mg) y yoduro de metilo (111 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió agua a la mezcla de reacción, seguido de una extracción con n-hexano/acetato de etilo (1/1). La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro y después se concentró para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (301 mg).

TLC: Rf 0,49 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,25 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 2,75 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 4,15 (q, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,50 (q, 2H), 7,09 (t, 1H), 7,50 (dt, 1H), 8,05 (dd, 1H).

Ejemplo 38: Ácido 3-(3-carboxipropanoil)-1-metil-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-2-carboxílico (comparativo)

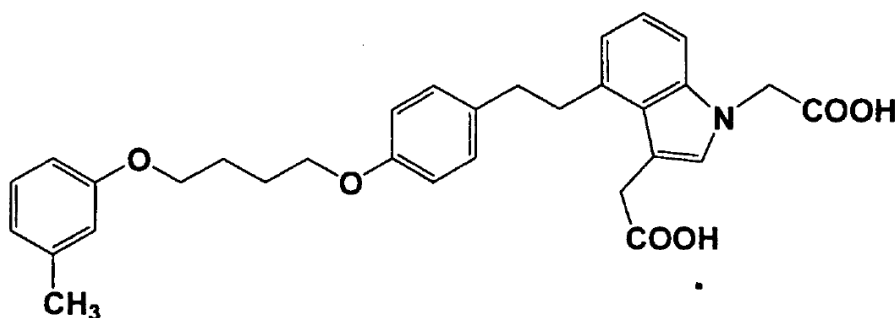
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 3 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 37 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 2, y se empleó 1-etnil-4-[[4-(feniloxi)butil]oxi]benceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

TLC: Rf 0,43 (diclorometano:metanol:ácido acético = 85:15:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,82-1,93 (m, 4H), 2,56 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,97-4,12 (m, 7H), 6,86-7,02 (m, 6H), 7,20-7,32 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 12,10 (s, 1H), 14,50 (s, 1H).

Ejemplo 39(1) al Ejemplo 39(3)

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 13 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 6(3), se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 8(46), 8(47) o 8(50).

5 **Ejemplo 39(1): Ácido 2,2'-[4-(2-{4-[4-(3-metilfenoxi)butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1,3-diil]diacético**

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético = 18:1:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,79-1,90 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 2H), 3,05-3,17 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,93-4,05 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 6,66-6,79 (m, 3H), 6,81-6,90 (m, 3H), 7,02 (dd, 1H), 7,07-7,25 (m, 5H), 12,27 (s, 1H), 12,89 (s, 1H).

10 **Ejemplo 39(2): Ácido 2,2'-[4-(2-{4-[4-(4-metilfenoxi)butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1,3-diil]diacético**

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético = 18:1:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,76-1,91 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,75-2,86 (m, 2H), 3,03-3,18 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,90-4,06 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 6,75-6,91 (m, 5H), 6,96-7,10 (m, 3H), 7,11-7,26 (m, 4H), 12,26 (s, 1H), 12,90 (s, 1H).

Ejemplo 39(3): Ácido 2,2'-[4-(2-{4-[4-(2-propilfenoxi)butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1,3-diil]diacético

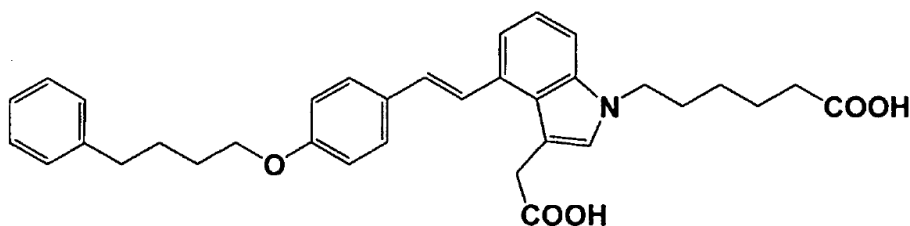
15 TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético = 18:1:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,86 (t, 3H), 1,45-1,61 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 4H), 2,48-2,57 (m, 2H), 2,74-2,88 (m, 2H), 3,04-3,17 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,91-4,11 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 6,78-6,89 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,06-7,26 (m, 6H), 12,27 (s, 1H), 12,89 (s, 1H).

Ejemplo 40(1) al Ejemplo 40(98)

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 2 \rightarrow Ejemplo 3 \rightarrow Ejemplo 4 \rightarrow Ejemplo 5 \rightarrow Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 2 en la operación, se utilizó (4-bromo-1H-indol-3-il)acetato de metilo o un correspondiente compuesto en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1, y en la etapa correspondiente al Ejemplo 2, se empleó 4-bromobutirato de metilo o un correspondiente compuesto, y en la etapa correspondiente al Ejemplo 5, se utilizó 1-cloro-4-fenilbutano o un correspondiente compuesto.

25

Ejemplo 40(1): Ácido 6-(3-(carboximetil)-4{(E)-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil}-1H-indol-1-il)hexanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,41 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,14-1,36 (m, 2H), 1,43-1,59 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 6H), 2,17 (t, 2H), 2,59-2,69 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,95-4,04 (m, 2H), 4,05-4,19 (m, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,99-7,40 (m, 10H), 7,51 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 12,15 (s, 2H).

5 **Ejemplo 40(2): Ácido (1-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il)acético (comparativo)**

TLC: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 9:1).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,41-0,54 (m, 2H), 0,60-0,73 (m, 2H), 1,62-1,79 (m, 4H), 2,05 (s, 2H), 2,57-2,74 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,93-4,06 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,98-7,39 (m, 10H), 7,52 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,26 (sa, 2H).

Ejemplo 40(3): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-oxo-4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico

TLC: Rf 0,46 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,88-2,00 (m, 2H), 2,02-2,13 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,48-7,57 (m, 4H), 7,59-7,72 (m, 2H), 7,96-8,03 (m, 2H), 12,23 (s, 2H).

Ejemplo 40(4): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-[4-(2-cloro-6-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,87-2,03 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,90-7,22 (m, 6H), 7,23-7,42 (m, 4H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,23 (s, 2H).

Ejemplo 40(5): Ácido 4-[4-((E)-2-[4-[4-(2-acetil-4-fluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,60 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,05).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,85-2,02 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,01-4,24 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,10-7,24 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,30-7,44 (m, 4H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,23 (sa, 2H).

Ejemplo 40(6): Ácido 4-[4-((E)-2-[4-[4-(4-acetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 9:1).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,79-2,00 (m, 6H), 2,19 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,00-4,22 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 6,98-7,19 (m, 4H), 7,21-7,39 (m, 3H), 7,52 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 12,23 (sa, 2H).

Ejemplo 40(7): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-[4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,62 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,05).

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,81-2,03 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,01-4,19 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,24-7,40 (m, 5H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,25 (s, 2H).

Ejemplo 40(8): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-[4-(2-metoxi-6-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,58 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-2,00 (m, 6H), 2,15-2,24 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,72-6,78 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,89-6,98 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,26 (sa, 2H).

5 **Ejemplo 40(9): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(2-acetil-4,6-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil]-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,71 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,83-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,01-4,21 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,55-7,64 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (sa, 2H).

10 **Ejemplo 40(10): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(2-acetil-5-fluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil]-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,58 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,01).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,86-2,00 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,04-4,24 (m, 6H), 6,80-6,89 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,02-7,17 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 12,23 (sa, 2H).

Ejemplo 40(11): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(3-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,60 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,01).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,82-2,00 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,96-4,09 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,69-6,77 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,22 (sa, 2H).

Ejemplo 40(12): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(2-acetil-5-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,55 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,88-2,02 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,04-4,21 (m, 6H), 6,82 (d, 1H), 6,90-7,01 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 12,20 (s, 2H).

Ejemplo 40(13): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(2-acetil-3-metoxifenoxi)butoxi]fenil]vinil]-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

30 TLC: Rf 0,57 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-1,87 (m, 4H), 1,88-2,02 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,99-4,08 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,52 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,22 (sa, 2H).

35 **Ejemplo 40(14): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)-2,2-dimetilbutanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,50 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,18(s, 6H), 1,65-1,77 (m, 4H), 1,81-1,97 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,93-4,16 (m, 4H), 6,91 (d, 2H), 6,99-7,38 (m, 10H), 7,51 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 12,36 (sa, 2H).

40 **Ejemplo 40(15): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-(4-[4-(4-fluorofenil)tio]butoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,63 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,61-2,04 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,10-7,21 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,29-7,44 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (sa, 2H).

5 **Ejemplo 40(16): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2,6-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,54 (metanol:diclorometano = 1:9).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-2,03 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,99-4,24 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 7,01-7,21 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 7,30-7,41 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,26 (sa, 2H).

10 **Ejemplo 40(17): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,49 (metanol:diclorometano = 1:9).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,84-2,00 (m, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,98-4,10 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,89-7,03 (m, 5H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,23 (sa, 2H).

15 **Ejemplo 40(18): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[(4-etilbencil)oxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,66 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,16 (t, 3H), 1,76-2,06 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,60 (q, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,92-7,17 (m, 4H), 7,17-7,43 (m, 7H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (sa, 2H).

Ejemplo 40(19): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-4-(4-isobutilbencil)oxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

20 TLC: Rf 0,66 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,86 (d, 6H), 1,72-2,03 (m, 3H), 2,20 (t, 2H), 2,45 (d, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,94-7,22 (m, 6H), 7,26 (s, 1H), 7,29-7,41 (m, 4H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,24 (sa, 2H).

Ejemplo 40(20): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[(4-butilbencil)oxi]fenil]vinil]-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 9:1).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,88 (t, 3H), 1,21-1,37 (m, 2H), 1,47-1,63 (m, 2H), 1,94 (t, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,54-2,62 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,95-7,39 (m, 11H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,23 (s, 2H).

Ejemplo 40(21): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[(4-isopropilbencil)oxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,18 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,88-2,01 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,96-7,16 (m, 4H), 7,23-7,40 (m, 7H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,23 (s, 2H).

Ejemplo 40(22): Ácido 4-[4-((E)-2-[4-(4-bifenililmetoxi)fenil]vinil]-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,87-2,01 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,01-7,16 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,55 (d, 4H), 7,60-7,74 (m, 5H), 12,24 (s, 2H).

35 **Ejemplo 40(23): Ácido 4-[4-((E)-2-[4-(3-bifenililmetoxi)fenil]vinil]-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,43 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,87-2,04 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,99-7,17 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,29-7,41 (m, 3H), 7,41-7,81 (m, 11H), 12,23 (s, 2H).

Ejemplo 40(24): Ácido 4-{3-(carboximetil)-4-[(E)-2-(4-{4-[(2-metilfenil)tio]butoxi}fenil)vinil]-1H-indol-1-il}butanoico (comparativo)

5 TLC: Rf 0,63 (metanol:diclorometano = 1:9).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,01-7,39 (m, 9H), 7,52 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,25 (sa, 2H).

Ejemplo 40(25): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(2-acetil-4-fluorofenoxil)butoxi]fenil}vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]-2-metilbutanoico (comparativo)

10 TLC: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,12 (d, 3H), 1,63-2,17 (m, 6H), 2,20-2,42 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,00-4,22 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 7,00-7,46 (m, 8H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,30 (sa, 2H).

Ejemplo 40(26): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-(4-{3-isobutilbencil}oxi)fenil)vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,30 (diclorometano:metanol = 9:1).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,86 (d, 6H), 1,73-2,03 (m, 3H), 2,20 (t, 2H), 2,46 (d, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,94-7,18 (m, 5H), 7,19-7,42 (m, 6H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,24 (sa, 2H).

Ejemplo 40(27): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-(4-{4-pentilbencil}oxi)fenil)vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,54 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,82-0,88 (m, 3H), 1,20-1,35 (m, 4H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,87-2,01 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,52-2,62 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,97-7,38 (m, 11H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,23 (s, 2H).

Ejemplo 40(28): Ácido 4-{3-(carboximetil)-4-[(E)-2-(4-{4-(trifluorometil)bencil}oxi)fenil]vinil}-1H-indol-1-il}butanoico

TLC: Rf 0,54 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,86-2,02 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,99-7,18 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,28-7,42 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,60-7,72 (m, 3H), 7,73-7,81 (m, 2H), 12,25 (s, 2H).

Ejemplo 40(29): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-(4-[4-(2-propionilfenoxi)butoxi]fenil)vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,65 (metanol:diclorometano = 1:9).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,04 (t, 3H), 1,82-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,94 (q, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,03-4,20 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 6,97-7,18 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,45-7,57 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 12,23 (sa, 2H).

Ejemplo 40(30): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-({2-[(fenilsulfonil)metil]bencil}oxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico (comparativo)

35 TLC: Rf 0,45 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,88-1,99 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,82 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,92-7,17 (m, 5H), 7,21-7,41 (m, 5H), 7,45-7,83 (m, 9H), 12,24 (s, 2H).

Ejemplo 40(31): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-[(E)-2-(4-[3-(trifluorometil)bencil]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,87-2,03 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,99-7,18 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,59-7,87 (m, 5H), 12,22 (s, 2H).

Ejemplo 40(32): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-[(E)-2-{4-[4-(2-clorofenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,86-1,99 (m, 6H), 2,19 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,04-4,18 (m, 6H), 6,89-6,98 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,27-7,37 (m, 3H), 7,40 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 12,21 (s, 2H).

Ejemplo 40(33): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-[(E)-2-{4-[4-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,52 (metanol:diclorometano = 1:9).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,83-2,02 (m, 6H), 2,16-2,24 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 3,79 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,21 (sa, 2H).

Ejemplo 40(34): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-[(E)-2-{4-[4-(2,3,6-trimetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,52 (metanol:diclorometano = 1:9).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,84-2,01 (m, 6H), 2,08-2,24 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,04-4,20 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,22 (sa, 2H).

Ejemplo 40(35): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-[(E)-2-{4-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

25 TLC: Rf 0,35 (metanol:diclorometano = 1:9).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,84-2,01 (m, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,99-4,10 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,90-6,97 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 7,10-7,22 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,22 (sa, 2H).

Ejemplo 40(36): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-[(E)-2-{4-[4-(2,4-dimetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

30

TLC: Rf 0,30 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,82-2,02 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,15-2,27 (m, 5H), 3,83 (s, 2H), 3,92-4,01 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,74-6,83 (m, 1H), 6,87-7,00 (m, 4H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, H), 12,22 (s, 2H).

Ejemplo 40(37): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-[(E)-2-{4-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

35

TLC: Rf 0,28 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,81-2,01 (m, 6H), 2,13-2,25 (m, 11H), 3,74 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,11-4,17 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,23 (s, 2H).

Ejemplo 40(38): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(4-acetil-2-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,60 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,87-2,01 (m, 6H), 2,15-2,25 (m, 5H), 2,48-2,49 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,02-4,21 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,73-7,84 (m, 2H), 12,23 (s, 2H).

Ejemplo 40(39): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(2-acetil-5-metoxifenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,46 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,88-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,06-4,21 (m, 6H), 6,59 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 12,26 (s, 2H).

Ejemplo 40(40): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2,5-dimetilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

15 TLC: Rf 0,39 (metanol:diclorometano = 1:9).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,82-2,00 (m, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,20 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,98-4,10 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,91-7,01 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,58-7,69 (d, 1H), 12,23 (sa, 2H).

Ejemplo 40(41): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2-etil-6-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

20 TLC: Rf 0,37 (metanol:diclorometano = 1:9).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,15 (t, 3H), 1,83-2,03 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,60 (q, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,89-7,05 (m, 5H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,22 (sa, 2H).

Ejemplo 40(42): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2-metil-6-propilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,58 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 0,90 (t, 3H), 1,47-1,63 (m, 2H), 1,83-2,01 (m, 6H), 2,15-2,24 (m, 5H), 2,51-2,58 (m, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,06-4,11 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,88-7,03 (m, 5H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 12,22 (s, 2H).

Ejemplo 40(43): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,44 (metanol:diclorometano = 1:9).

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,81-2,03 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,99-4,21 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,23 (sa, 2H).

Ejemplo 40(44): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(2-alil-6-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,51 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,85-2,02 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,43-3,48 (m, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,99-5,11 (m, 2H), 5,86-6,03 (m, 1H), 6,88-7,09 (m, 6H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,25 (s, 2H).

5 **Ejemplo 40(45): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(2-acetil-4-cloro-5-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,87-2,02 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,11-4,24 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 12,20 (s, 2H).

10 **Ejemplo 40(46): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,44 (metanol:diclorometano = 1:9).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,84-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,01-4,21 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,09-7,20 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,23 (sa, 2H).

15

Ejemplo 40(47): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2,4-dicloro-6-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,44 (metanol:diclorometano = 1:9).

RMN de ^1H (Cl_3OD): δ 2,01-2,21 (m, 6H), 2,30-2,39 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,15-7,24 (m, 3H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,56 (d, 2H), 7,76 (d, 1H).

20

Ejemplo 40(48): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-4-metoxifenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,37 (metanol:diclorometano = 1:9).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,82-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,00-4,11 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,06-7,17 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,21 (sa, 2H).

25

Ejemplo 40(49): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2,3-diclorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,87-1,96 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,99-4,22 (m, 6H), 6,89-6,98 (m, 2H), 7,01-7,23 (m, 4H), 7,24-7,39 (m, 4H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,22 (s, 2H).

30

Ejemplo 40(50): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2,4-diclorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,82-1,97 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,02-4,20 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,29-7,39 (m, 3H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 12,23 (s, 2H).

35

Ejemplo 40(51): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-5-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,60 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,83-2,03 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,01-4,18 (m, 6H), 6,67-6,78 (m, 1H), 6,85-7,00 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,21-7,40 (m, 4H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,21 (s, 2H).

Ejemplo 40(52): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(2-acetil-4,6-dimetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

5 TLC: Rf 0,64 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,83-2,01 (m, 6H), 2,16-2,30 (m, 8H), 2,54 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,90-6,98 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,10-7,23 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,22 (s, 2H).

10 **Ejemplo 40(53): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(5-fluoro-2-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,63 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,84-2,02 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,20 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,97-4,10 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,63 (ddd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,01-7,19 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (s, 2H).

15 **Ejemplo 40(54): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-5-fluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,82-2,02 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,04-4,24 (m, 6H), 6,75-6,85 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,01-7,19 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,22 (s, 2H).

20 **Ejemplo 40(55): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4((E)-2-{4-[4-(2-cloro-4-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,52 (metanol:diclorometano = 1:9).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,83-2,00 (m, 6H), 2,16-2,24 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,99-4,20 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 7,00-7,17 (m, 4H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,19 (sa, 2H).

25 **Ejemplo 40(56): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(3-cloro-2-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,50 (metanol:diclorometano = 1:9).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,86-2,01 (m, 6H), 2,15-2,24 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,02-4,10 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,91-7,05 (m, 4H), 7,07-7,20 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (sa, 2H).

Ejemplo 40(57): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2,3,5-trimetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,48 (metanol:diclorometano = 1:9).

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,85-2,00 (m, 6H), 2,02 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,17-2,24 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,94-4,03 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (sa, 2H).

Ejemplo 40(58): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(3-clorofenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,54 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,97-4,09 (m, 4H), 4,10-4,17 (m, 2H), 6,78-7,03 (m, 5H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,28-7,41 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,20 (s, 2H).

Ejemplo 40(59): Ácido 4-{3-(carboximetil)-4-((E)-2-(4-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]butoxi}fenil)vinil)-1H-indol-1-il}butanoico

5 TLC: Rf 0,44 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,81-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,99-4,08 (m, 2H), 4,10-4,21 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 7,01-7,16 (m, 3H), 7,23-7,40 (m, 4H), 7,53 (d, 2H), 7,57-7,70 (m, 3H), 12,23 (s, 2H).

Ejemplo 40(60): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(4-etilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,46 (metanol:diclorometano = 1:9).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,13 (t, 3H), 1,75-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,50-2,58 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,96-4,02 (m, 2H), 4,03-4,09 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,01-7,18 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,22 (sa, 2H).

Ejemplo 40(61): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(4-metoxifenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

15 TLC: Rf 0,57 (acetato de etilo).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,76-2,02 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,80-6,90 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,23 (sa, 2H).

Ejemplo 40(62): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

20

TLC: Rf 0,50 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,84-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,04-4,21 (m, 6H), 6,90-7,19 (m, 7H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (s, 2H).

Ejemplo 40(63): Ácido 4-{3-(carboximetil)-4-[(E)-2-(4-{4-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]butoxi}fenil)vinil]-1H-indol-1-il}butanoico

25

TLC: Rf 0,52 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,88-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,05-4,18 (m, 4H), 4,19-4,27 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,30-7,44 (m, 3H), 7,47-7,56 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 12,22 (s, 2H).

Ejemplo 40(64): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(6-cloro-2-fluoro-3-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

30

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,86-2,01 (m, 6H), 2,16-2,24 (m, 5H), 3,84 (s, 2H), 4,03-4,20 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 6,98-7,09 (m, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (s, 2H).

Ejemplo 40(65): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

35

TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,85-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,03-4,19 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 7,01-7,23 (m, 4H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,21 (s, 2H).

Ejemplo 40(66): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(4,5-difluoro-2-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,34 (metanol:diclorometano = 1:9).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,84-2,02 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,98-4,09 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,01-7,24 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,22 (sa, 2H).

Ejemplo 40(67): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2,3-dimetilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,52 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,85-2,01 (m, 6H), 2,07 (s, 3H), 2,16-2,24 (m, 5H), 3,83 (s, 2H), 3,94-4,04 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,23 (s, 2H).

Ejemplo 40(68): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,55 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,87-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,04-4,23 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 6,99-7,09 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,22 (s, 2H).

Ejemplo 40(69): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propoxi]fenil}vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,45 (metanol:diclorometano = 1:9).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 0,85 (t, 3H), 1,37-1,53 (m, 2H), 1,88-2,02 (m, 2H), 2,14-2,31 (m, 4H), 2,51-2,56 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,10-4,22 (m, 4H), 4,26 (t, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 12,22 (sa, 2H), 12,82 (s, 1H).

Ejemplo 40(70): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(2-acetil-6-clorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

25 TLC: Rf 0,55 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,85-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,19-7,41 (m, 4H), 7,47-7,75 (m, 5H), 12,24 (s, 2H).

Ejemplo 40(71): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

30 TLC: Rf 0,42 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,88-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,29-7,39 (m, 4H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,22 (s, 2H).

Ejemplo 40(72): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2,6-dicloro-4-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

35 TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,85-2,00 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,48-7,57 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 12,22 (s, 2H).

Ejemplo 40(73): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(2-acetil-6-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,83-2,00 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,77-3,89 (m, 4H), 4,01-4,08 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,90-6,98 (m, 2H), 7,02-7,17 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,30-7,44 (m, 4H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,24 (s, 2H).

Ejemplo 40(74): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(2-acetil-4-fluoro-6-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,43 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,81-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,77-3,86 (m, 4H), 4,06 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,10-7,21 (m, 2H), 7,24-7,39 (m, 4H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,22 (s, 2H).

Ejemplo 40(75): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(2-acetil-3-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

15 TLC: Rf 0,46 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,81-2,02 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,09-4,19 (m, 4H), 6,85 (dd, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,29-7,47 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,22 (s, 2H).

Ejemplo 40(76): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(3,4-dimetilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

20

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,80-2,00 (m, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,93-4,00 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,20 (s, 2H).

Ejemplo 40(77): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(3,4,5-trimetilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

25

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,74-2,00 (m, 6H), 2,02 (s, 3H), 2,13-2,24 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,91-3,99 (m, 2H), 4,01-4,08 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,57 (s, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,22 (s, 2H).

Ejemplo 40(78): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(3,5-dimetilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,30 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,79-1,88 (m, 4H), 1,89-2,03 (m, 2H), 2,16-2,23 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,92-4,01 (m, 2H), 4,02-4,08 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,54 (s, 3H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,17 (s, 2H).

Ejemplo 40(79): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(3,4-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,36 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,82-2,00 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,97-4,08 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,71-6,83 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,01-7,16 (m, 3H), 7,23-7,39 (m, 4H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,14 (s, 2H).

Ejemplo 40(80): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2,3,4-trifluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

5 TLC: Rf 0,50 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,82-2,01 (m, 6H), 2,19 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,02-4,09 (m, 2H), 4,10-4,17 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 6,99-7,09 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,18-7,30 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,33 (s, 2H).

10 **Ejemplo 40(81): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,44 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,74-2,02 (m, 6H), 2,13-2,24 (m, 5H), 3,83 (s, 2H), 3,94-4,01 (m, 2H), 4,02-4,10 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,74 (ddd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,98-7,09 (m, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,16 (s, 2H).

15 **Ejemplo 40(82): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(3-fluoro-4-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,44 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-2,01 (m, 6H), 2,13 (d, 3H), 2,16-2,23 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,95-4,08 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,01-7,19 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,24 (s, 2H).

Ejemplo 40(83): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2,4,5-trimetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,42 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,79-2,00 (m, 6H), 2,07 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,92-4,01 (m, 2H), 4,03-4,09 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,21 (s, 2H).

Ejemplo 40(84): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2-metoxifenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,50 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,79-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,96-4,03 (m, 2H), 4,05-4,10 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,78-6,99 (m, 6H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,17 (s, 2H).

Ejemplo 40(85): Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-(3-acetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico

35 TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,84-2,02 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,03-4,18 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 12,21 (s, 2H).

40 **Ejemplo 40(86): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(4-clorofenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,50 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-2,03 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,96-4,09 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,88-6,99 (m, 4H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,22-7,39 (m, 5H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,17 (s, 2H).

Ejemplo 40(87): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(3-etilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

5 TLC: Rf 0,51 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,15 (t, 3H), 1,78-2,04 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,94-4,08 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,66-6,82 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,10-7,21 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,22 (s, 2H).

10 **Ejemplo 40(88): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(3-metoxifenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico**

TLC: Rf 0,55 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,79-2,01 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,98-4,10 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,46-6,59 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,20 (s, 2H).

15 **Ejemplo 40(89): Ácido [1-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-4-((E)-2-{4-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]acético**

TLC: Rf 0,45 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,44-0,54 (m, 2H), 0,61-0,71 (m, 2H), 1,77-2,00 (m, 4H), 2,05 (s, 2H), 2,17 (s, 9H), 3,74 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,16 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,26-7,38 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,27 (sa, 2H).

Ejemplo 40(90): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(4-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,74-2,06 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,95-4,09 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,88-7,17 (m, 8H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,35 (s, 2H).

Ejemplo 40(91): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(3-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,51 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,76-2,02 (m, 6H), 2,19 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,99-4,09 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,58-6,85 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,22-7,34 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,23 (s, 2H).

Ejemplo 40(92): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluoro-4-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,79-2,00 (m, 6H), 2,13-2,26 (m, 5H), 3,83 (s, 2H), 3,97-4,18 (m, 6H), 6,84-7,01 (m, 4H), 7,06 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 11,97 (s, 2H).

Ejemplo 40(93): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-{4-[4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,41 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,24 (sa, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,23-7,00 (m, 5H), 6,93 (d, 2H), 4,22-3,98 (m, 6H), 3,84 (s, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,03-1,80 (m, 6H).

Ejemplo 40(94): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico (comparativo)

5 TLC: Rf 0,48 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,20 (sa, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,29-7,18 (m, 3H), 7,18-7,01 (m, 4H), 6,96 (d, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,08 (dd, 2H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,79 (dd, 2H), 2,20 (t, 2H), 1,94 (quintete, 2H).

10 **Ejemplo 40(95): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,47 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,24 (sa, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,23-7,01 (m, 6H), 6,96 (d, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,12-2,95 (m, 2H), 2,70-2,50 (m, 3H), 2,20 (t, 2H), 2,02-1,86 (m, 4H).

15 **Ejemplo 40(96): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-[3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,57 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,23 (sa, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23-7,00 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,02 (dd, 2H), 2,55 (dd, 2H), 2,54-2,34 (m, 1H), 2,20 (t, 2H), 1,94 (quintete, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H).

Ejemplo 40(97): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-[4-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,83-2,02 (m, 6H), 2,16-2,25 (m, 8H), 3,76 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,30 (s, 2H).

Ejemplo 40(98): Ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-[4-(3-fluoro-2-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,83-2,01 (m, 6H), 2,05 (d, 3H), 2,20 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,00-4,11 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,09-7,20 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,25 (s, 2H).

Ejemplo 41: 4-(7-bromo-1H-indol-3-il)-4-oxobutanoato de etilo (comparativo)

35 A una disolución en diclorometano (50 ml) de cloruro de aluminio (6,80 g), se le añadió cloruro del éster monoetílico del ácido succínico (8,39 g) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió 7-bromoindol (5,0 g), seguido de una agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua helada y acetato de etilo, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se lavó con éter diisopropílico para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (6,04 g).

40 TLC: Rf 0,53 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,27 (t, 3H), 2,79 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 4,17 (q, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,72 (sa, 1H).

Ejemplo 42: 4-(7-bromo-1H-indol-3-il)butanoato de etilo (comparativo)

5 A una disolución en tetrahidrofurano (20 ml) del compuesto (700 mg) preparado en el Ejemplo 41, se le añadió borohidruro de sodio (106 mg) a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y después se añadió gota a gota un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0,82 ml) a $-30\text{ }^\circ\text{C}$, y después la mezcla se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo was se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 \rightarrow 85:15) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (483 mg).

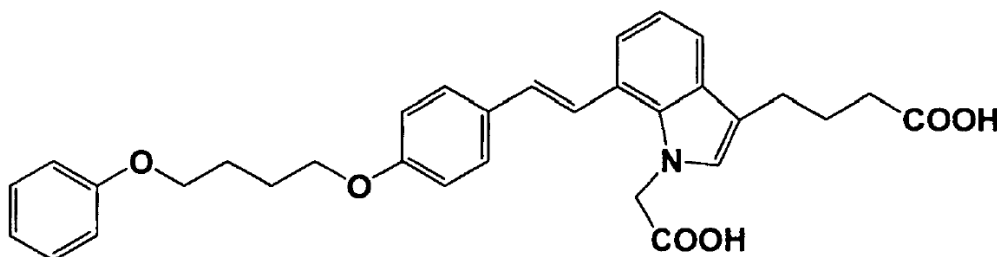
TLC: Rf 0,53 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,24 (t, 3H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 4,12 (q, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H).

15 **Ejemplo 43: 4-{7-bromo-1-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il}butanoato de etilo (comparativo)**

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 37 para obtener el compuesto del título. En lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 42, y se empleó 2-bromoacetato de metilo en lugar de yoduro de metilo.

Ejemplo 44: Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico



20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 3 \rightarrow Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 3 en la operación, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 43 was used en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 2, y se empleó 1-(4-fenoxibutoxi)-4-vinilbenceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

TLC: Rf 0,50 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,73-1,94 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,92-4,13 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 6,84-6,98 (m, 6H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,21-7,33 (m, 3H), 7,40-7,60 (m, 4H).

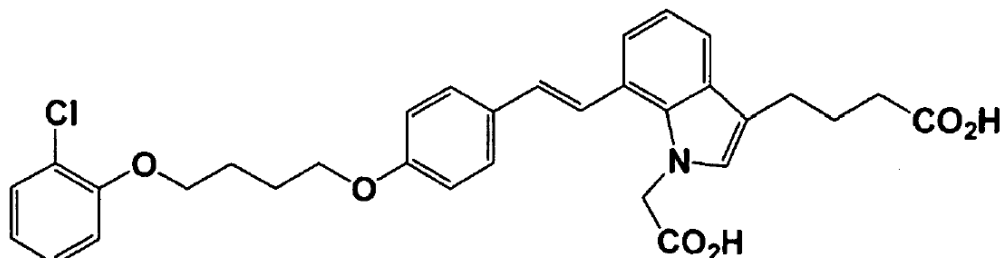
Ejemplo 44(1) al Ejemplo 44(95)

Utilizando un correspondiente compuesto, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 41 \rightarrow Ejemplo 42 \rightarrow Ejemplo 43 \rightarrow Ejemplo 44 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

30 **Ejemplo 44(1): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,44 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

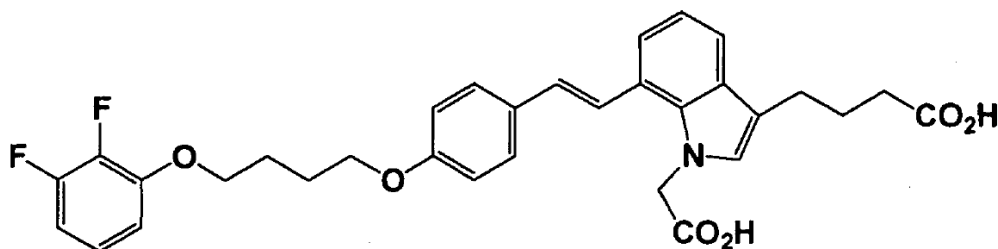
RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,76-2,00 (m, 6H), 2,16 (s, 9H), 2,27 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,86-6,98 (m, 3H), 7,01 (t, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,40-7,57 (m, 4H).

Ejemplo 44(2): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-clorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,75-2,01 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,99-4,21 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 6,87-6,97 (m, 4H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,38-7,58 (m, 5H).

5 **Ejemplo 44(3): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**



TLC: Rf 0,45 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-1,96 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,86-7,19 (m, 8H), 7,26 (d, 1H), 7,41-7,58 (m, 4H).

10 **Ejemplo 44(4): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(3-cloro-2-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,31 (diclorometano:metanol = 9:1).

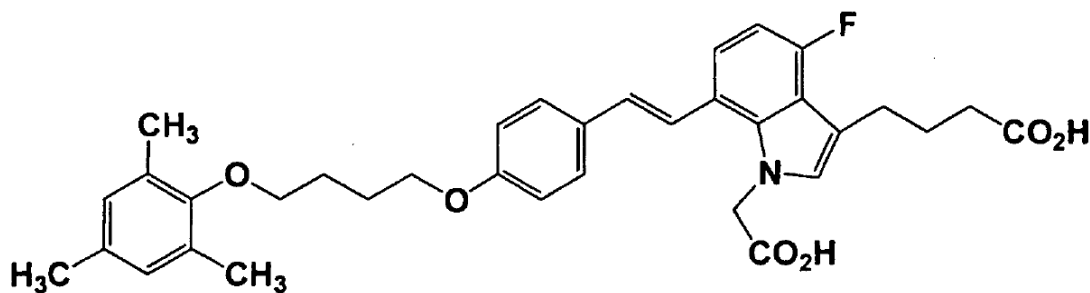
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,75-1,99 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,07 (s, 4H), 5,13 (s, 2H), 6,81-7,10 (m, 7H), 7,16 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,39-7,59 (m, 4H).

15 **Ejemplo 44(5): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-3,6-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,31 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,76-2,01 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,02-4,12 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,85-6,97 (m, 3H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,15-7,31 (m, 2H), 7,31-7,43 (m, 1H), 7,43-7,57 (m, 4H).

20 **Ejemplo 44(6): Ácido 4-[1-(carboximetil)-4-fluoro-7-((E)-2-{4-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**



TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

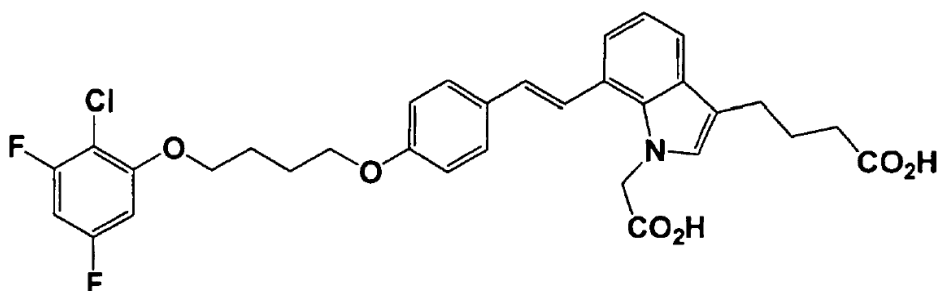
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,74-2,01 (m, 6H), 2,17 (s, 9H), 2,26 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,71-6,82 (m, 3H), 6,85 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,41-7,54 (m, 3H).

5 **Ejemplo 44(7): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,46 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,75-2,02 (m, 6H), 2,26 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,89-7,22 (m, 7H), 7,40-7,52 (m, 3H).

10 **Ejemplo 44(8): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**



TLC: Rf 0,32 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-1,98 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,02-4,13 (m, 2H), 4,14-4,23 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,97-7,12 (m, 4H), 7,26 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 12,02 (s, 1H), 12,98 (s, 1H).

15 **Ejemplo 44(9): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2,3-diclorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 9:1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-1,98 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,03-4,12 (m, 2H), 4,12-4,21 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 12,05 (s, 1H), 12,95 (s, 1H).

Ejemplo 44(10): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2,6-diclorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,34 (diclorometano:metanol = 9:1).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-2,03 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,96-4,17 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,39-7,59 (m, 6H), 12,05 (s, 1H), 12,95 (s, 1H).

Ejemplo 44(11): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,55 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,41 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,18-7,06 (m, 3H), 7,02 (t, 1H), 6,98-6,86 (m, 4H), 6,81 (t, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,12-3,96 (m, 4H), 2,67 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,96-1,78 (m, 6H).

Ejemplo 44(12): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(4-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,56 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,34 (sa, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,16-6,86 (m, 9H), 5,08 (s, 2H), 4,11-3,93 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,93-1,77 (m, 6H).

Ejemplo 44(13): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,55 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,28 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,11-6,85 (m, 8H), 5,12 (s, 2H), 4,12-3,95 (m, 4H), 2,67 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,96-1,77 (m, 6H).

Ejemplo 44(14): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,4-dicloro-6-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,56 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,32 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,01-1,77 (m, 6H).

Ejemplo 44(15): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(4,5-difluoro-2-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

25 TLC: Rf 0,32 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,75-1,95 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,96-4,14 (m, 4H), 5,13 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 12,07 (s, 1H), 12,93 (s, 1H).

Ejemplo 44(16): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

30

TLC: Rf 0,32 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,77-2,00 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,09-7,18 (m, 1H), 7,22-7,35 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 12,03 (s, 1H), 13,00 (s, 1H).

Ejemplo 44(17): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

35

TLC: Rf 0,34 (diclorometano:metanol = 9:1).

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,75-1,98 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,01-4,17 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 6,85-6,98 (m, 4H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,10-7,24 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 12,06 (s, 1H), 12,92 (s, 1H).

Ejemplo 44(18): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(3-fluorofenoxy)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,34 (diclorometano:metanol = 9:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,77-1,95 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,00-4,12 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 6,68-6,86 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 12,09 (s, 1H), 12,98 (s, 1H).

Ejemplo 44(19): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi]butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,42 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,71-2,01 (m, 6H), 2,22 (s, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,72-6,98 (m, 5H), 7,02 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,39-7,60 (m, 4H), 12,05 (s, 1H), 12,92 (s, 1H).

Ejemplo 44(20): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,4-diclorofenoxy)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,41 (diclorometano:metanol = 9:1).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,77-1,95 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,04-4,11 (m, 2H), 4,10-4,18 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 12,02 (s, 1H), 12,99 (s, 1H).

Ejemplo 44(21): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-4-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

20 TLC: Rf 0,41 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,78-1,97 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,93-4,19 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,98-7,12 (m, 4H), 7,23 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 12,06 (s, 1H), 12,97 (s, 1H).

Ejemplo 44(22): Ácido 4-[7-((E)-2-{4-[4-(2-acetil-4-cloro-5-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1-(carboximetil)-1H-indol-3-il]butanoico

25

TLC: Rf 0,49 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,68 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,03-1,77 (m, 6H).

Ejemplo 44(23): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3,4-trifluorofenoxy)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

30

TLC: Rf 0,49 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,25 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,31-7,18 (m, 2H), 7,11-6,98 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,97-1,76 (m, 6H).

Ejemplo 44(24): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,6-dicloro-4-fluorofenoxy)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,51 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,24 (sa, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,02-1,77 (m, 6H).

5 **Ejemplo 44(25): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,41 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-2,00 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,01-4,15 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 12,07 (s, 1H), 12,93 (s, 1H).

10 **Ejemplo 44(26): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(6-cloro-2-fluoro-3-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,41 (diclorometano:metanol = 9:1).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-2,00 (m, 6H), 2,22 (d, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,02-4,14 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 12,09 (s, 1H), 12,90 (s, 1H).

Ejemplo 44(27): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3,6-trimetilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,28 (metanol:diclorometano = 1:9).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-2,01 (m, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,87-6,98 (m, 4H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,38-7,60 (m, 4H).

Ejemplo 44(28): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluoro-4-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,44 (metanol:diclorometano = 1:9).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-1,95 (m, 6H), 2,19 (d, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,02-4,09 (m, 2H), 4,09-4,16 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,85-7,11 (m, 7H), 7,26 (d, 1H), 7,40-7,58 (m, 4H).

Ejemplo 44(29): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-etil-6-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,30 (metanol:diclorometano = 1:9).

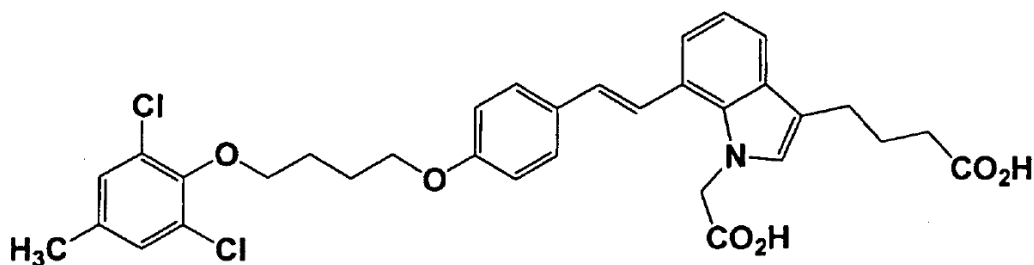
30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,15 (t, 3H), 1,77-2,02 (m, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,24-2,32 (m, 2H), 2,54-2,79 (m, 4H), 3,79 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,86-7,10 (m, 8H), 7,26 (d, 1H), 7,39-7,60 (m, 4H).

Ejemplo 44(30): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,31 (metanol:diclorometano = 1:9).

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,76-1,97 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,09-7,23 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H).

Ejemplo 44(31): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico



TLC: Rf 0,41 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-2,01 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 12,08 (s, 1H), 12,95 (s, 1H).

5 **Ejemplo 44(32): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-4,5-dimetilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,75-1,98 (m, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,99-4,15 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,91-6,98 (m, 3H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 12,07 (s, 1H), 12,94 (s, 1H).

10 **Ejemplo 44(33): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-5-metilfenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,37 (metanol:diclorometano:ácido acético = 5:95:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,14 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (ddd, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,16-4,02 (m, 4H), 2,67 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,94-1,77 (m, 6H).

15 **Ejemplo 44(34): Ácido 4-[7-((E)-2-{4-[4-(2-acetil-4-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1-(carboximetil)-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,35 (metanol:diclorometano:ácido acético = 5:95:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,26 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,43-7,30 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,22-4,01 (m, 4H), 2,67 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,02-1,76 (m, 6H).

20 **Ejemplo 44(35): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-5-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**

25 TLC: Rf 0,37 (metanol:diclorometano:ácido acético = 5:95:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,25 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,80 (dt, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,22-4,02 (m, 4H), 2,67 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,99-1,78 (m, 6H).

30 **Ejemplo 44(36): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3,5-trifluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,37 (metanol:diclorometano = 1:9).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-1,95 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,86-7,11 (m, 7H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,51 (d, 1H).

Ejemplo 44(37): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,38 (metanol:diclorometano = 1:9).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,66-1,78 (m, 4H), 1,78-1,93 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,58-2,76 (m, 4H), 3,91-4,10 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,87-6,95 (m, 4H), 7,01 (t, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,14-7,32 (m, 6H), 7,41-7,57 (m, 3H).**5 Ejemplo 44(38): Ácido 3-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)propanoico**

TLC: Rf 0,46 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,80-1,94 (m, 4H), 2,57 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,98-4,10 (m, 4H), 5,09 (s, 2H), 6,83-6,96 (m, 6H), 7,02 (dd, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,40-7,57 (m, 4H), 12,08 (s, 2H).**10 Ejemplo 44(39): Ácido 3-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]propanoico**

TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,82-1,98 (m, 4H), 2,57 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,12-4,23 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,80-7,15 (m, 8H), 7,26 (d, 1H), 7,40-7,58 (m, 4H), 12,09 (s, 2H).**15 Ejemplo 44(40): Ácido 4-[1-(carboximetil)-5-cloro-7-((E)-2-[4-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,46 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,74-2,00 (m, 6H), 2,17 (s, 9H), 2,27 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,43-7,56 (m, 4H).**20 Ejemplo 44(41): Ácido 4-(1-(carboximetil)-5-cloro-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico**

TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,73-1,93 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,97-4,12 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 6,87-6,97 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,43-7,57 (m, 4H).**25 Ejemplo 44(42): Ácido 4-[1-(carboximetil)-5-cloro-7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,45 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,73-1,96 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,88-7,18 (m, 7H), 7,24 (d, 1H), 7,43-7,56 (m, 4H).**30 Ejemplo 44(43): Ácido 4-(1-(carboximetil)-5-metil-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico**

TLC: Rf 0,57 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,40 (sa, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,32-7,20 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98-6,86 (m, 6H), 5,08 (s, 2H), 4,12-3,96 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 1,94-1,76 (m, 6H).**35 Ejemplo 44(44): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-5-metil-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,55 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,34 (sa, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,19-6,86 (m, 8H), 5,08 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 1,98-1,76 (m, 6H).

Ejemplo 44(45): Ácido 5-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)pentanoico

TLC: Rf 0,52 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,52-1,69 (m, 4H), 1,80-2,03 (m, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,94-4,17 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 6,64-7,10 (m, 8H), 7,20-7,34 (m, 3H), 7,37-7,62 (m, 4H), 12,01 (s, 2H).

Ejemplo 44(46): Ácido 5-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]pentanoico

TLC: Rf 0,40 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,52-1,71 (m, 4H), 1,82-1,98 (m, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,12-4,20 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,86-7,07 (m, 7H), 7,12 (ddd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,46-7,63 (m, 3H), 12,03 (s, 1H), 12,97 (s, 1H).

Ejemplo 44(47): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil]-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]butanoico

15 TLC: Rf 0,40 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,72-1,97 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,88-7,19 (m, 6H), 7,21 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,46-7,58 (m, 3H).

Ejemplo 44(48): Ácido 4-(1-(carboximetil)-2-metil-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

20 TLC: Rf 0,55 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,65-1,82 (m, 2H), 1,82-1,94 (m, 4H), 2,15-2,30 (m, 5H), 2,67 (t, 2H), 3,97-4,10 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 6,83-7,03 (m, 7H), 7,15 (d, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,44-7,58 (m, 3H).

Ejemplo 44(49): Ácido 4-(1-(carboximetil)-5-fluoro-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

25 TLC: Rf 0,56 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1)

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,31 (sa, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,34-7,08 (m, 5H), 7,02 (d, 1H), 7,00-6,86 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,11-3,96 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,95-1,74 (m, 6H).

Ejemplo 44(50): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2,3-trifluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil]-5-fluoro-1H-indol-3-il]butanoico

30 TLC: Rf 0,56 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,40 (sa, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,26-6,90 (m, 9H), 5,15 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,27 (t, 2H), 1,97-1,75 (m, 6H).

Ejemplo 44(51): Ácido 4-(1-(carboximetil)-6-metil-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

35 TLC: Rf 0,57 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,28 (sa, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,36-7,22 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,00-6,85 (m, 7H), 6,49 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,12-3,94 (m, 4H), 2,64 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 1,95-1,74 (m, 6H).

Ejemplo 44(52): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-6-metil-1H-indol-3-il]butanoico

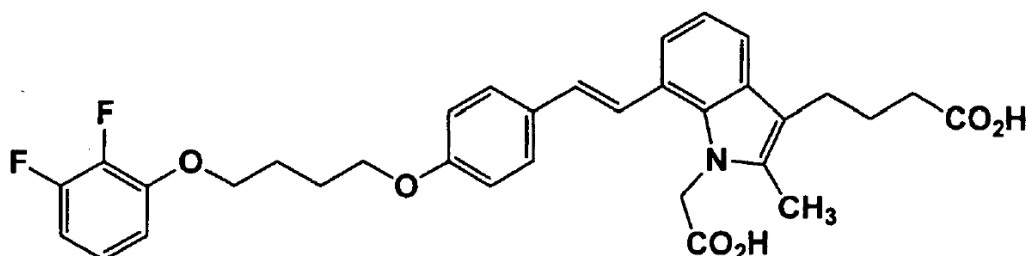
TLC: Rf 0,57 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,29 (sa, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,16-6,86 (m, 7H), 6,49 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 1,98-1,76 (m, 6H).

Ejemplo 44(53): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-{2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]etil}-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,45 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,75-1,93 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,75-2,87 (m, 2H), 2,98-3,11 (m, 2H), 3,93-4,07 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 6,81-6,96 (m, 7H), 7,04 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,32-7,37 (m, 1H).

Ejemplo 44(54): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,56 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,64-1,96 (m, 6H), 2,15-2,30 (m, 5H), 2,67 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,22 (m, 8H), 7,39 (d, 1H), 7,44-7,58 (m, 3H).

Ejemplo 44(55): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[6-(4-fenoxibutoxi)-3-piridinil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,46 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,63-1,91 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,88-4,03 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,85-6,94 (m, 3H), 7,00 (t, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,35-7,48 (m, 2H), 7,76-7,90 (m, 2H).

Ejemplo 44(56): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-5-metil-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,54 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,24 (sa, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15-6,82 (m, 7H), 5,08 (s, 2H), 4,25-4,00 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 2,01-1,75 (m, 6H).

Ejemplo 44(57): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,50 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,35 (sa, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,18-6,98 (m, 5H), 6,95 (d, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,23-4,03 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 2,27 (t, 2H), 1,98-1,74 (m, 6H).

Ejemplo 44(58): Ácido 4-[1-(carboximetil-7-((E)-2-[4-[4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-6-metil-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,51 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,34 (sa, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,99-6,88 (m, 4H), 6,49 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,24-4,02 (m, 4H), 2,64 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 1,98-1,75 (m, 6H).

Ejemplo 44(59): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[5-(4-fenoxibutoxi)-2-piridinil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,50 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,77-1,95 (m, 6H), 2,21-2,32 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,97-4,08 (m, 2H), 4,09-4,21 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,85-7,13 (m, 6H), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,39 (dd, 1H), 7,45-7,57 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

Ejemplo 44(60): Ácido (3S)-4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)-3-metilbutanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 9:1).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (d, 3H), 1,79-1,94 (m, 4H), 2,06 (dd, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 2,28 (dd, 1H), 2,44-2,57 (m, 1H), 2,67 (dd, 1H), 3,93-4,14 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 6,86-6,98 (m, 6H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,20-7,33 (m, 3H), 7,39-7,61 (m, 4H), 12,07 (s, 1H), 13,00 (s, 1H).

Ejemplo 44(61): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,55 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,30 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,37-7,14 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,02 (quintete, 2H), 1,85 (quintete, 2H).

Ejemplo 44(62): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(3-fenoxipropoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,56 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,34 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,33-7,21 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,03-6,86 (m, 6H), 5,12 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,17 (quintete, 2H), 1,85 (quintete, 2H).

Ejemplo 44(63): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,56 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,34 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,30-7,18 (m, 3H), 7,17-7,05 (m, 3H), 7,02 (t, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,09 (dd, 2H), 2,97-2,82 (m, 1H), 2,79 (dd, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,85 (quintete, 2H).

Ejemplo 44(64): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[3-(3-fluorofenil)propoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

35 TLC: Rf 0,54 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,35 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,38-7,22 (m, 2H), 7,13-6,96 (m, 5H), 6,94 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 2,77(t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,85 (quintete, 2H).

Ejemplo 44(65): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-(4-[3-(2-fluorofenil)propoxi]fenil)vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,54 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,38 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,37-7,20 (m, 3H), 7,19-7,09 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,84 (quintete, 2H).

Ejemplo 44(66): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-(4-[3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propoxi]fenil)vinil)-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,28 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,22-7,13 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 3H), 7,02 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,02 (dd, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,55 (dd, 2H), 2,50-2,36 (m, 1H), 2,28 (t, 2H), 1,93-1,73 (m, 4H), 1,67-1,54 (m, 2H).

Ejemplo 44(67): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[3-metil-4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)

15 TLC: Rf 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,77-1,96 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 3,96-4,13 (m, 4H), 5,11 (s, 2H), 6,84-6,97 (m, 5H), 7,01 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,21-7,53 (m, 7H).

Ejemplo 44(68): Ácido 4-[7-((E)-2-[3-acetil-4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1-(carboximetil)-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)

20 TLC: Rf 0,36 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,77-2,01 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,00-4,10 (m, 2H), 4,14-4,29 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,86-7,11 (m, 6H), 7,19 (d, 1H), 7,23-7,32 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,68-7,81 (m, 2H).

Ejemplo 44(69): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-(4-[3-(2-fluorofenoxi)propoxi]fenil)vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

25 TLC: Rf 0,56 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,26 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,26-7,08 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,00-6,86 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,20 (quintete, 2H), 1,85 (quintete, 2H).

Ejemplo 44(70): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-(4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil)vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

30

TLC: Rf 0,54 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,33 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,00-6,86 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 4,22 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,20 (quintete, 2H), 1,85 (quintete, 2H).

Ejemplo 44(71): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-(4-[3-(4,5-difluoro-2-metilfenoxi)propoxi]fenil)vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

35

TLC: Rf 0,52 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 12,37 (sa, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,18 (quintete, 2H), 1,85 (quintete, 2H).

Ejemplo 44(72): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[3-(3-cloro-2-metilfenoxi)propoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,24 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-1,92 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,95-7,05 (m, 5H), 7,08 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 11,51-13,53 (m, 2H).

Ejemplo 44(73): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[3-(2-metilfenoxi)propoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,24 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-1,91 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,14-2,23 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,81 (dt, 1H), 6,86-6,98 (m, 4H), 7,01 (dd, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,48-7,57 (m, 1H), 11,28-13,21 (m, 2H).

Ejemplo 44(74): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[3-(2,3-diclorofenoxi)propoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

15 TLC: Rf 0,21 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-1,92 (m, 2H), 2,14-2,26 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,86-6,97 (m, 3H), 7,01 (dd, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 11,32-13,40 (m, 2H).

Ejemplo 44(75): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[3-(2,3-difluorofenoxi)propoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

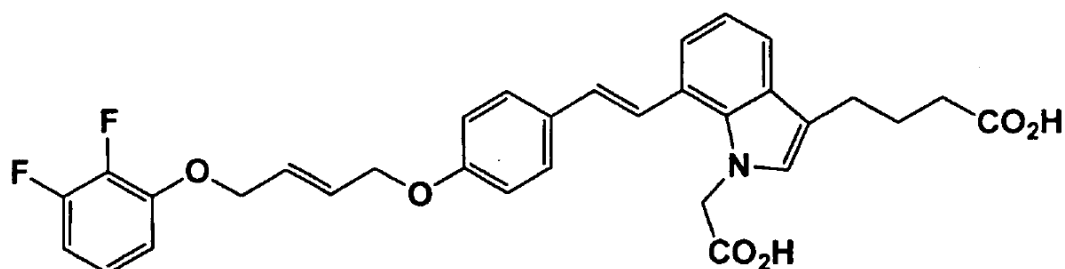
TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,85 (quintete, 2H), 2,21 (quintete, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,86-7,19 (m, 8H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 12,37 (sa, 2H).

Ejemplo 44(76): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)propoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,85 (quintete, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,18 (quintete, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,87-7,00 (m, 6H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 12,29 (sa, 2H).

Ejemplo 44(77): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,58 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,85 (quintete, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,60-4,68 (m, 2H), 4,68-4,76 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,01-6,17 (m, 2H), 6,87-7,18 (m, 8H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 12,32 (sa, 2H).

Ejemplo 44(78): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[3-fluoro-4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico (comparativo)

5 TLC: Rf 0,35 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-1,96 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,86-6,96 (m, 4H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,23-7,33 (m, 4H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,58 (d, 1H).

Ejemplo 44(79): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[6-(2-fenoxietoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico (comparativo)

10 TLC: Rf 0,19 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-1,92 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 4,30-4,37 (m, 2H), 4,37-4,44 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,90-7,02 (m, 3H), 7,08 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,25-7,34 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 11,75-12,47 (m, 1H), 12,64-13,52 (m, 1H).

15 **Ejemplo 44(80): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[6-(4-fenoxibutoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,23 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-2,00 (m, 6H), 2,29 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 3,98-4,09 (m, 2H), 4,08-4,16 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,86-6,98 (m, 3H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 11,69-12,66 (m, 1H), 12,79-13,48 (m, 1H).

20 **Ejemplo 44(81): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[2-fluoro-4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,30 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-1,93 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,94-4,15 (m, 4H), 5,11 (s, 2H), 6,79-6,97 (m, 6H), 7,03 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,59-7,70 (m, 2H).

25 **Ejemplo 44(82): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{5-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]-2-piridinil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,18 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-1,97 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,09-4,23 (m, 4H), 5,09 (s, 2H), 6,90-7,18 (m, 6H), 7,28 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45-7,56 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,26 (d, 1H).

30 **Ejemplo 44(83): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[3-(2,4-diclorofenoxi)propoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,84 (quintete, 2H), 2,20 (quintete, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 12,23 (sa, 2H).

Ejemplo 44(84): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-(4-(((2E)-4-fenoxi-2-buten-1-il)oxi)fenil)vinil)-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,52 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,85 (quintete, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,55-4,68 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 5,99-6,15 (m, 2H), 6,87-7,01 (m, 6H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 12,29 (sa, 2H).

5 **Ejemplo 44(85): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{5-[4-(2-clorofenoxi)butoxi]-2-piridinil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,46 (diclorometano:metanol = 4:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,75-2,01 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,05-4,27 (m, 4H), 5,09 (s, 2H), 6,89-7,20 (m, 5H), 7,28 (d, 2H), 7,31-7,57 (m, 4H), 7,94 (d, 1H), 8,26 (d, 1H).

10 **Ejemplo 44(86): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{5-[4-(2-fluorofenoxi)butoxi]-2-piridinil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol = 4:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-1,97 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,05-4,21 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 6,87-7,24 (m, 7H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,26 (d, 1H).

15 **Ejemplo 44(87): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-{5-[4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)butoxi]-2-piridinil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,51 (diclorometano:metanol = 4:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-1,97 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,11-4,23 (m, 4H), 5,08 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,00-7,11 (m, 4H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,26 (d, 1H).

20 **Ejemplo 44(88): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2Z)-4-fenoxi-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-1H-indol-3-il}butanoico**

TLC: Rf 0,62 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,85 (quintete, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,68-4,82 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 5,82-5,94 (m, 2H), 6,86-7,12 (m, 8H), 7,21-7,35 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 12,33 (sa, 2H).

25 **Ejemplo 44(89): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-[(E)-2-[4-[(2Z)-[2,3-difluorofenoxi]metil]bencil]oxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,60 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,75-1,94 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,96-7,17 (m, 7H), 7,26 (d, 1H), 7,35-7,62 (m, 8H), 12,31 (s, 2H).

30 **Ejemplo 44(90): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2Z)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-1H-indol-3-il}butanoico**

TLC: Rf 0,58 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,75-1,96 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,77 (d, 2H), 4,86 (d, 2H), 5,04-5,22 (m, 2H), 5,83-5,99 (m, 2H), 6,86-7,20 (m, 8H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 12,31 (s, 2H).

35 **Ejemplo 44(91): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{5-[4-(2,3-diclorofenoxi)butoxi]-2-piridinil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,56 (diclorometano:metanol = 4:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-2,00 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,06-4,24 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,12-7,41 (m, 5H), 7,48 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,26 (d, 1H).

Ejemplo 44(92): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{5-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)butoxi]-2-piridinil}vinil)-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,35 (diclorometano:metanol = 4:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,76-2,00 (m, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,97-4,06 (m, 2H), 4,09-4,20 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,89-7,07 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

Ejemplo 44(93): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-4-[[2(E)-4-(mesitiloxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil}-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,55 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,78-1,92 (m, 2H), 2,16 (s, 9H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,96-6,21 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 12,48 (s, 2H).

Ejemplo 44(94): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-4-[[2(E)-4-(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil}-1H-indol-3-il}butanoico

15 TLC: Rf 0,56 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,77-1,95 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,26-2,30 (m, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,51-4,74 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 5,94-6,17 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,97-7,23 (m, 4H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 12,42 (s, 2H).

Ejemplo 44(95): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-4-[[2(E)-4-(6-cloro-2-fluoro-3-metilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil}-1H-indol-3-il}butanoico

20 TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:0,5).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,63-1,96 (m, 2H), 2,21 (d, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,57-4,66 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 6,03-6,09 (m, 2H), 6,87-7,11 (m, 6H), 7,16-7,31 (m, 2H), 7,39-7,60 (m, 4H), 12,15 (s, 2H).

Ejemplo 45: 4-[7-bromo-1-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-2-(metiltio)-1H-indol-3-il]butanoato de etilo (comparativo)

25 A una disolución en cloroformo (0,8 ml) de disulfuro de dimetilo (30 mg), se le añadió cloruro de sulfurilo (34 mg) a -15 °C, y la mezcla se agitó a -5 °C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución en cloroformo (0,5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 43, es decir, 4-{7-bromo-1-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il}butanoato de etilo (100 mg) a -78 °C, seguido de una agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada con enfriamiento en hielo, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5 → 91:9) para obtener el compuesto del título que tienen las siguientes propiedades físicas (70 mg).

35 TLC: Rf 0,45 (n-hexano:acetato de etilo = 5:1).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,23-1,30 (m, 6H), 1,96-2,03 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,36 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 4,13 (q, 2H), 4,24 (q, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,92-6,97 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H).

Ejemplo 46: Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-2-(metiltio)-1H-indol-3-il]butanoico

40 A una disolución en dimetoxietano (6 ml) del compuesto (95 mg) preparado en el Ejemplo 45, se le añadió una disolución de hidróxido de litio acuosa (1 M, 1,5 ml) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo una disolución de bisulfato de potasio al 5% acuosa con enfriamiento en hielo y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y

disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo se recrystalizó en un disolvente mixto de acetato de etilo/tetrahidrofurano/n-hexano para obtener un compuesto (70 mg) de la presente invención que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,50 (cloruro de metileno:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,75-1,95 (m, 6H), 2,21-2,30 (m, 5H), 2,87 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,12-4,21 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,85-7,20 (m, 7H), 7,31 (d, 1H), 7,46-7,59 (m, 4H), 12,03 (s, 1H), 13,19 (s, 1H).

Ejemplo 47: Ácido 4-[(7-bromo-1H-indol-3-il)tio]butanoico (comparativo)

10 A una disolución en metanol (15 ml) de 7-bromoindol (0,98 g) y tiourea (0,46 g), se le añadió gota a gota una disolución de triyoduro de potasio 0,2 M (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se sometió a una desaireación y una sustitución con argón. Al filtrado se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 10 N (2 M), seguido de una agitación a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió al aire y se añadió una disolución en éter dietílico (7,5 ml) de bromobutirato de metilo (0,91 g), seguido de una agitación durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (10 ml), seguido de una agitación durante la noche. Después se añadió agua, seguido de una extracción con terc-butil metil éter. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada. El pH de la capa acuosa se ajustó hasta 2 añadiendo ácido clorhídrico 1 M, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró para obtener el compuesto del título.

TLC: Rf 0,32 (cloruro de metileno:metanol = 9:1).

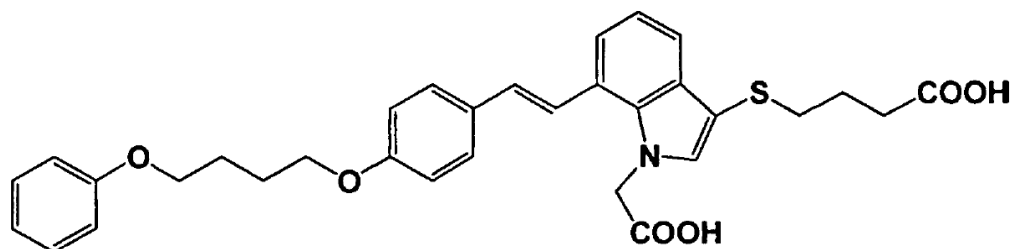
20 **Ejemplo 48: 4-[(7-bromo-1H-indol-3-il)tio]butanoato de metilo (comparativo)**

Al compuesto preparado en el Ejemplo 47 se le añadió metanol (3,5 ml) y acetato de etilo (3,5 ml), y se añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano 2 M (1,4 ml) con enfriamiento en hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 85:15) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (0,31 g).

TLC: Rf 0,44 (n-hexano:acetato de etilo = 3:1).

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,79-1,89 (m, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 7,09 (dd, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

30 **Ejemplo 49: Ácido 4-[(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)tio]butanoico (comparativo)**



Se realizó la misma operación de la misma manera que en el Ejemplo 37 → Ejemplo 3 → Ejemplo 46 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 37, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 48 en lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, y se utilizó bromoacetato de etilo en lugar de yoduro de metilo.

35 TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,61-1,74 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 4H), 2,32 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,95-4,14 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 6,84-6,99 (m, 6H), 7,05-7,18 (m, 1H), 7,21-7,37 (m, 3H), 7,44-7,61 (m, 5H), 12,05 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

Ejemplo 49(1) al Ejemplo 49(25)

Utilizando un correspondiente compuesto, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 47 → Ejemplo → Ejemplo 49 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

5 **Ejemplo 49(1): Ácido 3-[[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxifenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio]propanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,60 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,83-1,91 (m, 4H), 2,40 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 3,98-4,12 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 6,83-7,04 (m, 6H), 7,14 (dd, 1H), 7,23-7,36 (m, 3H), 7,45-7,59 (m, 5H), 12,28 (s, 1H), 13,14 (s, 1H).

10 **Ejemplo 49(2): Ácido [[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio]acético (comparativo)**

TLC: Rf 0,41 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,82-1,93 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,99-4,10 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 6,85-7,01 (m, 6H), 7,13 (dd, 1H), 7,22-7,39 (m, 3H), 7,46-7,60 (m, 5H).

15 **Ejemplo 49(3): Ácido 4-[[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-(mesitiloxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio]butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

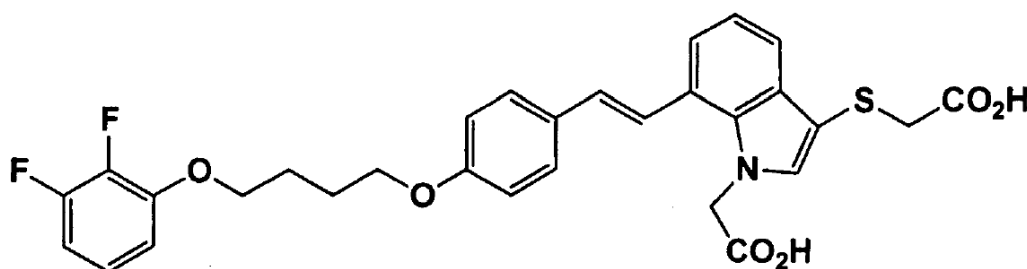
RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,54-1,75 (m, 2H), 1,81-2,02 (m, 4H), 2,17 (s, 9H), 2,32 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,89-6,99 (m, 3H), 7,12 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,42-7,58 (m, 5H).

20 **Ejemplo 49(4): Ácido [[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2-clorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio]acético (comparativo)**

TLC: Rf 0,40 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,82-1,99 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 4,03-4,17 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 6,87-6,98 (m, 4H), 7,08-7,19 (m, 2H), 7,23-7,37 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,46-7,62 (m, 5H).

25 **Ejemplo 49(5): Ácido [[1-(carboximetil)-7-(E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio]acético (comparativo)**



TLC: Rf 0,31 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,86-1,92 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,88-7,20 (m, 7H), 7,33 (d, 1H), 7,45-7,61 (m, 5H).

30 **Ejemplo 49(6): Ácido 3-[[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2-clorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio]propanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,61 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

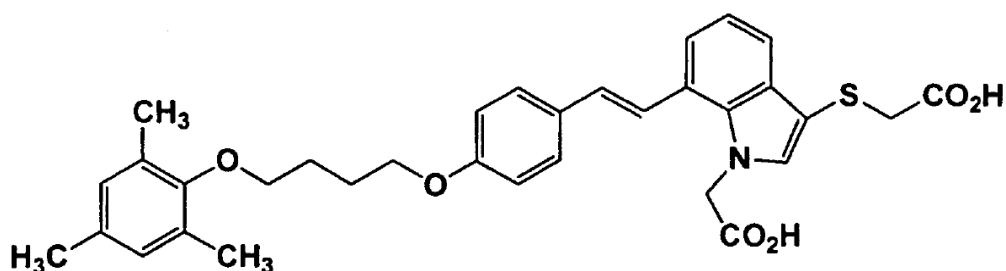
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,85-1,95 (m, 4H), 2,41 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 4,05-4,20 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 6,88-6,99 (m, 4H), 7,08-7,19 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,47-7,59 (m, 5H).

Ejemplo 49(7): Ácido 3-[[1-carboximetil]-7-((E)-2-{4-[4-(2,3)-difluorofenoxi]butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]tio]propanoico (comparativo)

5 TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,84-1,94 (m, 4H), 2,40 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,12-4,20 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,89-7,19 (m, 7H), 7,33 (d, 1H), 7,45-7,59 (m, 5H), 12,31 (s, 2H).

Ejemplo 49(8): Ácido {[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]tio}acético (comparativo)



10 TLC: Rf 0,43 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,74-2,00 (m, 4H), 2,17 (s, 9H), 3,39 (s, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,89-7,01 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,47-7,63 (m, 5H), 12,56 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

Ejemplo 49(9): Ácido 3-[[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-mesitiloxi]butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]tio]propanoico (comparativo)

15 TLC: Rf 0,42 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-2,01 (m, 4H), 2,17 (s, 9H), 2,41 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,87-7,03 (m, 3H), 7,14 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,43-7,62 (m, 5H), 12,31 (s, 1H), 12,81 (s, 1H).

Ejemplo 49(10): Ácido {[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,4-dicloro-6-metilfenoxi]butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]tio}acético (comparativo)

20 TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,82-2,01 (m, 4H), 2,24-2,33 (m, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,87-7,02 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,41-7,60 (m, 6H), 12,51 (s, 1H), 12,98 (s, 1H).

Ejemplo 49(11): Ácido {[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-metilfenoxi]butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]tio}acético (comparativo)

25 TLC: Rf 0,45 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,82-1,97 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,92-4,19 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 6,74-6,84 (m, 1H), 6,87-7,02 (m, 4H), 7,06-7,20 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,43-7,62 (m, 5H), 12,54 (s, 2H).

Ejemplo 49(12): Ácido {[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-fluorofenoxi]butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-3-il]tio}acético (comparativo)

30 TLC: Rf 0,46 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-2,00 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 4,01-4,17 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 6,85-6,99 (m, 4H), 7,05-7,25 (m, 4H), 7,33 (d, 1H), 7,45-7,64 (m, 5H), 12,68 (s, 2H).

Ejemplo 49(13): Ácido {[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,6-dimetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio}acético (comparativo)

TLC: Rf 0,43 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,77-2,02 (m, 4H), 2,22 (s, 6H), 3,39 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,80-7,04 (m, 6H), 7,13 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,44-7,64 (m, 5H), 12,63 (s, 2H).

Ejemplo 49(14): Ácido {[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio}acético (comparativo)

TLC: Rf 0,39 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,82-2,03 (m, 4H), 2,21 (s, 6H), 3,39 (s, 2H), 3,78 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,86-7,01 (m, 3H), 7,09 (s, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,45-7,61 (m, 5H), 12,64 (s, 2H).

Ejemplo 49(15): Ácido 3-[(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio]butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,25 (diclorometano:metanol = 9:1).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,17 (d, 3H), 1,77-1,95 (m, 4H), 2,28 (dd, 1H), 2,43 (dd, 1H), 3,12-3,24 (m, 1H), 3,89-4,16 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 6,86-6,98 (m, 6H), 7,10 (t, 1H), 7,22-7,35 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,49-7,58 (m, 3H), 7,66 (d, 1H).

Ejemplo 49(16): Ácido 2-[(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio]propanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 9:1).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (d, 3H), 1,80-1,94 (m, 4H), 3,48 (q, 1H), 3,96-4,14 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 6,87-7,00 (m, 6H), 7,13 (t, 1H), 7,21-7,37 (m, 3H), 7,46-7,60 (m, 5H), 12,47 (s, 1H), 13,13 (s, 1H).

Ejemplo 49(17): Ácido 2-[(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio]butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,18 (diclorometano:metanol = 9:1).

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 0,93 (t, 3H), 1,55-1,77 (m, 2H), 1,79-1,97 (m, 4H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,96-4,13 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 6,85-7,01 (m, 6H), 7,13 (t, 1H), 7,22-7,38 (m, 3H), 7,43-7,62 (m, 5H), 12,50 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

Ejemplo 49(18): Ácido 2-[(1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio]propanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (d, 3H), 1,82-1,97 (m, 4H), 3,43-3,53 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,12-4,20 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,88-7,21 (m, 7H), 7,33 (d, 1H), 7,46-7,59 (m, 5H), 12,50 (s, 1H), 13,06 (s, 1H).

Ejemplo 49(19): Ácido 2-[(1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio]propanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,40 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (d, 3H), 1,76-2,00 (m, 4H), 3,47 (q, 1H), 4,01-4,12 (m, 2H), 4,13-4,26 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,83-7,17 (m, 6H), 7,32 (d, 1H), 7,43-7,60 (m, 5H), 12,49 (s, 1H), 13,07 (s, 1H).

Ejemplo 49(20): Ácido 2-[(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio]-2-metilpropanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,18 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,35 (s, 6H), 1,79-1,97 (m, 4H), 3,94-4,15 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 6,85-7,01 (m, 6H), 7,11 (t, 1H), 7,20-7,37 (m, 3H), 7,42-7,62 (m, 5H), 12,45 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

5 **Ejemplo 49(21): Ácido 3-[[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil}-1H-indol-3-il]tio]butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,51 (diclorometano:metanol = 9:1).

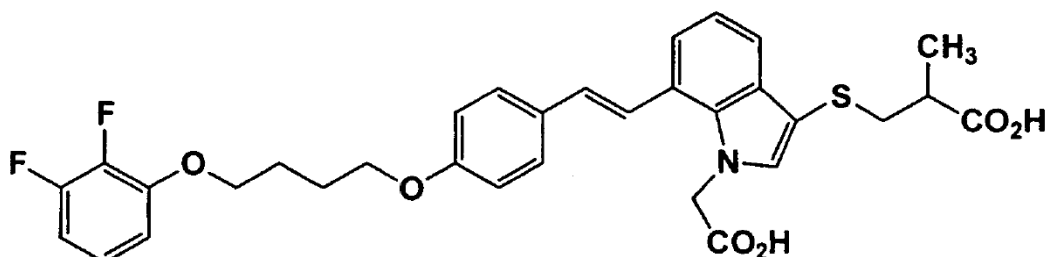
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,17 (d, 3H), 1,83-1,95 (m, 4H), 2,24-2,43 (m, 2H), 3,10-3,23 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,89-7,19 (m, 7H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,44-7,62 (m, 5H), 12,32 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

10 **Ejemplo 49(22): Ácido 3-[[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil}-1H-indol-3-il]tio]butanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,17 (d, 3H), 1,79-2,06 (m, 4H), 2,21-2,46 (m, 2H), 3,11-3,26 (m, 1H), 4,04-4,13 (m, 2H), 4,14-4,23 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,87-7,10 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,45-7,61 (m, 5H), 12,31 (s, 2H).

15 **Ejemplo 49(23): Ácido 3-[[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil}-1H-indol-3-il]tio]-2-metilpropanoico (comparativo)**



TLC: Rf 0,50 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,15 (d, 3H), 1,84-1,97 (m, 4H), 2,41 (q, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,89-2,96 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 2H), 4,12-4,20 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,87-7,20 (m, 7H), 7,33 (d, 1H), 7,46-7,59 (m, 5H), 12,31 (s, 1H), 13,05 (s, 1H).

20 **Ejemplo 49(24): Ácido 3-[[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil}-1H-indol-3-il]tio]-2-metilpropanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

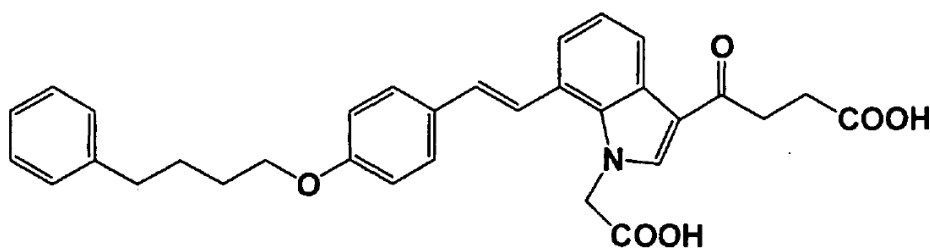
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,14 (d, 3H), 1,84-2,03 (m, 4H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,54-2,66 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 1H), 4,08 (t, 2H), 4,14-4,23 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,87-7,20 (m, 6H), 7,33 (d, 1H), 7,44-7,60 (m, 5H), 12,37 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

25 **Ejemplo 49(25): Ácido [(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il]tio](fenil)acético (comparativo)**

TLC: Rf 0,20 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,72-1,98 (m, 4H), 3,88-4,16 (m, 4H), 4,60 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,83-6,99 (m, 6H), 7,05 (t, 1H), 7,18-7,32 (m, 6H), 7,33-7,46 (m, 4H), 7,51 (d, 2H), 7,59 (d, 1H).

30 **Ejemplo 50: Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)-4-oxobutanoico (comparativo)**



Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 37 y después se realizó la misma operación que en el Ejemplo 3 → Ejemplo 6 para obtener un compuesto de la presente invención que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 37 en la operación, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 41 en lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, se empleó 2-bromoacetato de metilo en lugar de yoduro de metilo, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se utilizó 1-etnil-4-[(4-fenilbutil)oxi]benceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

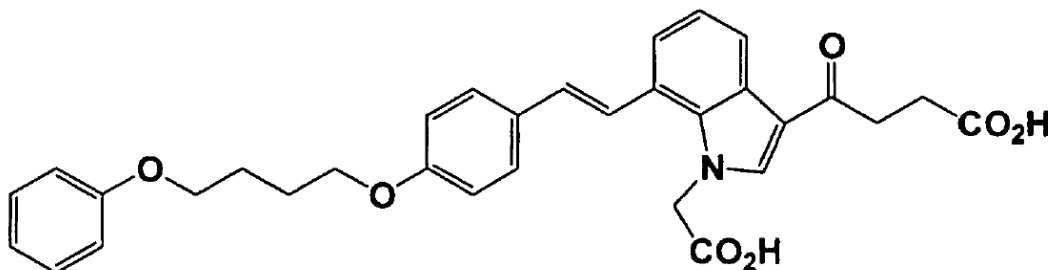
TLC: Rf 0,30 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,63-1,81 (m, 4H), 2,53-2,70 (m, 4H), 3,09 (t, 2H), 3,87-4,13 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,88-7,01 (m, 3H), 7,11-7,33 (m, 6H), 7,37 (d, 1H), 7,45-7,64 (m, 3H), 8,16(dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 12,09 (sa, 1H), 13,30 (sa, 1H).

Ejemplo 50(1) al Ejemplo 50(24)

Utilizando un correspondiente compuesto, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 50 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 50(1): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)-4-oxobutanoico (comparativo)



TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,79-1,93 (m, 4H), 2,58 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,90-4,16 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 6,85-7,03 (m, 6H), 7,14-7,32 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,46-7,61 (m, 3H), 8,17 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 12,06 (sa, 1H), 13,31 (sa, 1H).

Ejemplo 50(2): Ácido 4-[7-((E)-2-[4-(2-acetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1-(carboximetil)-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,39 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,83-2,06 (m, 4H), 2,52-2,63 (m, 5H), 3,09 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,88-7,06 (m, 4H), 7,10-7,29 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,48-7,62 (m, 5H), 8,17 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 12,08 (sa, 1H), 13,29 (sa, 1H).

Ejemplo 50(3): Ácido 4-(1-[carboxi(fluoro)metil]-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)-4-oxobutanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,19 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-1,95 (m, 4H), 2,59 (t, 2H), 3,08-3,20 (m, 2H), 3,90-4,17 (m, 4H), 6,82-7,41 (m, 10H), 7,43-7,67 (m, 4H), 8,21 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 12,11 (sa, 2H).

Ejemplo 50(4): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3,6-trimetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)

5 TLC: Rf 0,32 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,83-2,01 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,93-7,02 (m, 3H), 7,21 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,47-7,60 (m, 3H), 8,18 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 12,12 (sa, 1H), 13,19 (sa, 1H).

10 **Ejemplo 50(5): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,6-dimetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,47 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,81-2,03 (m, 4H), 2,22 (s, 6H), 2,59 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,84-7,05 (m, 6H), 7,21 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,47-7,60 (m, 3H), 8,17 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 12,07 (sa, 1H), 13,27 (sa, 1H).

15 **Ejemplo 50(6): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,46 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,05).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,79-2,02 (m, 4H), 2,17 (s, 9H), 2,58 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,91-7,03 (m, 3H), 7,21 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,47-7,61 (m, 3H), 8,17 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 12,07 (sa, 1H), 13,29 (sa, 1H).

Ejemplo 50(7): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,49 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,80-2,01 (m, 4H), 2,21 (s, 6H), 2,59 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,92-7,01 (m, 3H), 7,09 (s, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,48-7,62 (m, 3H), 8,17 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ejemplo 50(8): Ácido 4-(1-(carboximetil)-4-metil-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il)-4-oxobutanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-1,94 (m, 4H), 2,56 (t, 2H), 2,63 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 3,93-4,15 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 6,78-7,02 (m, 7H), 7,17-7,35 (m, 3H), 7,42-7,61 (m, 3H), 8,32 (s, 1H), 12,10 (sa, 2H).

Ejemplo 50(9): Ácido 4-(1-(carboximetil)-4-fluoro-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il)-4-oxobutanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,80-1,93 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,96-4,09 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 6,81-6,97 (m, 7H), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 12,06 (sa, 2H).

Ejemplo 50(10): Ácido 4-(1-(carboximetil)-6-metil-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il)-4-oxobutanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,38 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-1,94 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,56 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 3,94-4,09 (m, 4H), 4,97 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,86-6,97 (m, 5H), 7,09 (d, 1H), 7,19-7,34 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,21 (s, 1H).

Ejemplo 50(11): Ácido 4-(1-(carboximetil)-5-fluoro-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)-4-oxobutanoico (comparativo)

5 TLC: Rf 0,36 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,80-1,96 (m, 4H), 2,58 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,95-4,14 (m, 4H), 5,33 (s, 2H), 6,86-7,01 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,44-7,59 (m, 3H), 7,84 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H), 12,10 (s, 1H), 13,33 (s, 1H).

Ejemplo 50(12): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2-clorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)

10 TLC: Rf 0,36 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

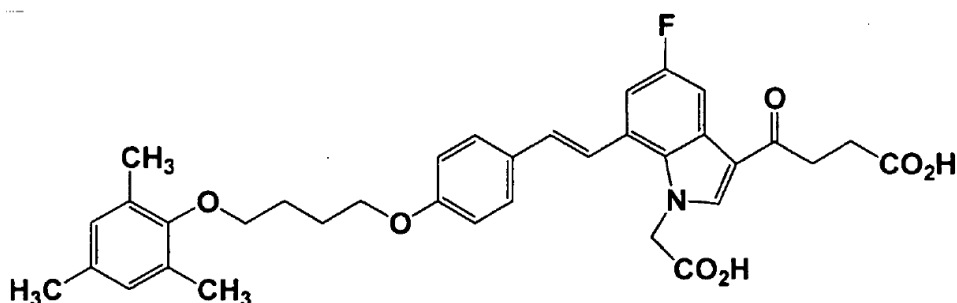
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,86-1,97 (m, 4H), 2,59 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 4,03-4,17 (m, 4H), 5,31 (s, 2H), 6,89-7,01 (m, 4H), 7,15 (dd, 1H), 7,18-7,33 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,48-7,59 (m, 3H), 8,17 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ejemplo 50(13): Ácido 4-(1-(1-carboxietil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)-4-oxobutanoico (comparativo)

15 TLC: Rf 0,35 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,80-1,97 (m, 7H), 2,58 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,98-4,12 (m, 4H), 5,67 (q, 1H), 6,84-7,02 (m, 6H), 7,15-7,38 (m, 4H), 7,46-7,67 (m, 3H), 8,21 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,05 (sa, 1H), 13,38 (sa, 1H).

Ejemplo 50(14): Ácido 4-[1-(carboximetil)-5-fluoro-7-((E)-2-[4-(4-mesitiloxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)



20 TLC: Rf 0,30 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,79-2,01 (m, 4H), 2,17 (s, 9H), 2,58 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,41-7,60 (m, 3H), 7,84 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H), 12,09 (sa, 1H), 13,31 (sa, 1H).

25 **Ejemplo 50(15): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-mesitiloxi)butoxi]fenil]vinil)-6-metil-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,40 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,82-1,99 (m, 4H), 2,14-2,19 (m, 9H), 2,34 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,04-4,13 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 12,06 (sa, 1H), 12,96 (sa, 1H).

30 **Ejemplo 50(16): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-4-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,30 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

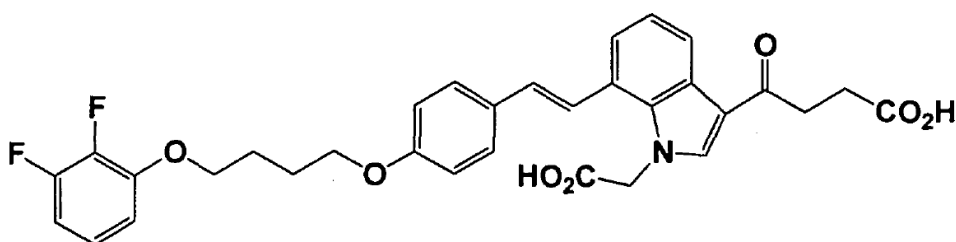
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,81-1,95 (m, 4H), 2,56 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,95-4,15 (m, 4H), 5,38 (s, 2H), 6,86-7,10 (m, 6H), 7,22-7,33 (m, 2H), 7,44-7,68 (m, 5H), 8,47 (s, 1H), 12,09 (sa, 1H), 13,34 (sa, 1H).

Ejemplo 50(17): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,4-dicloro-6-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)

5 TLC: Rf 0,48 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,82-2,02 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,28-7,46 (m, 3H), 7,48-7,61 (m, 3H), 8,17 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 12,07 (sa, 1H), 13,29 (sa, 1H).

10 **Ejemplo 50(18): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)**



TLC: Rf 0,41 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,13 (sa, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,60-7,48 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,27-6,89 (m, 7H), 5,32 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,00-1,80 (m, 4H).

15 **Ejemplo 50(19): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,47 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,08 (sa, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,60-7,46 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,27-7,17 (m, 3H), 7,17-7,08 (m, 2H), 7,02-6,90 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,15-3,01 (m, 4H), 2,98-2,73 (m, 3H), 2,58 (t, 2H).

20 **Ejemplo 50(20): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,42 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

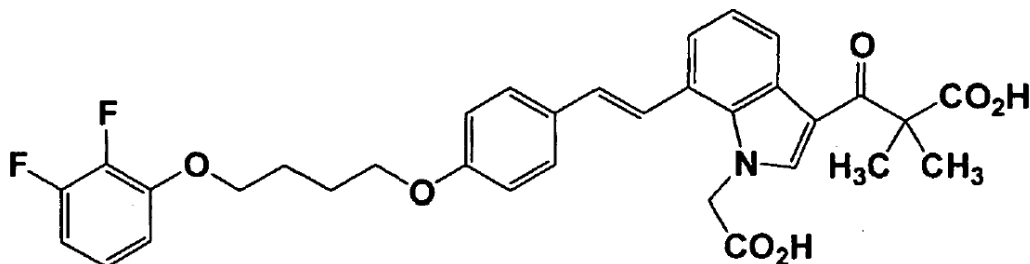
25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,14 (sa, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,60-7,48 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,27-7,14 (m, 3H), 7,14-7,05 (m, 2H), 7,03-6,91 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,14-2,96 (m, 4H), 2,70-2,54 (m, 5H), 1,93 (q, 2H).

Ejemplo 50(21): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,44 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 12,09 (sa, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,60-7,46 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,26-7,13 (m, 3H), 7,13-7,04 (m, 2H), 7,01-6,89 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,14-2,95 (m, 4H), 2,64-2,36 (m, 5H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H).

Ejemplo 50(22): Ácido 3-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]-2,2-dimetil-3-oxopropanoico (comparativo)



TLC: Rf 0,46 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,45 (s, 6H), 1,84-1,96 (m, 4H), 4,07 (t, 2H), 4,13-4,20 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,89-7,19 (m, 6H), 7,22 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,47-7,58 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 12,72 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

5 **Ejemplo 50(23): Ácido 1-[[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxy)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-3-il]carbonil]ciclopropanocarboxílico (comparativo)**

TLC: Rf 0,22 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,26-1,50 (m, 4H), 1,85-1,95 (m, 4H), 4,07 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,87-7,27 (m, 7H), 7,38 (d, 1H), 7,49-7,62 (m, 3H), 8,11 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 12,74 (s, 1H), 13,23 (s, 1H).

10 **Ejemplo 50(24): Ácido 2-[[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il]carbonil]benzoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,31 (cloroformo:metanol:agua = 20:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,80-1,94 (m, 4H), 3,96-4,12 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 6,85-7,03 (m, 6H), 7,21-7,30 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,43-7,56 (m, 4H), 7,59 (ddd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 12,41-13,69 (m, 2H).

15 **Ejemplo 51: 2-(4-bromo-1H-indol-3-il)propanonitrilo (comparativo)**

A una disolución en tetrahidrofurano (10 ml) de 4-bromo-3-(cianometil)-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo [nº de registro CAS: 151726-05-5, Organic Letters, 2003, 5(19), 3519-3522] (1,0 g), se le añadió diisopropilamida de litio (disolución en tetrahidrofurano 2 M; 3,4 ml) gota a gota a -78 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. A la mezcla se le añadió yoduro de metilo (0,5 ml), seguido de una agitación durante una hora. La mezcla se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se añadió metanol (2 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se añadió agua con enfriamiento en hielo, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 80:20 \rightarrow 70:30) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (0,35 g).

TLC: Rf 0,23 (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,74-1,77 (m, 3H), 4,86-4,93 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,40-7,41 (m, 1H), 8,29 (s, 1H).

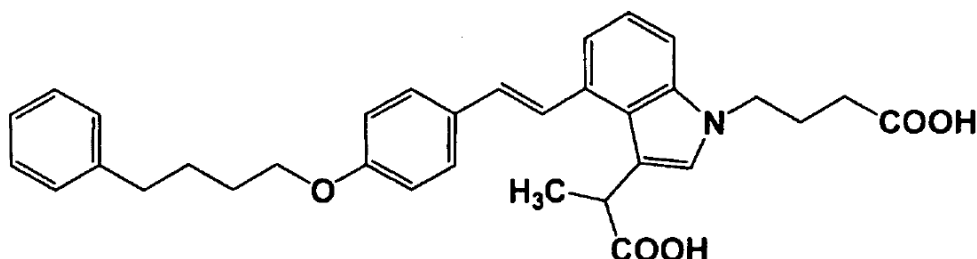
Ejemplo 52: Ácido 2-(4-bromo-1H-indol-3-il)propanoico (comparativo)

30 El compuesto preparado en el Ejemplo 51, es decir, 2-(4-bromo-1H-indol-3-il)propanonitrilo (184 mg), se disolvió en una mezcla de etanol (1 ml) y etilenglicol (1 ml) y se añadió una disolución de hidróxido de potasio al 20% acuosa (0,5 ml), y después la mezcla se agitó durante la noche a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió en hielo y después se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. El cristal precipitado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (155 mg).

35 TLC: Rf 0,38 (cloruro de metileno:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,48 (s, 3H), 4,43-4,48 (m, 1H), 6,92-6,99 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 11,29 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

Ejemplo 53: Ácido 4-(3-(1-carboxietil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico (comparativo)



5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 7 \rightarrow Ejemplo 37 \rightarrow Ejemplo 3 \rightarrow Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 7 en la operación, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 52 en lugar de ácido (4-bromo-1H-indol-3-il)acético, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 37, se empleó bromobutirato de etilo en lugar de yoduro de metilo. En la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se utilizó 1-etnil-4-[(4-fenilbutil)oxi]benceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

10 TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,52 (d, 3H), 1,66-1,81 (m, 4H), 1,89-2,01 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 3,97-4,05 (m, 2H), 4,10-4,19 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,08-7,31 (m, 8H), 7,36 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 12,21 (s, 2H).

Ejemplo 54: [4-((E)-2-[4-[(4-fenilbutil)oxi]fenil]etenil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo (comparativo)

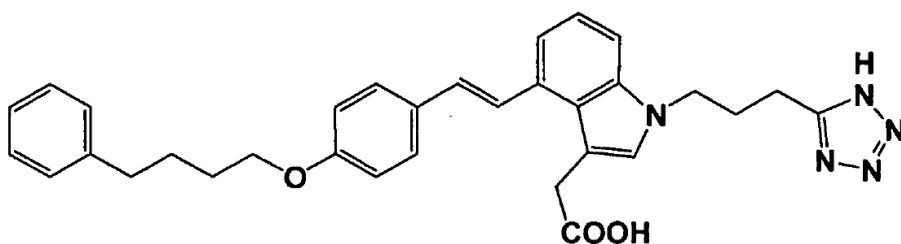
15 Se disolvieron 4-bromoindol-3-acetato de metilo (1,5 g) y 4-fenilbutoxi-4-estireno (1,48 g) en acetonitrilo (31 ml), y después se añadió trietilamina (10,6 ml) y tris(o-tolil)fosfina (1,36 g). Después de una desaireación y una sustitución con argón, se añadió acetato de paladio (0,25 g), y de nuevo se realizó una desaireación y una sustitución con argón. La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas, y la mezcla de reacción se filtró, y después el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1 \rightarrow 3:1) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (2,2 g).

20 = 4:1 \rightarrow 3:1) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (2,2 g).

TLC: Rf 0,41 (n-hexano:acetato de etilo = 3:2).

RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 1,81-1,85 (m, 4H), 2,71 (t, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,16-7,35 (m, 9H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,09 (s, 1H).

25 **Ejemplo 55: Ácido {4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)propil]-1H-indol-3-il}acético (comparativo)**

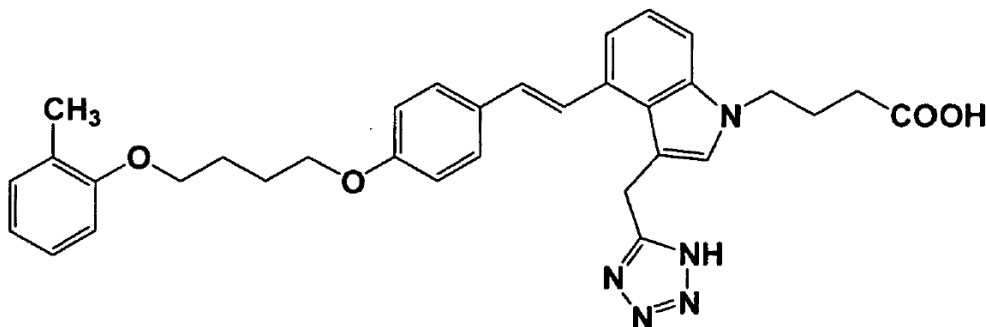


Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 37 \rightarrow Ejemplo 25 \rightarrow Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 37 en la operación, se utilizó 4-bromobutanonitrilo en lugar de yoduro de metilo, y se empleó el compuesto preparado en el Ejemplo 54 en lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo.

30 TLC: Rf 0,26 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69-1,77 (m, 4H), 2,11-2,23 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,10-7,42 (m, 10H), 7,52 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 12,28 (s, 1H).

Ejemplo 56: Ácido 4-[4-((E)-2-{4-[4-2-metilfenoxi]butoxi]fenil}vinil)-3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)



5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 37 → Ejemplo 3 → Ejemplo 4 → Ejemplo 25 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 37 en la operación, se utilizó 4-bromoindol-3-acetonitrilo en lugar de yoduro de metilo, y se empleó 4-bromobutanoato de metilo en lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo. En la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se utilizó 1-((4-((4-etenilfenil)oxi)butil)oxi)-2-metilbenceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

TLC: Rf 0,26 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,84-2,01 (m, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,24 (t, 2H), 3,96-4,10 (m, 4H), 4,16 (t, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,81 (t, 1H), 6,87-7,04 (m, 4H), 7,08-7,20 (m, 3H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,35-7,54 (m, 4H).

Ejemplo 57: N,N-dimetil-1-(2-metil-4-nitro-1H-indol-3-il)metanamina (comparativo)

15 A una disolución en ácido acético (5 ml) de una disolución de formaldehído al 37% acuosa (271 mg), se le añadió lentamente gota a gota una disolución de dimetilamina al 50% acuosa (317 mg) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió una disolución en ácido acético (1 ml) de 2-metil-4-nitro-1H-indol [Tetrahedron Lett., 1999, 5395-5398] (310 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9 utilizando una disolución de hidróxido de sodio 5 M acuosa, seguido de una extracción con diclorometano tres veces. La capa orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se lavó con éter diisopropílico para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (303 mg).

TLC: Rf 0,22 (diclorometano:metanol:ácido acético = 80:20:1).

RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 2,07 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H).

25 **Ejemplo 58: (2-metil-4-nitro-1H-indol-3-il)acetonitrilo (comparativo)**

30 A una disolución en acetona (5 ml) del compuesto (300 mg) preparado en el Ejemplo 57, se le añadió yoduro de metilo (2 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml) y, después de añadir la disolución a una disolución en agua (3 ml) de cianuro de sodio (632 mg), la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de una extracción doble con n-hexano/acetato de etilo = 1/4. La capa orgánica se lavó a su vez con agua (dos veces) y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se lavó con éter diisopropílico para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (232 mg).

TLC: Rf 0,38 (n-hexano:acetato de etilo = 1:2).

35 RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 2,54 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,47 (sa, 1H).

Ejemplo 59: 4-[3-(cianometil)-2-metil-4-nitro-1H-indol-1-il]butanoato de metilo (comparativo)

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 37 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. Se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 58 en lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, y se empleó bromobutirato de metilo en lugar de yoduro de metilo.

5 TLC: Rf 0,38 (tolueno:acetato de etilo = 2:1).

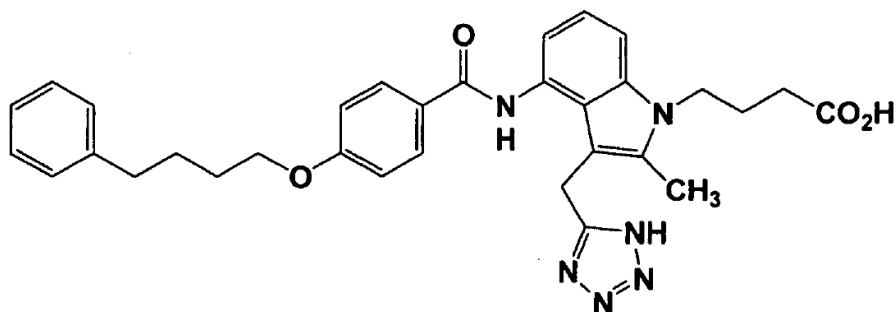
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,01-2,10 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H).

Ejemplo 60: 4-[4-amino-3-(cianometil)-2-metil-1H-indol-1-il]butanoato de metilo (comparativo)

10 A una disolución en etanol (4 ml) del compuesto (130 mg) preparado en el Ejemplo 59, se le añadió cloruro de estaño (1,15 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió secuencialmente una disolución acuosa (12 ml) de tartrato de disodio 1 M y una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (112 mg).

15 TLC: Rf 0,45 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,99-2,08 (m, 2H), 2,32-2,40 (m, 5H), 3,68 (s, 3H), 3,92 (sa, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,40 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,97 (t, 1H).

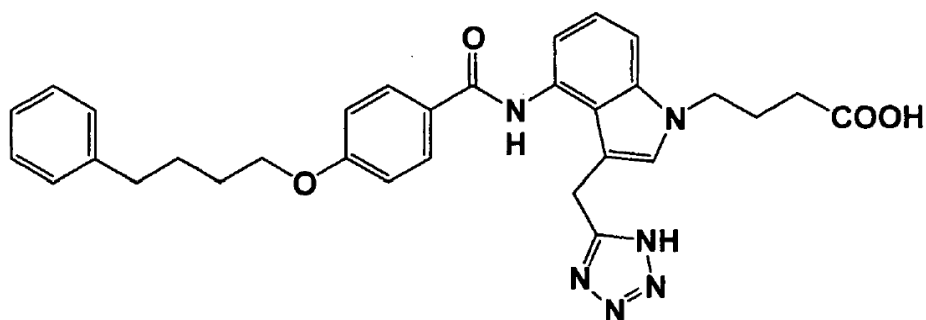
Ejemplo 61: Ácido 4-[2-metil-4-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 19 → Ejemplo 25 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 19 en la operación, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 60 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 18.

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,63-1,81 (m, 4H), 1,81-1,98 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 5H), 2,65 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,33 (s, 2H), 6,89-7,02 (m, 3H), 7,07 (t, 1H), 7,11-7,37 (m, 6H), 7,83 (d, 2H), 10,08 (s, 1H), 12,19 (sa, 1H), 15,63 (sa, 1H).

Ejemplo 62: Ácido 4-[4-[[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]amino]-3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-1-il]butanoico (comparativo)



Utilizando un correspondiente compuesto, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 61 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,65-1,80 (m, 4H), 1,84-2,02 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,92-7,02 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,11-7,33 (m, 6H), 7,38 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 10,07 (s, 1H), 12,14 (sa, 1H), 15,85 (sa, 1H).

Ejemplo 63: (1E)-(7-bromo-1-metil-1H-indol-2-il)(oxo)etanal hidrazona (comparativo)

10 A una disolución en diclorometano (2 ml) de ácido 7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (200 mg), se le añadió dicloruro de oxalilo (0,10 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se evaporó azeotrópicamente dos veces con tolueno para obtener un producto bruto de cloruro del ácido 7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico. Por separado, se preparó una disolución disolviendo trimetilsilildiazometano 2 M (0,60 ml) y se le añadió trimetilamina (0,16 ml) en una disolución de tetrahidrofurano (2 ml) y acetonitrilo (2 ml) y una disolución en tetrahidrofurano (1 ml) y acetonitrilo (1 ml) de cloruro del ácido 7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4

15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 \rightarrow 85:15) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (72 mg).

20 TLC: Rf 0,52 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,44 (s, 3H), 5,87 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H).

Ejemplo 64: (7-bromo-1-metil-1H-indol-2-il)acetato de etilo (comparativo)

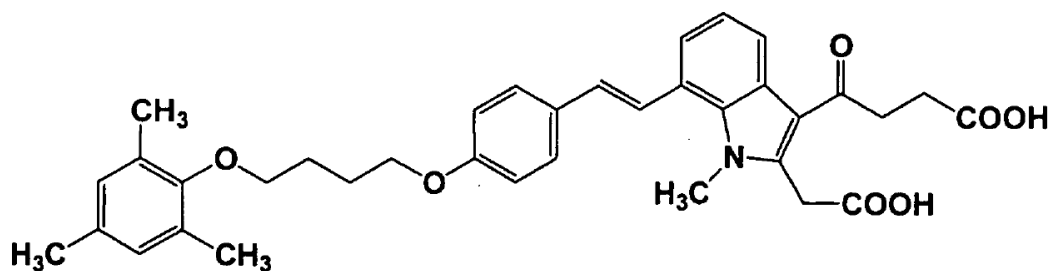
25 A una disolución en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) del compuesto (70 mg) preparado en el Ejemplo 63, se le añadió trimetilamina (35 ml) y acetato de plata (4,2 mg), y la mezcla se agitó a 50 °C durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 \rightarrow 80:20) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (68 mg).

30 TLC: Rf 0,53 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,28 (t, 3H), 3,80 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,22 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H).

Ejemplo 65: Ácido 4-[2-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil}vinil)-1-metil-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)

35

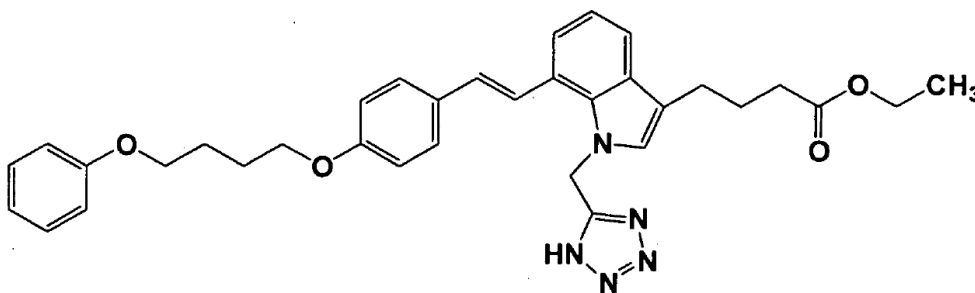


Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 17 → Ejemplo 3 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 17 en la operación, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 64 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 16.

TLC: Rf 0,44 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-2,03 (m, 4H), 2,17 (s, 9H), 2,58 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,08 (t, 2H), 4,32 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,86-7,01 (m, 3H), 7,23 (t, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,82-8,00 (m, 2H).

Ejemplo 66: 4-[7-{(E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil]-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]butanoato de etilo (comparativo)

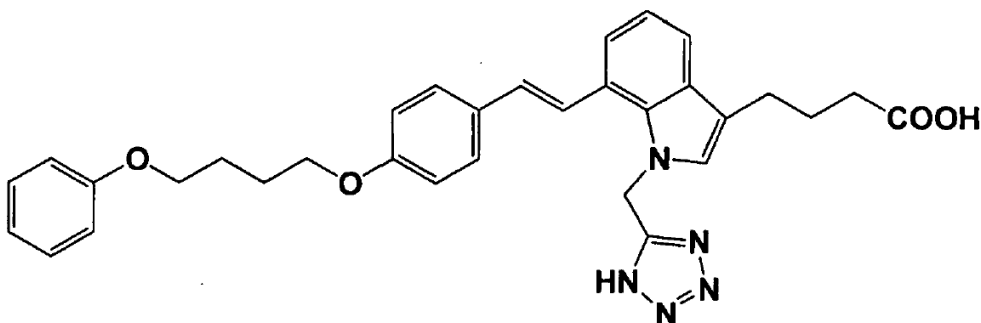


- 10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 17 → Ejemplo 42 → Ejemplo 37 → Ejemplo 3 para obtener un compuesto que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 17 en la operación, se utilizó 7-bromoindol en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 16, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 37 en la operación, se utilizó bromoacetronitrilo en lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se empleó 1-etenil-4-[(feniloxi)butil]oxi]benceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

- 15 TLC: Rf 0,45 (diclorometano:metanol = 90:10).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,90 (t, 3H), 1,89-2,06 (m, 4H), 2,08-2,24 (m, 2H), 2,28-2,40 (m, 2H), 2,79-2,89 (m, 2H), 3,26 (q, 2H), 3,95-4,14 (m, 4H), 5,81 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,86-6,98 (m, 6H), 7,11 (t, 1H), 7,16-7,33 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H).

- 20 **Ejemplo 67:** Ácido 4-[7-{(E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil]-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)



Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 66.

TLC: Rf 0,60 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-1,98 (m, 6H), 2,29 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,93-4,16 (m, 4H), 5,88 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,90-6,98 (m, 5H), 7,04 (t, 1H), 7,20-7,32 (m, 4H), 7,44-7,51 (m, 3H), 7,66 (d, 1H).

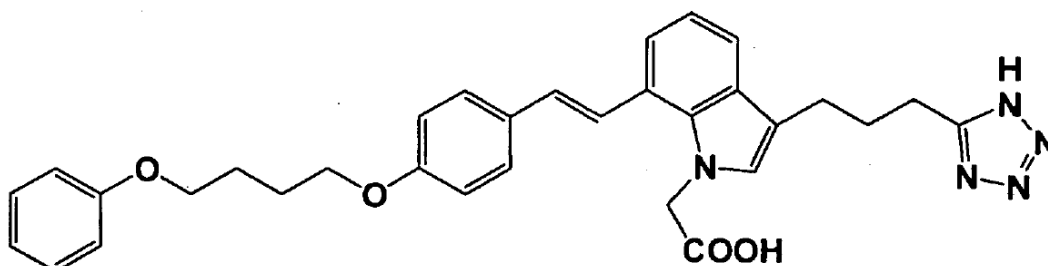
Ejemplo 68: 4-(7-bromo-1H-indol-3-il)butanonitrilo (comparativo)

10 A una disolución en tolueno anhidro (12 ml) de 7-bromoindol (1,0 g) y 4-clorobutironitrilo (0,26 g), se le añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (disolución en éter dietílico 3,0 M; 1,7 ml) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se calentó a reflujo durante 4,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada con enfriamiento en hielo, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 \rightarrow 70:30) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (0,40 g).

15 TLC: Rf 0,26 (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,01-2,08 (m, 2H), 2,35 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 8,20 (s, 1H).

Ejemplo 69: Ácido {7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-3-[3-(1H-tetrazol-5-il)propil]-1H-indol-1-il}acético (comparativo)



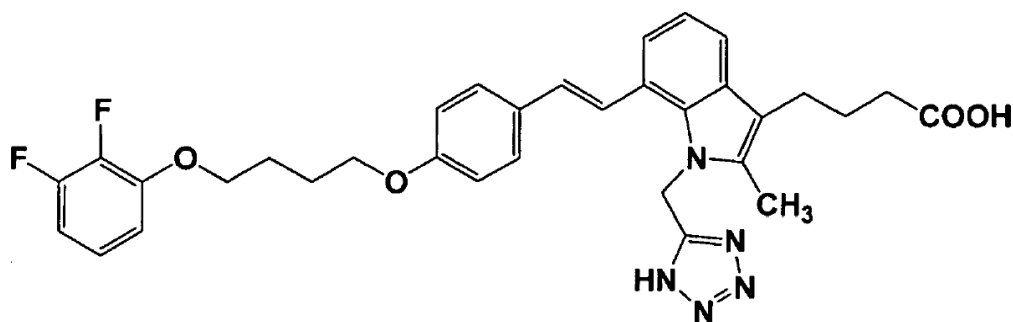
20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 37 \rightarrow Ejemplo 3 \rightarrow Ejemplo 25 \rightarrow Ejemplo 6 para obtener un compuesto de la presente invención que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 37 en la operación, se utilizó 4-(7-bromo-1H-indol-3-il)butanonitrilo en lugar de 7-bromo-3-[4-(etilo)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se empleó 1-etil-4-[[4-(fenilo)butil]oxi]benceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

25 TLC: Rf 0,55 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,81-1,93 (m, 4H), 1,98-2,13 (m, 2H), 2,67-2,77 (m, 2H), 2,88-2,97 (m, 2H), 3,98-4,13 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 6,85-6,98 (m, 7H), 7,02 (dd, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 7,40-7,60 (m, 3H).

Ejemplo 70: Ácido 4-[7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-2-metil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)

30



Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 17 → Ejemplo 41 → Ejemplo 37 → Ejemplo 3 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 17 en la operación, se utilizó 7-bromo-2-metilindol en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 16, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 37 en la operación, se empleó bromoacetnitrilo en lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se utilizó 1-((4-etenilfenil)oxi)butil)oxi)-2,3-difluorobenceno en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 2.

TLC: Rf 0,52 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,64-2,00 (m, 6H), 2,23 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,79 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,88-7,21 (m, 7H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 12,00 (s, 1H), 16,48 (s, 1H).

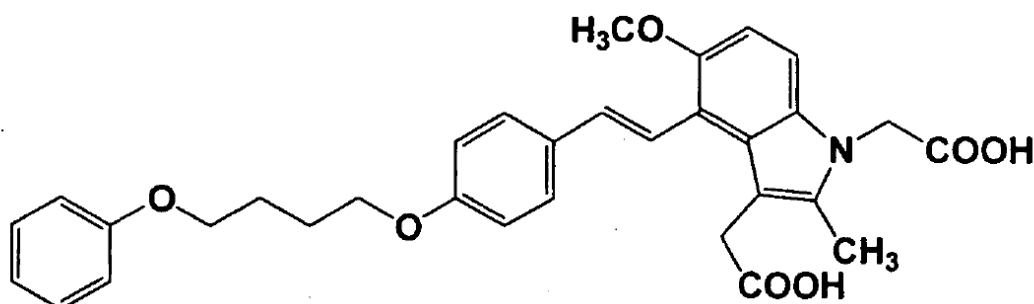
10 Ejemplo 71: [4-bromo-2-metil-5-(metiloxi)-1H-indol-3-il]acetato de metilo (comparativo)

A una disolución en ácido acético (12 ml) de [2-metil-5-(metiloxi)-1H-indol-3-il]acetato de metilo (300 mg), se le añadió bromo (206 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 65:35 → 60:40) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (134 mg).

TLC: Rf 0,49 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,33 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,84 (sa, 1H).

20 Ejemplo 72: Ácido 2,2'-(5-metoxi-2-metil-4-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1,3-diil)diacético



Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 37 → Ejemplo 3 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 37 en la operación, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 71 en lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, y se empleó bromoacetato de metilo en lugar de yoduro de metilo, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se utilizó 1-(4-fenoxibutoxi)-4-vinilbenceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

TLC: Rf 0,33 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,79-1,93 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,92-4,18 (m, 4H), 4,89 (s, 2H), 6,79-6,97 (m, 6H), 7,05 (d, 1H), 7,13-7,33 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,47 (d, 2H).

Ejemplo 72(1): Ácido 4-(3-(carboximetil)-5-metoxi-2-metil-4-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico

Utilizando un correspondiente compuesto, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 72 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

5 TLC: Rf 0,43 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,74-1,94 (m, 6H), 2,20-2,36 (m, 5H), 3,71 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,97-4,20 (m, 6H), 6,83-6,97 (m, 6H), 7,03 (d, 1H), 7,21-7,33 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 12,17 (sa, 2H).

Ejemplo 73: (7-bromo-1-metil-1H-indol-2-il)metanol (comparativo)

10 A una disolución en tetrahidrofurano (40 ml) de 7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxiato de etilo (1,99 g), se le añadió tetrahidroborato de litio (463 mg) a 0 °C, seguido de una agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 → 70:30) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (880 mg).

15

TLC: Rf 0,42 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,56 (t, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,79 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H).

Ejemplo 74: 7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboaldehído (comparativo)

20 Una disolución en diclorometano (40 ml) de dicloruro de oxalilo (1,2 ml) se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota una disolución de sulfóxido de dimetilo (1,6 ml), seguido de una agitación a -78 °C durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió gota a gota una disolución en diclorometano (20 ml) del compuesto (1,50 g) preparado en el Ejemplo 73, seguido de una agitación a -78 °C durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió trietilamina (5,23 ml), seguido de un calentamiento hasta la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 85:15 → 75:25) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (707 mg).

25

TLC: Rf 0,59 (n-hexano:acetato de etilo = 3:1).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 4,51 (s, 3H), 6,99 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 9,88 (s, 1H).

Ejemplo 75: (2E)-3-(7-bromo-1-metil-1H-indol-2-il)-2-propenoato de metilo (comparativo)

30 A una disolución en tetrahidrofurano (50 ml) de hidruro de sodio (176 mg), se le añadió gota a gota fosfonoacetato de trimetilo (803 mg) con enfriamiento en hielo, seguido de una agitación a 0 °C durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (10 ml) del compuesto (700 mg) preparado en el Ejemplo 74, seguido de una agitación a 0 °C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 85:15 → 75:25) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (707 mg).

35

TLC: Rf 0,61 (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

40 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,83 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 6,48 (d, 1H), 6,89-6,95 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H).

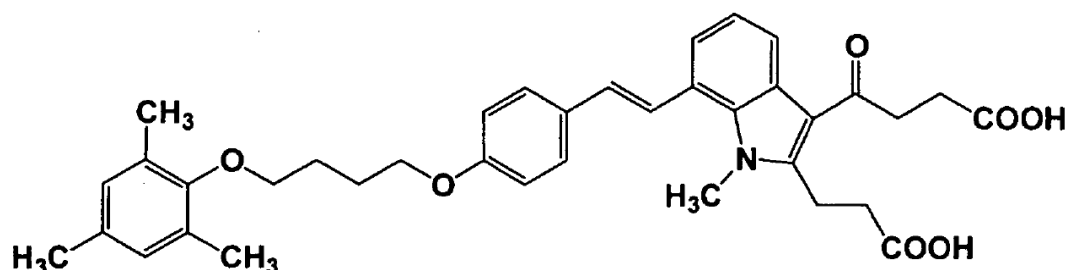
Ejemplo 76: 3-(7-bromo-1-metil-1H-indol-2-il)propanoato de metilo (comparativo)

5 A una disolución en metanol (29 ml) del compuesto (860 mg) preparado en el Ejemplo 75, se le añadió cloruro de níquel hexahidrato (125 mg) y tetrahidrobórato de sodio (277 mg) a 0 °C, seguido de una agitación a la misma temperatura durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 → 85:15) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (391 mg).

TLC: Rf 0,49 (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2,74-2,79 (m, 2H), 3,03-3,08 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 6,23 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H).

Ejemplo 77: Ácido 4-[2-(2-carboxietil)-7-((E)-2-{4-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil}vinil)-1-metil-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)

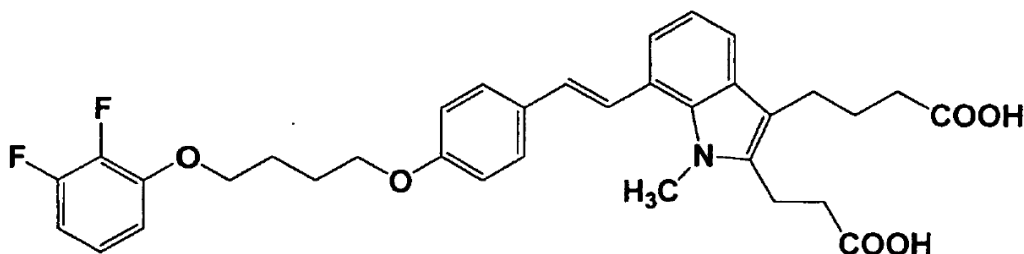


15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 17 → Ejemplo 3 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 17 en la operación, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 76 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 16, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se empleó 2-({4-[(4-etenilfenil)oxi]butil}oxi)-1,3,5-trimetilbenceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,79-2,01 (m, 4H), 2,17 (s, 9H), 2,49-2,56 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,12-3,40 (m, 4H), 3,74 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,08 (t, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,80-7,95 (m, 2H).

Ejemplo 78: Ácido 4-[2-(2-carboxietil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1-metil-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)

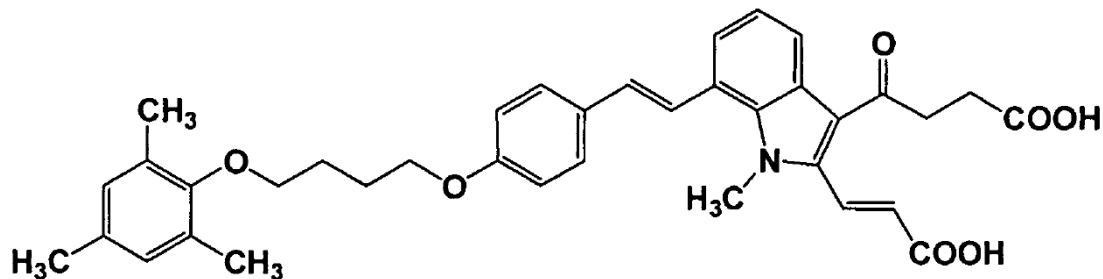


25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 37 → Ejemplo 73 → Ejemplo 74 → Ejemplo 75 → Ejemplo 14 → Ejemplo 17 → Ejemplo 42 → Ejemplo 3 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 37 en la operación, se utilizó 7-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo en lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo.

TLC: Rf 0,37 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,67-1,81 (m, 2H), 1,83-1,97 (m, 4H), 2,22 (t, 2H), 2,41-2,47 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,93-3,04 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,07 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,91-7,21 (m, 7H), 7,38 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,84 (d, 1H).

Ejemplo 79: Ácido 4-[2-[(E)-2-carboxivinil]-7-((E)-2-[4-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil]vinil)-1-metil-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)

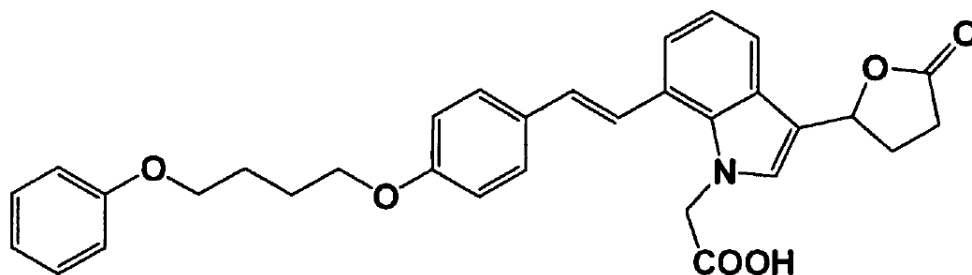


Utilizando un correspondiente compuesto, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 17 → Ejemplo 3 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 17 en la operación, se utilizó (2E)-3-(7-bromo-1-metil-1H-indol-2-il)-2-propanoato de metilo en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 16, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se empleó 2-[(4-etenilfenil)oxi]butil)oxi)-1,3,5-trimetilbenceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,76-2,03 (m, 4H), 2,17 (s, 9H), 2,60 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,08 (d, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,91-7,07 (m, 3H), 7,27 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,92-8,08 (m, 2H).

Ejemplo 80: Ácido (3-(5-oxotetrahidro-2-furanil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)acético (comparativo)

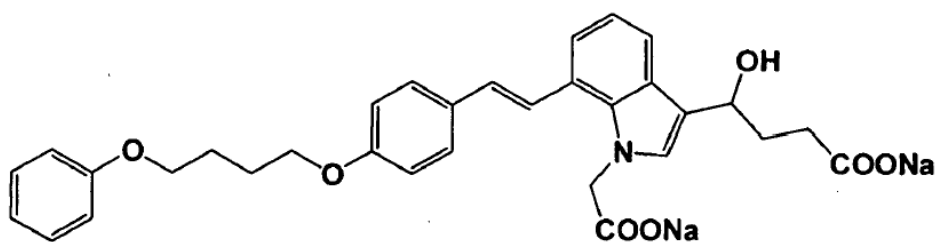


El compuesto (100 mg) preparado en el Ejemplo 48(2) se disolvió en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (5 ml) y etanol (5 ml), y se añadió borohidruro de sodio (14 mg) a temperatura ambiente, seguido de una agitación a 50 °C durante una hora. Se añadió agua purificada (5 ml), y se añadió borohidruro de sodio (14 mg) cada hora cuatro veces, seguido de una agitación. La mezcla de reacción se añadió a una disolución de bisulfato de potasio al 5% acuosa, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución salina saturada, se se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se lavó con un disolvente mixto de éter dietílico y n-hexano para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (93 mg).

TLC: Rf 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-1,98 (m, 4H), 2,32-2,87 (m, 4H), 3,93-4,18 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 5,83 (dd, 1H), 6,86-7,02 (m, 6H), 7,09 (t, 1H), 7,20-7,38 (m, 3H), 7,41-7,61 (m, 5H), 13,12 (s, 1H).

Ejemplo 81: 4-(1-(carboxilatometil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)-4-hidroxi-butanoato de disodio (comparativo)

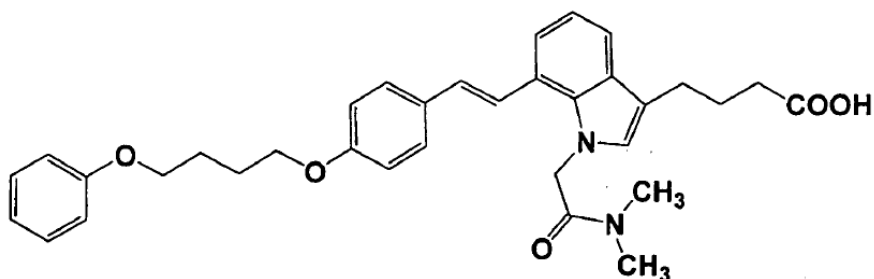


Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 80.

TLC: Rf 0,51 (diclorometano:metanol = 4:1).

- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-1,99 (m, 6H), 2,05-2,20 (m, 2H), 3,95-4,15 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 4,82 (dd, 1H), 6,81-6,98 (m, 8H), 7,18 (d, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,84 (d, 1H).

Ejemplo 82: Ácido 4-(1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico (comparativo)

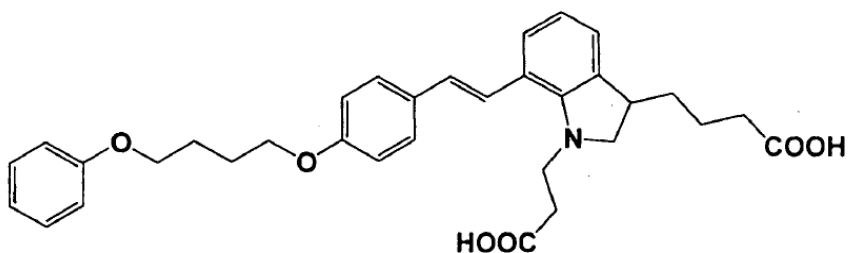


- 10 Excepto por la utilización de 4-(7-bromo-1H-indol-3-il)butanoato de etilo en lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 37 \rightarrow Ejemplo 3 \rightarrow Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En este caso, se obtuvo 4-(7-bromo-1H-indol-3-il)butanoato de etilo mediante la misma operación que en el Ejemplo 17, excepto que se utilizó 4-cloro-4-oxobutanoato de etilo en lugar de 4-cloro-4-oxobutanoato de metilo, y 7-bromoindol en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 16.

- 15 TLC: Rf 0,43 (metanol:diclorometano = 1:9).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,76-1,95 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,97-4,11 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,88-7,02 (m, 7H), 7,18 (d, 1H), 7,23-7,35 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,43 (d, 1H).

Ejemplo 83: Ácido 4-(1-(2-carboxietil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)butanoico (comparativo)



- 20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 37 \rightarrow Ejemplo 3 \rightarrow Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 37 en la operación, se utilizó 4-(7-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)butanoato de etilo en lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, y se empleó 3-bromopropionato de etilo en lugar de yoduro de metilo, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se utilizó 1-etenil-4-[[4-(feniloxi)butil]oxi]benceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,33-1,63 (m, 3H), 1,66-1,79 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 4H), 2,24 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 3,01 (dd, 1H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,31-3,39 (m, 1H), 3,42-3,64 (m, 2H), 3,96-4,11 (m, 4H), 6,72 (t, 1H), 6,83-6,99 (m, 7H), 7,17-7,35 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 12,13 (s, 2H).

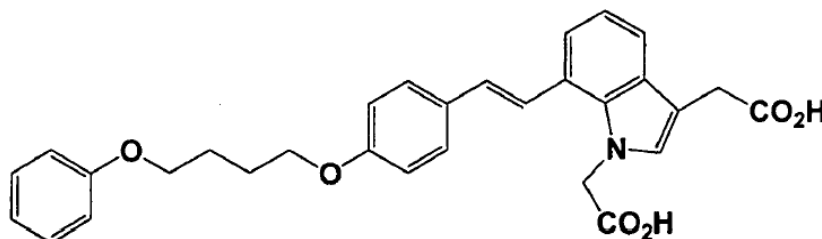
5 **Ejemplo 84: (7-bromo-1H-indol-3-il)(oxo)acetato de etilo (comparativo)**

A una disolución en éter dietílico (24 ml) de 7-bromoindol (2 g), se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2 ml) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta -60 °C y se añadió etóxido de sodio (disolución en etanol al 20%) (9,7 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada con enfriamiento en hielo, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (2,88 g).

TLC: Rf 0,52 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 1,43 (t, 3H), 4,42 (q, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H).

15 **Ejemplo 85: Ácido 2,2'-(7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1,3-diil)diacético**



Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 37 → Ejemplo 27 → Ejemplo 3 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas, En la etapa que corresponde al Ejemplo 37 en la operación, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 84 en lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, y se empleó bromoacetato de etilo en lugar de yoduro de metilo, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se utilizó 1-etenil-4-[[4-(feniloxi)butil]oxi]benceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

TLC: Rf 0,45 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,83-1,93 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,99-4,13 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 6,82-6,97 (m, 6H), 7,03 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,23-7,32 (m, 3H), 7,38-7,59 (m, 4H), 12,21 (s, 2H).

Ejemplo 85(1) al Ejemplo 85(2)

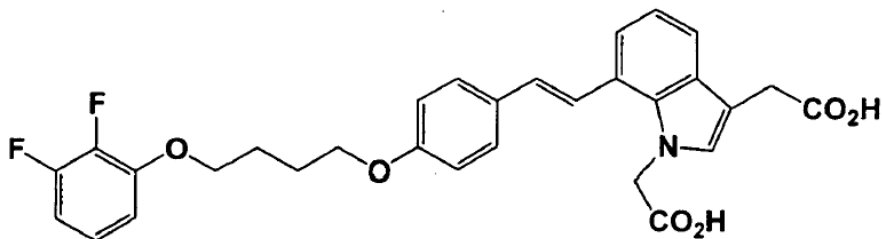
25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 85 utilizando un correspondiente compuesto para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 85(1): Ácido 2,2'-(7-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1,3-diil)diacético

TLC: Rf 0,50 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,63-1,81 (m, 4H), 2,57-2,70 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,94-4,08 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,87-6,97 (m, 3H), 7,03 (t, 1H), 7,11-7,36 (m, 7H), 7,36-7,61 (m, 4H), 12,21 (sa, 1H), 13,04 (sa, 1H).

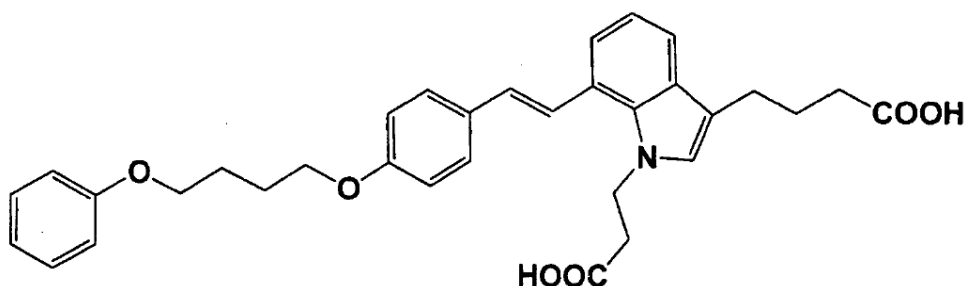
Ejemplo 85(2): Ácido 2,2'-(7-((E)-2-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1,3-diil)diacético



TLC: Rf 0,43 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,84-1,97 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,85-7,07 (m, 6H), 7,12 (ddd, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 12,25 (s, 2H).

Ejemplo 86: Ácido 4-(1-(2-carboxietil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico



- 5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 37 \rightarrow Ejemplo 3 \rightarrow Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 37 en la operación, se utilizó bromopropionato de metilo en lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se utilizó 4-fenoxibutoxi-vinilbenceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

TLC: Rf 0,38 (metanol:diclorometano = 1:9).

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,75-1,92 (m, 6H), 2,26 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 3,95-4,12 (m, 4H), 4,55 (t, 2H), 6,87-7,05 (m, 7H), 7,10 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,73 (d, 1H).

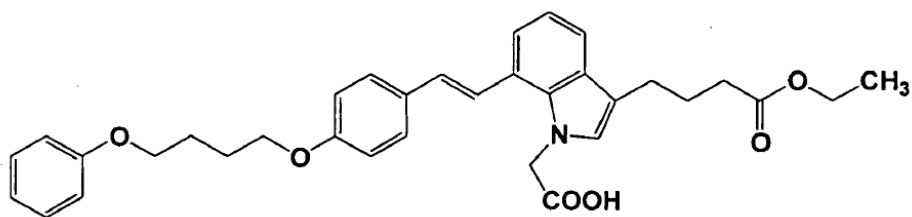
Ejemplo 87: 4-{1-{2-[(1,1-dimetiletil)oxi]-2-oxoetil}-7-[(E)-2-(4-{4-(feniloxi)butil}oxi)fenil]etenil}-1H-indol-3-il}butanoato de etilo (comparativo)

- 15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 37 \rightarrow Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 37 en la operación, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 42 en lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, y se empleó bromoacetato de terc-butilo en lugar de yoduro de metilo, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se utilizó 1-(4-fenoxibutoxi)-4-vinilbenceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

TLC: Rf 0,50 (n-hexano:acetato de etilo = 3:1).

- 20 RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 1,23-1,28 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,99-2,06 (m, 6H), 2,38 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 4,03-4,17 (m, 6H), 4,90 (s, 2H), 6,80-6,97 (m, 7H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,42-7,53 (m, 4H).

Ejemplo 88: Ácido {3-[4-(etiloxi)-4-oxobutil]-7-[(E)-2-{4-(feniloxi)butil}oxi]fenil}etenil-1H-indol-1-il}acético (comparativo)



5 A una disolución en cloruro de metileno (1,5 ml) del compuesto (130 mg) preparado en el Ejemplo 87, se le añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (78 mg).

TLC: Rf 0,48 (cloruro de metileno:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,16 (t, 2H), 1,83-1,91 (m, 6H), 2,34 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,01-4,08 (m, 6H), 5,11 (s, 2H), 6,88-7,07 (m, 8H), 7,24-7,29 (m, 3H), 7,43-7,54 (m, 4H), 13,05 (s, 1H).

10 **Ejemplo 88(1): Ácido [7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3-(4-etoxi-4-oxobutil)-1H-indol-1-il]acético (comparativo)**

Utilizando un correspondiente compuesto, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 88 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,50 (diclorometano:metanol = 9:1).

15 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,17 (t, 3H), 1,80-1,92 (m, 6H), 2,35 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,05 (q, 4H), 4,16 (t, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,79-7,19 (m, 8H), 7,26 (d, 1H), 7,39-7,59 (m, 4H), 13,04 (s, 1H).

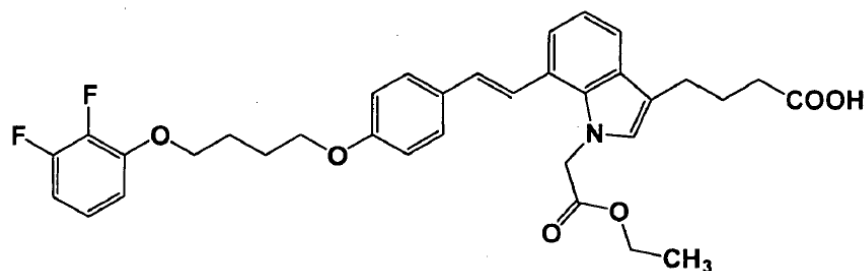
Ejemplo 89: Ácido 4-(7-bromo-1H-indol-3-il)butanoico (comparativo)

20 A una disolución en tolueno (7 ml) de ácido 4-(7-bromo-1H-indol-3-il)butanoico (0,6 g), se le añadió N,N-dimetilformamida terc-butilacetal (2,3 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió al aire, se añadió bicarbonato de sodio saturado y agua, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua, disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (0,68 g).

TLC: Rf 0,49 (n-hexano:acetato de etilo = 5:1).

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,45 (s, 9H), 1,94-2,04 (m, 2H), 2,26-2,31 (m, 2H), 2,75-2,80 (m, 2H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,13 (s, 1H).

Ejemplo 90: Ácido 4-[7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)



30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 37 → Ejemplo 3 → Ejemplo 87 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 37 en la operación, se

utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 89 en lugar de 7-bromo-3-[4-(etiloxi)-4-oxobutanoil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, y se empleó bromoacetato de etilo en lugar de yoduro de metilo, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 3, se utilizó 1-({4-[(4-etenilfenil)oxi]butil}oxi)-2,3-difluorobenceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo.

TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol = 9:1).

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,19 (t, 3H), 1,95-2,13 (m, 6H), 2,43 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 4,02-4,23 (m, 6H), 4,98 (s, 2H), 6,68-7,02 (m, 7H), 7,09 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,36-7,46 (m, 3H), 7,47-7,54 (m, 1H).

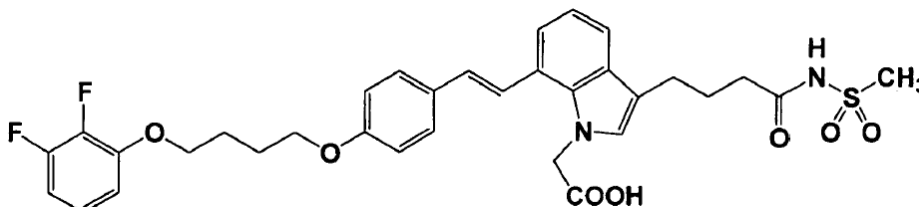
Ejemplo 91: (7-{{(E)-2-[4-{{(4-[(2,3-difluorofenil)oxi]butil}oxi)fenil]etenil}-3-{4-[(metilsulfonil)amino]-4-oxobutil}-1H-indol-1-il}acetato de etilo (comparativo)

- 10 A una disolución en diclorometano (1,5 ml) del compuesto (75 mg) preparado en el Ejemplo 90, se le añadió metansulfonamida (13 mg) y 4-dimetilaminopiridina (19 mg). Después se añadió hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (29 mg) y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 100:1) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (38 mg).

TLC: Rf 0,21 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,20 (t, 3H), 2,02-2,04 (m, 4H), 2,08-2,15 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,16-3,19 (m, 3H), 4,09-4,21 (m, 6H), 5,02 (s, 2H), 6,27-7,01 (m, 8H), 7,11 (dd, 1H), 7,23-7,24 (m, 1H), 7,37-7,50 (m, 4H).

- 20 **Ejemplo 92: Ácido (7-{{(E)-2-[4-{{(4-[(2,3-difluorofenil)oxi]butil}oxi)fenil]etenil}-3-{4-[(metilsulfonil)amino]-4-oxobutil}-1H-indol-1-il}acético (comparativo)**



Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 91.

TLC: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 9:1).

- 25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,82-1,95 (m, 6H), 2,34 (t, 2H), 2,61-2,70 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 4,07 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,86-7,17 (m, 9H), 7,26 (d, 1H), 7,40-7,57 (m, 4H), 11,77 (s, 1H).

Ejemplo 93: Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-{{(E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil}-1H-indol-1-il}-4-oxobutanoico (comparativo)

- 30 Utilizando un correspondiente compuesto, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 32 → Ejemplo 33 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,41 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,80-1,95 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,97-4,14 (m, 4H), 6,85-7,00 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 7,23-7,36 (m, 3H), 7,46-7,60 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 12,41 (s, 2H).

Ejemplo 94: 4-{{1-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-7-etenil-1H-indol-3-il}butanoato de etilo (comparativo)

- 35 A una disolución de etanol (2 ml) de 4-{{1-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-7-[(trimetilsilil)etnil]-1H-indol-3-il}butanoato de etilo (98 mg), se le añadió carbonato de potasio (50 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A

la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (74 mg). En este caso, se preparó 4-{1-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-7-[(trimetilsilil)etinil]-1H-indol-3-il}butanoato de etilo mediante la misma operación que en el Ejemplo 3, excepto que se utilizó 4-{7-bromo-1-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il}butanoato de etilo y etinil(trimetil)silano.

TLC: Rf 0,24 (n-hexano:acetato de etilo = 4:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,25 (t, 3H), 1,20-1,30 (m, 3H), 1,95-2,08 (m, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,77 (dt, 2H), 3,27 (s, 1H), 4,12 (q, 2H), 4,22 (q, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H).

Ejemplo 95: 4-{1-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-7-[3-(4-{[4-(feniloxi)butil]oxi}fenil)-5-isoxazolil]-1H-indol-3-il}butanoato de etilo (comparativo)

A una disolución en diclorometano (5 ml) de 4-{[4-(feniloxi)butil]oxi}benzaldehído (811 mg), se le añadió piridina (0,1 ml) e hidrocloreto de hidroxilamina (219 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadió metanol (5 ml), seguido de una agitación durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El sólido resultante (285 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se añadió 1-clorosuccinimida (133 mg) a 0 °C, seguido de una agitación durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua y el sólido precipitado se retiró mediante filtración y después se secó a presión reducida para obtener un sólido blanco (311 mg). El sólido resultante (121 mg) y el compuesto (108 mg) preparado en el Ejemplo 94 se disolvieron en acetato de etilo (5 ml) y se añadió trietilamina (0,097 ml), seguido de una agitación durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5 \rightarrow 50:50) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (76 mg).

TLC: Rf 0,45 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,07 (t, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,95-2,13 (m, 6H), 2,40 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 4,01 (q, 2H), 4,03-4,08 (m, 2H), 4,09-4,12 (m, 2H), 4,14 (q, 3H), 4,70 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,88-6,98 (m, 3H), 7,00 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,77-7,83 (m, 2H).

Ejemplo 96: Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-[3-(4-(4-fenoxibutoxi)fenil)-5-isoxazolil]-1H-indol-3-il)butanoico (comparativo)

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades física. En lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5, se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 95.

TLC: Rf 0,31 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 1,80-1,97 (m, 6H), 2,30 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 3,99-4,08 (m, 2H), 4,08-4,16 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,88-6,99 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,22-7,34 (m, 3H), 7,75 (dd, 1H), 7,85 (d, 2H), 11,61-13,03 (m, 2H).

Ejemplo 97(1) al Ejemplo 97(3)

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 2 \rightarrow Ejemplo 3 \rightarrow Ejemplo 4 \rightarrow Ejemplo 5 \rightarrow Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. En la etapa que corresponde al Ejemplo 2, se utilizó (4-bromo-1H-indol-3-il)acetato de metilo en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1, y en la etapa que corresponde al Ejemplo 2, se empleó un correspondiente compuesto en lugar de 4-bromobutirato de metilo. En la etapa que corresponde al Ejemplo 5, se utilizó 1-cloro-4-fenilbutano o un correspondiente compuesto.

Ejemplo 97(1): Ácido 4-(3-(carboximetil)-4-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-1-il)butanoico

TLC: Rf 0,29 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,86-2,01 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,60-4,64 (m, 2H), 4,69-4,76 (m, 2H), 6,00-6,18 (m, 2H), 6,90-7,19 (m, 7H), 7,27 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,30 (sa, 2H).

Ejemplo 97(2): Ácido 4{3-(carboximetil)-4-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(mesitiloxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-1H-indol-1-il}butanoico

5 TLC: Rf 0,29 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,84-2,02 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 11H), 3,83 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 5,98-6,18 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,02-7,18 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,65 (d, 1H).

10 **Ejemplo 97(3): Ácido 4-{3-(carboximetil)-4-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-1H-indol-1-il}butanoico**

TLC: Rf 0,29 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,87-2,01 (m, 2H), 2,10-2,26 (m, 8H), 3,84 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,33 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 6,00-6,18 (m, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,01-7,19 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,30-7,41 (m, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 12,29 (s, 2H).

15 **Ejemplo 98(1) al Ejemplo 98(137)**

Utilizando un correspondiente compuesto, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 41 → Ejemplo → Ejemplo 43 → Ejemplo 44 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 98(1): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{5-(4-(2,3-diclorofenoxi)butoxi)-2-piridinil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)

20 TLC: Rf 0,56 (metanol:diclorometano = 1:4).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-2,00 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,06-4,24 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,12-7,41 (m, 5H), 7,48 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,26 (d, 1H).

Ejemplo 98(2): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[3-(mesitiloxi)propoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,57 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-1,92 (m, 2H), 2,08-2,22 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 12,50 (s, 2H).

Ejemplo 98(3): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-1H-indol-3-il}butanoico

30 TLC: Rf 0,63 (metanol:diclorometano:ácido acético = 1:9:0,1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,76-1,95 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,64 (d, 2H), 4,75 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,97-6,23 (m, 2H), 6,85-7,15 (m, 7H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 12,46 (s, 2H).

Ejemplo 98(4): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(mesitiloxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-1H-indol-3-il}butanoico

35 TLC: Rf 0,55 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,78-1,92 (m, 2H), 2,16 (s, 9H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,96-6,21 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 12,48 (s, 2H).

Ejemplo 98(5): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[[2E)-4-(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil}-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,56 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,77-1,95 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,26-2,30 (m, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,51-4,74 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 5,94-6,17 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,97-7,23 (m, 4H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 12,42 (s, 2H).

Ejemplo 98(6): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{5-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)butoxi]-2-piridinil]vinil}-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,35 (metanol:diclorometano = 1:4).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,76-2,00 (m, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,97-4,06 (m, 2H), 4,09-4,20 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,89-7,07 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

Ejemplo 98(7): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[[2E)-4-(6-cloro-2-fluoro-3-metilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil}-1H-indol-3-il}butanoico

15 TLC: Rf 0,49 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:0,5).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,63-1,96 (m, 2H), 2,21 (d, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,57-4,66 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 6,03-6,09 (m, 2H), 6,87-7,11 (m, 6H), 7,16-7,31 (m, 2H), 7,39-7,60 (m, 4H), 12,15 (s, 2H).

Ejemplo 98(8): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil}-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico

20 TLC: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,67-1,80 (m, 2H), 1,84-1,97 (m, 4H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,13-4,24 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,91-7,11 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,44-7,58 (m, 3H).

Ejemplo 98(9): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(5-fenoxipentanoil)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,22 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,70-1,93 (m, 6H), 2,34 (t, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H), 3,98-4,13 (m, 4H), 5,36 (s, 2H), 6,81-7,05 (m, 6H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,40-7,61 (m, 4H), 7,71 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 13,29 (s, 1H).

Ejemplo 98(10): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-(4-[4-(2-clorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,45 (diclorometano:metanol = 9:1).

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,68-1,81 (m, 2H), 1,85-1,97 (m, 4H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,02-4,18 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,90-7,01 (m, 4H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 1H), 7,34-7,57 (m, 5H).

Ejemplo 98(11): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(5-fenoxipentil)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,26 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,36-1,51 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,66 (dd, 2H), 3,94 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,84-6,98 (m, 4H), 7,02 (dd, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,15-7,31 (m, 5H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,62 (d, 1H).

Ejemplo 98(12): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[[2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil}-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,23 (cloroformo:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-1,80 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,64 (d, 2H), 4,72 (d, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,01-6,16 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,93-7,17 (m, 5H), 6,96 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,51 (d, 1H).

5 **Ejemplo 98(13): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(mesitiloxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico**

TLC: Rf 0,25 (cloroformo:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-1,81 (m, 2H), 2,16 (s, 9H), 2,21 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,00-6,17 (m, 2H), 6,81 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,99 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,52 (d, 1H).

10 **Ejemplo 98(14): Ácido 4-{1-(carboximetil)-2-metil-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-fenoxi-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-1H-indol-3-il}butanoico**

TLC: Rf 0,16 (cloroformo:metanol = 9:1).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,67-1,81 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,04-6,08 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,88-7,01 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,27 (dd, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,51 (d, 1H).

Ejemplo 98(15): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil}-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol = 9:1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,67-1,80 (m, 2H), 1,83-1,99 (m, 4H), 2,16-2,24 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,93-7,03 (m, 3H), 7,09 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,46-7,57 (m, 3H).

Ejemplo 98(16): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,6-dimetilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,26 (cloroformo:metanol = 9:1).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69-1,79 (m, 1H), 2,21 (t, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,33 (d, 2H), 4,65 (d, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,03-6,18 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,98-7,03 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,52 (d, 1H).

Ejemplo 98(17): 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

30 TLC: Rf 0,27 (cloroformo:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-1,80 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,33 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,01-6,16 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,99 (dd, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,52 (d, 1H).

35 **Ejemplo 98(18): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil}-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,54 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-1,83 (m, 2H), 1,83-1,97 (m, 4H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,97-7,20 (m, 4H), 7,43 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 12,24 (s, 2H).

Ejemplo 98(19): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-5-fluoro-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,34 (diclorometano:metanol = 9:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,74-1,88 (m, 2H), 2,23-2,31 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 4,60-4,67 (m, 2H), 4,69-4,76 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,06-6,13 (m, 2H), 6,92-7,17 (m, 8H), 7,21 (dd, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H).

Ejemplo 98(20): Ácido 4-[1-(1-carboxietil)-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-3-il]butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,32 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,73 (d, 3H), 1,78-1,98 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 4,02-4,10 (m, 2H), 4,11-4,20 (m, 2H), 5,49 (q, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,91-7,16 (m, 6H), 7,19 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,56 (d, 1H).

Ejemplo 98(21): Ácido 4-{1-(carboximetil)-4-fluoro-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(mesitiloxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,59 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,1).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,69-1,83 (m, 2H), 2,16 (s, 9H), 2,18 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,63 (d, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,97-6,18 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 12,11 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).

Ejemplo 98(22): Ácido 4-{1-(carboxietil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-fenoxi-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il}butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,39 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,73 (d, 3H), 1,78-1,93 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 4,51-4,71 (m, 4H), 5,50 (q, 1H), 5,98-6,15 (m, 2H), 6,83-7,07 (m, 7H), 7,17-7,33 (m, 4H), 7,46 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,59 (d, 1H).

Ejemplo 98(23): Ácido 4-{1-(1-carboxietil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il}butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,39 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,72 (d, 3H), 1,77-1,92 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 4,63 (d, 2H), 4,72 (d, 2H), 5,49 (q, 1H), 6,00-6,16 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,92-7,17 (m, 6H), 7,19 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,58 (d, 1H).

Ejemplo 98(24): Ácido 4-{1-(1-carboxietil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(mesitiloxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il}butanoico (comparativo)

30 TLC: Rf 0,39 (cloroformo:metanol:agua = 50:10: 1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,73 (d, 3H), 1,79-1,93 (m, 2H), 2,16 (s, 9H), 2,28 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 5,51 (q, 1H), 5,99-6,17 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,59 (d, 1H).

Ejemplo 98(25): Ácido 4-{1-(carboximetil)-5-fluoro-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(mesitiloxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il}butanoico

35

TLC: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,76-1,88 (m, 2H), 2,16 (s, 9H), 2,27 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 4,25-4,31 (m, 2H), 4,59-4,66 (m, 2H), 4,99 (sa, 2H), 6,04-6,12 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,07-7,14 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,46-7,60 (m, 3H).

Ejemplo 98(26): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-5-fluoro-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,28 (diclorometano:metanol = 9:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,75-1,88 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 4,30-4,36 (m, 2H), 4,59-4,68 (m, 2H), 5,10 (sa, 2H), 6,06-6,13 (m, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,08-7,16 (m, 4H), 7,21 (dd, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H).

Ejemplo 98(27): Ácido 4-{1-(carboximetil)-5-fluoro-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-fenoxi-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,23 (diclorometano:metanol = 9:1).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,74-1,88 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 4,54-4,67 (m, 4H), 5,11 (s, 2H), 6,03-6,10 (m, 2H), 6,88-7,33 (m, 11H), 7,43-7,57 (m, 3H).

Ejemplo 98(28): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-cloro-3,6-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,22 (cloroformo:metanol = 9:1).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,77-1,92 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,57-4,64 (m, 2H), 4,68-4,74 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,98-6,14 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,01 (dd, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,36 (ddd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,52 (d, 1H).

Ejemplo 98(29): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-cloro-3,6-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,26 (cloroformo:metanol = 9:1).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,68-1,80 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,59-4,64 (m, 2H), 4,68-4,74 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,98-6,13 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,36 (ddd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,50 (d, 1H).

Ejemplo 98(30): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

25 TLC: Rf 0,24 (cloroformo:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,68-1,80 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 4,75 (d, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,01-6,18 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,01-7,12 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,51 (d, 1H).

30 **Ejemplo 98(31): Ácido [3-{[1-(carboximetil)ciclopropil]metil}-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil]-1H-indol-1-il]acético**

TLC: Rf 0,57 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 0,34-0,52 (m, 4H), 1,79-1,97 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 4,02-4,10 (m, 2H), 4,11-4,21 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,85-7,18 (m, 8H), 7,24 (d, 1H), 7,39-7,60 (m, 4H).

35 **Ejemplo 98(32): Ácido {3-{[1-(carboximetil)ciclopropil]metil}-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-1-il}acético**

TLC: Rf 0,43 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 0,31-0,52 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 4,60-4,67 (m, 2H), 4,68-4,75 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,05-6,12 (m, 2H), 6,85-7,19 (m, 8H), 7,25 (d, 1H), 7,41-7,59 (m, 4H).

Ejemplo 98(33): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxy)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,52 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,68-1,85 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,63 (d, 2H), 4,72 (d, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,99-6,20 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,90-7,20 (m, 4H), 6,97 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 12,05 (s, 2H).

Ejemplo 98(34): Ácido 4-{1-(carboximetil)-5-fluoro-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(mesitiloxy)-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,56 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,63-1,80 (m, 2H), 2,16 (s, 9H), 2,21 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,99-6,19 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,92-7,07 (m, 4H), 7,16 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 12,28 (s, 2H).

Ejemplo 98(35): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[4-(2,3-difluorofenoxy)butoxy]fenil]vinil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico

15 TLC: Rf 0,35 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,65-1,79 (m, 2H), 1,81-1,98 (m, 4H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,12-4,21 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,89-7,20 (m, 8H), 7,40-7,55 (m, 3H), 12,04 (s, 1H), 13,13 (s, 1H).

Ejemplo 98(36): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-cloro-3,6-difluorofenoxy)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-5-fluoro-1H-indol-3-il}butanoico

20 TLC: Rf 0,35 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,75-1,90 (m, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 4,59-4,64 (m, 2H), 4,69-4,74 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,03-6,09 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,10-7,27 (m, 4H), 7,31-7,41 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,50 (d, 2H).

Ejemplo 98(37): Ácido 4-{1-(1-carboxietil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(mesitiloxy)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico (comparativo)

25 TLC: Rf 0,43 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,62 (d, 3H), 1,66-1,81 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,21 (t, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,63 (d, 2H), 5,42-5,66 (m, 1H), 5,97-6,16 (m, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,85-7,06 (m, 4H), 7,09-7,23 (m, 1H), 7,32-7,56 (m, 4H).

Ejemplo 98(38): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxy)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

30

TLC: Rf 0,28 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,64-1,79 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 4,63 (d, 2H), 4,72 (d, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,98-6,16 (m, 2H), 6,89-7,19 (m, 8H), 7,41-7,57 (m, 3H).

Ejemplo 98(39): Ácido 4-{1-(carboximetil)-5-fluoro-2-metil-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-fenoxy-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il}butanoico

35

TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,63-1,82 (m, 2H), 2,16-2,29 (m, 5H), 2,63 (t, 2H), 4,54-4,70 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 6,01-6,12 (m, 2H), 6,88-7,05 (m, 7H), 7,15 (dd, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,44-7,55 (m, 3H).

Ejemplo 98(40): Ácido 2-[[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]metil]benzoico (comparativo)

TLC: Rf 0,40 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,79-1,96 (m, 4H), 4,06 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,39 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,83-7,19 (m, 8H), 7,20-7,32 (m, 3H), 7,33-7,59 (m, 5H), 7,79 (d, 1H).

Ejemplo 98(41): Ácido 3-[[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]metil]benzoico (comparativo)

TLC: Rf 0,40 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,76-1,97 (m, 4H), 4,01-4,11 (m, 4H), 4,12-4,19 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,85-7,19 (m, 8H), 7,25 (d, 1H), 7,33-7,44 (m, 2H), 7,45-7,59 (m, 4H), 7,73 (dt, 1H), 7,83 (t, 1H), 12,96 (sa, 2H).

Ejemplo 98(42): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[[2(E)-4-(3,4-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,42 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,65-1,81 (m, 2H), 2,14-2,29 (m, 5H), 2,66 (t, 2H), 4,51-4,70 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 5,99-6,09 (m, 2H), 6,73-6,81 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,91-7,02 (m, 3H), 7,03-7,17 (m, 2H), 7,25-7,41 (m, 2H), 7,43-7,57 (m, 3H), 12,01 (sa, 1H), 13,12 (sa, 1H).

Ejemplo 98(43): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[[2(E)-4-(3-fluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,25 (diclorometano:metanol = 9:1).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,65-1,83 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,51-4,74 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 5,96-6,16 (m, 2H), 6,69-7,04 (m, 7H), 7,14 (d, 1H), 7,23-7,35 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 12,03 (s, 1H), 13,15 (s, 1H).

Ejemplo 98(44): Ácido 4-{1-(carboximetil)-5-fluoro-7-[(E)-2-(4-[[2(E)-4-(3-fluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

25 TLC: Rf 0,21 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,63-1,80 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 4,50-4,74 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 5,96-6,16 (m, 2H), 6,70-6,88 (m, 3H), 6,92-7,05 (m, 4H), 7,15 (dd, 1H), 7,23-7,35 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 12,03 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).

Ejemplo 98(45): Ácido 4-{1-(carboximetil)-4-fluoro-7-[(E)-2-(4-[[2(E)-4-(3-fluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

30 TLC: Rf 0,29 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,67-1,85 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,52-4,72 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 5,96-6,15 (m, 2H), 6,67-6,89 (m, 5H), 6,95 (d, 2H), 7,06 (dd, 1H), 7,23-7,35 (m, 1H), 7,38-7,53 (m, 3H), 12,00 (s, 1H), 13,19 (s, 1H).

Ejemplo 98(46): Ácido 4-{1-(carboximetil)-4-fluoro-2-metil-7-[(E)-2-(4-[[2(E)-4-fenoxi-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil]-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,29 (diclorometano:metanol = 9:1).

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,69-1,84 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,51-4,70 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 5,98-6,14 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,87-7,01 (m, 5H), 7,06 (dd, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,37-7,52 (m, 3H), 12,01 (s, 1H), 13,18 (s, 1H).

Ejemplo 98(47): Ácido 4-{1-(carboximetil)-4-fluoro-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(4-fluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,23 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,68-1,84 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,54-4,59 (m, 2H), 4,60-4,66 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,98-6,12 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,90-7,01 (m, 4H), 7,03-7,17 (m, 3H), 7,38-7,53 (m, 3H).

Ejemplo 98(48): Ácido 4-{1-(carboximetil)-5-fluoro-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(4-fluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,23 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,65-1,79 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 4,54-4,60 (m, 2H), 4,60-4,67 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,98-6,13 (m, 2H), 6,91-7,05 (m, 6H), 7,06-7,19 (m, 3H), 7,44-7,55 (m, 3H).

Ejemplo 98(49): Ácido 4-[1-(carboximetil)-5-fluoro-7-((E)-2-{4-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 9:1).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,64-1,78 (m, 2H), 1,80-2,01 (m, 4H), 2,17 (s, 9H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,92-7,05 (m, 4H), 7,15 (dd, 1H), 7,42-7,55 (m, 3H).

Ejemplo 98(50): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-clorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,52 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,64-1,84 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,60-4,67 (m, 2H), 4,67-4,75 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,02-6,18 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,92-7,04 (m, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,23-7,35 (m, 1H), 7,35-7,46 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 12,26 (s, 2H).

Ejemplo 98(51): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-clorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

25 TLC: Rf 0,57 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,68-1,85 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,60-4,67 (m, 2H), 4,67-4,77 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,97-6,20 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,24-7,35 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 12,16 (s, 1H), 13,07 (s, 1H).

Ejemplo 98(52): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-fluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,24 (diclorometano:metanol = 9:1).

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,77-1,92 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,60-4,65 (m, 2H), 4,65-4,70 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,05-6,12 (m, 2H), 6,87-7,30 (m, 10H), 7,45 (d, 1H), 7,47-7,58 (m, 3H).

Ejemplo 98(53): Ácido 4-{1-(carboximetil)-4-fluoro-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-fluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

35

TLC: Rf 0,32 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,68-1,84 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,59-4,64 (m, 2H), 4,65-4,70 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,04-6,11 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,88-6,99 (m, 3H), 7,02-7,24 (m, 4H), 7,38-7,51 (m, 3H).

Ejemplo 98(54): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(mesitiloxi)butoxilfenil]vinil)-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,22 (cloroformo:metanol = 9:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,68-1,80 (m, 2H), 1,80-1,99 (m, 4H), 2,17 (s, 9H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,99 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,51 (d, 1H).

Ejemplo 98(55): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(3-fluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,28 (diclorometano:metanol = 9:1).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,66-1,82 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 4H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 3,97-4,12 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 6,69-6,85 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,92-7,04 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,23-7,35 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,43-7,58 (m, 3H), 12,04 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).

Ejemplo 98(56): Ácido 4-(1-(carboximetil)-4-fluoro-2-metil-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico

15 TLC: Rf 0,28 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,68-1,83 (m, 2H), 1,82-1,93 (m, 4H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 3,94-4,14 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,87-7,00 (m, 5H), 7,07 (dd, 1H), 7,21-7,33 (m, 2H), 7,37-7,54 (m, 3H), 12,00 (s, 1H), 13,18 (s, 1H).

Ejemplo 98(57): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[[2(E)-4-(2,4-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol = 9:1).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,68-1,80 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (t, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,59-4,69 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 5,98-6,13 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H).

Ejemplo 98(58): Ácido 4-{1-carboximetil}-7-[(E)-2-(4-[[2(E)-4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil]-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,36 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,64-1,78 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 4,76 (d, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,01-6,20 (m, 2H), 6,91-7,21 (m, 7H), 7,42-7,57 (m, 3H), 12,06 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

Ejemplo 98(59): Ácido 4-{1-carboximetil}-7-[(E)-2-(4-[[2(E)-4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil]-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,36 (diclorometano:metanol = 9:1).

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,67-1,84 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 4,75 (d, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,00-6,20 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,01-7,16 (m, 3H), 7,36-7,56 (m, 3H), 12,02 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

Ejemplo 98(60): Ácido 4-[1-carboximetil]-7-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil}-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,59-1,80 (m, 2H), 1,82-2,00 (m, 4H), 2,14-2,30 (m, 5H), 2,63 (t, 2H), 4,00-4,23 (m, 4H), 4,89-5,10 (m, 2H), 6,89-7,11 (m, 6H), 7,14 (dd, 1H), 7,38-7,55 (m, 3H).

Ejemplo 98(61): Ácido {3-[[1-carboximetil]ciclopropil]metil}-7-[(E)-2-(4-[[2E]-4-(mesitiloxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-1-il}acético

TLC: Rf 0,54 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 0,30-0,51 (m, 4H), 2,16 (s, 9H), 2,77 (s, 2H), 4,27 (d, 2H), 4,63 (d, 2H), 5,01-5,25 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,98-6,16 (m, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,84-7,06 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,35-7,63 (m, 4H), 12,05 (sa, 1H), 13,06 (sa, 1H).

Ejemplo 98(62): Ácido 2-[[1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[[2E]-4-(mesitiloxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il]metil]benzoico (comparativo)

TLC: Rf 0,50 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

10 aRMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (s, 9H), 4,28 (d, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,63 (d, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,96-6,18 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,85-7,06 (m, 5H), 7,18-7,33 (m, 3H), 7,33-7,60 (m, 5H), 7,78 (dd, 1H), 12,96 (sa, 2H).

Ejemplo 98(63): Ácido 4-[[3-(carboximetil)-4-[(E)-2-(4-[[2E]-4-(2,4-dicloro-6-metilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,50 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,83-2,02 (m, 2H), 2,12-2,33 (m, 5H), 3,84 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,63 (d, 2H), 5,99-6,18 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,00-7,19 (m, 2H), 7,22-7,41 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 12,28 (sa, 2H).

Ejemplo 98(64): Ácido 4-[[1-carboximetil]-7-[(E)-2-(4-[[2E]-4-fenoxi-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

20 TLC: Rf 0,50 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,82-2,02 (m, 2H), 2,16 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,49-4,69 (m, 4H), 5,97-6,16 (m, 2H), 6,86-6,99 (m, 5H), 7,00-7,17 (m, 2H), 7,17-7,39 (m, 5H), 7,55 (d, 2H), 7,72 (d, 1H).

Ejemplo 98(65): Ácido 4-[[1-carboximetil]-7-[(E)-2-(4-[[2E]-4-(4-fluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico

25 TLC: Rf 0,23 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,66-1,81 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 4,50-4,65 (m, 4H), 4,87-5,04 (m, 2H), 5,95-6,12 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,91-7,01 (m, 5H), 7,05-7,17 (m, 3H), 7,37 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,54 (d, 1H).

Ejemplo 98(66): Ácido 4-[[1-carboximetil]-7-[(E)-2-(4-[[2E]-4-(2-cloro-2-fluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il]butanoico

30 TLC: Rf 0,29 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,78-1,92 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,58-4,64 (m, 2H), 4,66-4,71 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,03-6,10 (m, 2H), 6,86-6,97 (m, 3H), 7,01 (t, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,16-7,29 (m, 3H), 7,38-7,58 (m, 5H).

Ejemplo 98(67): Ácido 4-[[1-carboximetil]-5-fluoro-2-metil-[[2E]-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il]butanoico

35 TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,64-1,78 (m, 2H), 1,81-1,95 (m, 4H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 3,97-4,14 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 6,84-7,07 (m, 7H), 7,16 (dd, 1H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 12,22 (s, 1H), 12,86 (s, 1H).

Ejemplo 98(68): Ácido 4-[1-(carboximetil)-4-fluoro-7-((E)-2'-{4-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil}vinil)-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,69-1,82 (m, 2H), 1,82-2,00 (m, 4H), 2,19 (t, 2H), 2,17 (s, 9H), 2,23 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 12,17 (s, 2H).

Ejemplo 98(69): Ácido 4-{3-carboximetil}-4-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-1-il]butanoico

TLC: Rf 0,50 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,86-2,01 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 4,75 (d, 2H), 6,00-6,20 (m, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,00-7,17 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,29-7,41 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 12,24 (sa, 2H).

Ejemplo 98(70): Ácido 4-{1-carboximetil}-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-clorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il]butanoico

15 TLC: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,77-1,93 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,64 (d, 2H), 4,69 (d, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,01-6,17 (m, 2H), 6,86-7,05 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,38-7,60 (m, 5H), 12,08 (s, 1H), 13,05 (s, 1H).

Ejemplo 98(71): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-{4-[4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,36 (diclorometano:metanol = 9:1).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,68-1,83 (m, 2H), 1,81-1,99 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 3,99-4,10 (m, 2H), 4,11-4,24 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,99-7,12 (m, 3H), 7,39-7,55 (m, 3H), 12,02 (s, 2H).

Ejemplo 98(72): Ácido 4-{1-carboximetil}-7-((E)-2-{4-[4-(4-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,31 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,67-1,80 (m, 2H), 1,79-1,92 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 3,94-4,11 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,91-7,02 (m, 5H), 7,05-7,17 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,51 (d, 1H).

Ejemplo 98(73): Ácido 4-[1-carboximetil]-4-fluoro-7-[(E)-2-{4-[4-(4-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil]-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,31 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,67-1,93 (m, 6H), 2,18 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 3,93-4,10 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,78-6,86 (m, 1H), 6,88-7,00 (m, 4H), 7,02-7,16 (m, 3H), 7,37-7,52 (m, 3H).

Ejemplo 98(74): Ácido 4-[1-(carboximetil)-5-fluoro-7-((E)-2-{4-[4-(4-fluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,31 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,63-1,78 (m, 2H), 1,78-1,93 (m, 4H), 2,21 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 3,94-4,09 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 6,88-7,04 (m, 6H), 7,04-7,19 (m, 3H), 7,42-7,54 (m, 3H).

Ejemplo 98(75): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-[(2E)-4-(2,4-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil}vinil]-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,23 (cloroformo:metanol = 9:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,78-1,91 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,59-4,69 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 5,99-6,14 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,16-7,33 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,53 (d, 1H).

Ejemplo 98(76): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,4-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil}vinil]-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol = 9:1).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,69-1,82 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,57-4,69 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 5,98-6,14 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,97-7,10 (m, 2H), 7,14-7,33 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,48 (d, 2H).

Ejemplo 98(77): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil}vinil]-1H-indol-3-il}butanoico

15 TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,77-1,92 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,32 (d, 2H), 4,63 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,97-6,19 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 12,20 (s, 1H), 12,84 (s, 1H).

Ejemplo 98(78): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil}vinil]-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,52 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,67-1,84 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,32 (d, 2H), 4,63 (d, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,98-6,20 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,06 (dd, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 12,15 (s, 1H), 12,99 (s, 1H).

Ejemplo 98(79): Ácido 4-{1-carboximetil-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-cloro-2-fluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil}vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,41 (diclorometano:metanol = 9:1).

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,67-1,82 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,60-4,65 (m, 2H), 4,67-4,72 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,03-6,11 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,93-7,02 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,35-7,58 (m, 5H).

Ejemplo 98(80): Ácido 4-{1-carboximetil-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil}vinil]-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,27 (diclorometano:metanol = 9:1).

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,69-1,84 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,59-4,65 (m, 2H), 4,66-4,72 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,04-6,11 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,37-7,52 (m, 4H).

Ejemplo 98(81): Ácido 4-{1-carboximetil-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(3-clorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil}vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 9:1),

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,67-1,82 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,55-4,70 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 5,97-6,15 (m, 2H), 6,81-7,07 (m, 7H), 7,15 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H).

Ejemplo 98(82): Ácido 4-{1-carboximetil}-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(3-metilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il}butanoico

5 TLC: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,67-1,81 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,67 (t, 2H), 4,53-4,59 (m, 2H), 4,59-4,66 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,97-6,14 (m, 2H), 6,70-6,79 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,53 (d, 1H).

10 **Ejemplo 98(83): Ácido 4-{1-carboximetil}-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(3-clorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico**

TLC: Rf 0,22 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-1,84 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,53-4,72 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 5,97-6,14 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,88-7,11 (m, 6H), 7,29 (t, 1H), 7,37-7,53 (m, 3H).

15 **Ejemplo 98(84): Ácido 4-{1-carboximetil}-4-fluoro-2-metil-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(3-metilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-3-il}butanoico**

TLC: Rf 0,22 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-1,84 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,53-4,60 (m, 2H), 4,59-4,67 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,97-6,14 (m, 2H), 6,68-6,78 (m, 4H), 6,82 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,06 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,35-7,55 (m, 3H).

20 **Ejemplo 98(85): Ácido 4-[1-carboximetil]-7-[(E)-2-(4-[4-(2-clorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico**

TLC: Rf 0,51 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-1,84 (m, 2H), 1,84-2,02 (m, 4H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 3,98-4,22 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,89-7,00 (m, 3H), 7,07 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,23-7,34 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 12,09 (s, 1H), 13,07 (s, 1H).

Ejemplo 98(86): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[4-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico

TLC: Rf 0,52 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69-1,82 (m, 2H), 1,82-2,01 (m, 4H), 2,19 (t, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (dd, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 12,17 (s, 2H).

Ejemplo 98(87): Ácido 4-{1-carboximetil}-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(4-clorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,18 (cloroformo:metanol = 9:1).

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,67-1,80 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,56-4,67 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 6,03-6,08 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,51 (d, 1H).

Ejemplo 98(88): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

40 TLC: Rf 0,57 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,65-1,86 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,18 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,47-4,74 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 5,97-6,15 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,12-7,26 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 12,21 (s, 2H).

5 **Ejemplo 98(89): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,4-dimetilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico**

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10: 1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-1,84 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,17 (t, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,50-4,58 (m, 2H), 4,58-4,67 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,97-6,15 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,88-7,00 (m, 4H), 7,07 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 12,26 (s, 2H).

10 **Ejemplo 98(90): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(3-clorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-1H-indol-3-il}butanoico**

TLC: Rf 0,23 (diclorometano:metanol = 9:1),

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-1,92 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 4,52-4,74 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 5,97-6,14 (m, 2H), 6,83-7,13 (m, 8H), 7,21-7,35 (m, 2H), 7,40-7,59 (m, 4H).

15 **Ejemplo 98(91): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(3-metilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-1H-indol-3-il}butanoico**

TLC: Rf 0,23 (diclorometano:metanol = 9:1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-1,93 (m, 2H), 2,21-2,34 (m, 5H), 2,66 (t, 2H), 4,52-4,59 (m, 2H), 4,59-4,68 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,96-6,14 (m, 2H), 6,68-6,79 (m, 3H), 6,86-6,98 (m, 3H), 7,01 (t, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H).

Ejemplo 98(92): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-clorofenoxi]-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,28 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,67-1,85 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 4,49-4,70 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 5,94-6,14 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,90-7,00 (m, 4H), 7,06 (dd, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,46 (d, 2H).

Ejemplo 98(93): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-[(E)-2-[4-[(2E)-4-[(2,4-dicloro-6-metilfenil]oxi]-2-buten-1-il]oxi)fenil]etenil)-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,58 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,64-1,83 (m, 2H), 2,13-2,30 (m, 8H), 2,61-2,76 (m, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,63 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,00-6,16 (m, 2H), 6,82-7,03 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,43-7,62 (m, 4H).

Ejemplo 98(94): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-[(E)-2-[4-[(2E)-4-[(2,4-dicloro-6-metilfenil]oxi]-2-buten-1-il]oxi)fenil]etenil)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,58 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-1,83 (m, 2H), 2,13-2,29 (m, 8H), 2,66-2,78 (m, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,63 (d, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,99-6,17 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,40-7,52 (m, 4H).

Ejemplo 98(95): Ácido 4-(1-(carboximetil)-4-fluoro-2-metil-7-[(E)-2-[4-[(2E)-4-[(2-metilfenil]oxi]-2-buten-1-il]oxi)fenil]etenil)-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,32 (diclorometano:metanol = 9:1),

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-1,83 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,20 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,57-4,61 (m, 2H), 4,62-4,65 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,05-6,11 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,79-6,87 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,03-7,18 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,48 (d, 2H).

5 **Ejemplo 98(96): Ácido 4-(1-(carboximetil)-2-metil-7-((E)-2-[4-((2E)-4-[(2-metilfenil)oxi]-2-butenil)oxi]fenil]etenil)-1H-indol-3-il)butanoico**

TLC: Rf 0,44 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,66-1,82 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,57-4,61 (m, 2H), 4,62-4,66 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,04-6,13 (m, 2H), 6,79-7,03 (m, 6H), 7,09-7,18 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,52 (d, 1H).

10 **Ejemplo 98(97): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-((2E)-4-[(4-cloro-2-metilfenil)oxi]-2-buten-1-il)oxi]fenil]etenil)-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico**

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,65-1,84 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,21 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,53-4,73 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 5,95-6,18 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,92-7,05 (m, 4H), 7,10-7,26 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 12,26 (s, 2H).

Ejemplo 98(98): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-((2E)-4-[(2,4-dimetilfenil)oxy]-2-buten-1-il)oxi]fenil]etenil)-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,54 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,67-1,84 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,51-4,59 (m, 2H), 4,59-4,72 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,96-6,18 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,89-7,04 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 12,22 (s, 1H), 12,86 (s, 1H).

Ejemplo 98(99): Ácido (3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-7-((E)-2-[4-((2,3-difluorofenil)oxi]butil)oxi]fenil]etenil)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acético

TLC: Rf 0,57 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1 = 9:1:0,1).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,15-0,34 (m, 4H), 1,82-1,96 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,96-7,20 (m, 4H), 7,43 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 12,09 (s, 2H).

Ejemplo 98(100): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-((2,6-difluorofenil)oxi]butil)oxi]fenil]etenil)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico

30 TLC: Rf 0,58 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,66-1,97 (m, 6H), 2,18 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,09-7,19 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 12,15 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

35 **Ejemplo 98(101): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-((2,6-difluorofenil)oxi]butil)oxi]fenil]etenil)-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico**

TLC: Rf 0,56 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,67-1,97 (m, 6H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,06-7,22 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 12,19 (s, 1H), 12,93 (s, 1H).

40 **Ejemplo 98(102): Ácido (3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-7-((E)-2-[4-((2E)-4-[(2,3-difluorofenil)oxi]-2-buten-1-il)oxi]fenil]etenil)-2-metil-1H-indol-1-il)acético**

TLC: Rf 0,35 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,20-0,38 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 4,59-4,66 (m, 2H), 4,68-4,75 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,00-6,16 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,92-7,18 (m, 7H), 7,39 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H).

5 **Ejemplo 98(103): Ácido (3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-2-metil-7-((E)-2-[4-((2E)-4-[(2,4,6-trimetilfenil)oxi]-2-buten-1-il)oxi]fenil]etenil)-1H-indol-1-il)acético**

TLC: Rf 0,35 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,18-0,42 (m, 4H), 2,15 (s, 9H), 2,17 (s, 2H), 2,22-2,26 (m, 3H), 2,81-2,93 (m, 2H), 4,24-4,31 (m, 2H), 4,59-4,67 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,99-6,17 (m, 2H), 6,78-6,82 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H).

10 **Ejemplo 98(104): Ácido (3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-7-[(E)-2-[4-((2,3-difluorofenil)oxi]butil)oxi]fenil]etenil)-2-metil-1H-indol-1-il)acético**

TLC: Rf 0,35 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,21-0,38 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 4,02-4,09 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,91-7,19 (m, 7H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,51 (d, 1H).

15 **Ejemplo 98(105): Ácido (3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-7-[(E)-2-[4-((2E)-4-[(2,3-difluorofenil)oxi]-2-buten-1-il)oxi]fenil]etenil]-4-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acético**

TLC: Rf 0,33 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,15-0,34 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 4,61-4,66 (m, 2H), 4,69-4,75 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,00-0,17 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,97-7,19 (m, 4H), 7,44 (d, 1H), 7,48 (d, 2H).

20 **Ejemplo 98(106): Ácido (3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-4-fluoro-2-metil-7-[(E)-2-[4-((2E)-4-[(2,4,6-trimetilfenil)oxi]-2-buten-1-il)oxi]fenil]etenil)-1H-indol-1-il)acético**

TLC: Rf 0,33 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

25 **RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,14-0,34 (m, 4H), 2,15 (s, 6H), 2,16-2,17 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 4,22-4,32 (m, 2H), 4,57-4,68 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,97-6,17 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,39-7,52 (m, 3H).**

Ejemplo 98(107): Ácido {1-[[1-(carboximetil)-7-[(E)-2-[4-((2E)-4-[(2-clorofenil)oxi]-2-buten-1-il)oxi]fenil]etenil]-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)metil]ciclopropil}acético

TLC: Rf 0,33 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

30 **RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,17-0,32 (m, 4H), 2,23 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 4,61-4,67 (m, 2H), 4,67-4,73 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,02-6,18 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,91-7,00 (m, 3H), 7,05 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,29 (ddd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,48 (d, 2H).**

Ejemplo 98(108): Ácido {3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-2-metil-7-[(E)-4-[(2E)-4-(feniloxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]etenil}-1H-indol-1-il)acético

35 TLC: Rf 0,26 (cloroformo:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,27-0,34 (m, 4H), 2,18 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,88 (s, 2H), 4,58-4,66 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 6,04-6,10 (m, 2H), 6,85-7,02 (m, 7H), 7,14 (d, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H).

Ejemplo 98(109): Ácido {3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-4-fluoro-2-metil-7-[(E)-2-[4-[(4-(feniloxi)butil]oxi]fenil]etenil]-1H-indol-1-il]acético

TLC: Rf 0,36 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,15-0,34 (m, 4H), 1,82-1,91 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 3,93-4,14 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,86-6,98 (m, 5H), 7,04 (dd, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,38-7,51 (m, 3H).

5 **Ejemplo 98(110): Ácido {3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-4-fluoro-2-metil-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(feniloxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]etenil]-1H-indol-1-il}acético**

TLC: Rf 0,36 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,16-0,34 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 4,52-4,70 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 5,99-6,14 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,89-7,00 (m, 5H), 7,05 (dd, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,39-7,53 (m, 3H).

10 **Ejemplo 98(111): Ácido (3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-4-fluoro-2-metil-7-[(E)-2-[4-[(2,4,6-trimetilfenil)oxi]butil]oxi]fenil]etenil]-1H-indol-1-il}acético**

TLC: Rf 0,36 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1),

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,16-0,34 (m, 4H), 1,79-2,00 (m, 4H), 2,17 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,78-6,87 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,38-7,52 (m, 3H).

Ejemplo 98(112): Ácido {3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(feniloxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]etenil]-1H-indol-1-il}acético

TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol = 9:1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,37-0,50 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 4,57-4,66 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 6,04-6,09 (m, 2H), 6,88-6,98 (m, 6H), 7,01 (dd, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,53 (d, 1H).

Ejemplo 98(113): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-[(E)-2-[4-[(2E)-4-[(2-cloro-5-fluorofenil)oxi]-2-buten-1-il]oxi]fenil]etenil]-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,29 (diclorometano:metanol = 9:1).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,66-1,82 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 4,72 (d, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,99-6,19 (m, 2H), 6,81 (td, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,93-7,03 (m, 3H), 7,07-7,19 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,41-7,56 (m, 4H).

Ejemplo 98(114): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-[(E)-2-[4-[(2E)-4-[(2-cloro-5-fluorofenil)oxi]-2-buten-1-il]oxi]fenil]etenil]-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,27 (diclorometano:metanol = 9:1).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69-1,84 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,64 (d, 2H), 4,72 (d, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,00-6,19 (m, 2H), 6,68-6,87 (m, 3H), 6,96 (d, 2H), 7,02-7,16 (m, 2H), 7,36-7,54 (m, 4H).

Ejemplo 98(115): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-cloro-4-metilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,41 (diclorometano:metanol = 9:1).

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68-1,81 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,51-4,75 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 5,98-6,17 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,93-7,11 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,51 (d, 1H).

Ejemplo 98(116): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-cloro-4-metilfenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil]-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}butanoico

TLC: Rf 0,35 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69-1,83 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,54-4,73 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 5,98-6,16 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,99-7,12 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,38-7,53 (m, 3H).

5 **Ejemplo 98(117): Ácido 4-(1-(carboximetil)-4-fluoro-2-metil-7-((E)-2-[4-((4-(2,4,6-trifluorofenil)oxi)butil)oxi]fenil)etenil)-1H-indol-3-il)butanoico**

TLC: Rf 0,60 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,67-1,97 (m, 6H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 12,13 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

Ejemplo 98(118): Ácido 4-(1-(carboximetil)-2-metil-7-((E)-2-[4-((4-(2,4,6-trifluorofenil)oxi)butil)oxi]fenil)etenil)-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,59 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,66-1,97 (m, 6H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (L 2H), 4,05 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 12,34 (s, 2H).

Ejemplo 98(119): Ácido 4-(1-(carboximetil)-4-fluoro-7-((E)-2-[4-((4-(2-fluorofenil)oxi)butil)oxi]fenil)etenil)-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,32 (diclorometano:metanol = 9:1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69-1,82 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,01-4,16 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,87-6,98 (m, 3H), 7,02-7,25 (m, 4H), 7,39-7,52 (m, 3H).

Ejemplo 98(120): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-((4-(2-fluorofenil)oxi)butil)oxi]fenil)etenil)-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 9:1).

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,67-1,81 (m, 2H), 1,84-1,95 (m, 4H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 4,01-4,15 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 6,82-7,02 (m, 5H), 7,05-7,24 (m, 4H), 7,38 (d, 1H), 7,44-7,56 (m, 3H).

Ejemplo 98(121): Ácido {1-[(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-((2E)-4-[(2-cloro-3,5-difluorofenil)oxi]-2-buten-1-il)oxi]fenil)etenil)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)metil]ciclopropil}acético

TLC: Rf 0,36 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,13-0,36 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 4,59-4,68 (m, 2H), 4,71-4,78 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,99-6,19 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,91-6,99 (m, 2H), 7,00-7,13 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,47 (d, 2H).

Ejemplo 98(122): Ácido {3-[(1-(carboximetil)ciclopropil)metil]-2-metil-7-((E)-2-[4-((4-(feniloxi)butil)oxi]fenil)etenil]-1H-indol-1-il)acético

35 TLC: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,20-0,39 (m, 4H), 1,79-1,96 (m, 4H), 2,18 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,88 (s, 2H), 3,97-4,12 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 6,83-7,03 (m, 7H), 7,13 (d, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,51 (d, 1H).

Ejemplo 98(123): Ácido {1-[(1-carboximetil)-7-((E)-2-[4-((4-(2-clorofenil)oxi)butil)oxi]fenil)etenil)-2-metil-1H-indol-3-il)metil]ciclopropil}acético

TLC: Rf 0,45 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,22-0,36 (m, 4H), 1,83-1,96 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 4,03-4,18 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,90-7,01 (m, 4H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,28 (ddd, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,50 (d, 1H).

5 **Ejemplo 98(124): Ácido {1-[(1-(carboximetil)-7-[(E)-2-[4-[(2E)-4-[(2-clorofenil)oxi]-2-buten-1-il]oxi)fenil]etenil]-2-metil-1H-indol-3-il)metil]ciclopropil}acético**

TLC: Rf 0,45 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,21-0,40 (m, 4H), 2,18 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,88 (s, 2H), 4,60-4,67 (m, 2H), 4,67-4,73 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,01-6,19 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,92-7,01 (m, 4H), 7,13 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,29 (ddd, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,53 (d, 1H).

Ejemplo 98(125): Ácido {3-[(1-(carboximetil)ciclopropil)metil]-7-[(E)-2-(4-[4-(feniloxi)butil]oxi)fenil]etenil]-1H-indol-1-il}acético

TLC: Rf 0,37 (diclorometano:metanol = 9:1).

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,37-0,43 (m, 2H), 0,43-0,50 (m, 2H), 1,82-1,94 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 3,96-4,14 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 6,86-0,98 (m, 6H), 7,01 (t, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,20-7,34 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,53 (d, 1H).

Ejemplo 98(126): Ácido {1-[(1-(carboximetil)-7-[(E)-2-[4-[(2E)-4-[(2-clorofenil)oxi]-2-buten-1-il]oxi)fenil]etenil]-1H-indol-3-il)metil]ciclopropil}acético

TLC: Rf 0,39 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,36-0,43 (m, 2H), 0,43-0,51 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 4,61-4,67 (m, 2H), 4,68-4,72 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,02-6,18 (m, 2H), 6,87-7,06 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,22-7,33 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,45-7,59 (m, 4H).

Ejemplo 98(127): Ácido {1-[(1-(carboximetil)-7-[(E)-2-[4-[(2-clorofenil)oxi]butil]oxi)fenil]etenil]-1H-indol-3-il)metil]ciclopropil}acético

25 TLC: Rf 0,39 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,36-0,43 (m, 2H), 0,43-0,51 (m, 2H), 1,83-1,99 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 4,04-4,10 (m, 2H), 4,10-4,16 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,87-6,97 (m, 4H), 7,01 (dd, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,29 (ddd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H).

30 **Ejemplo 98(128): Ácido {1-[(1-(carboximetil)-7-[(E)-2-[4-[(2-cloro-3,5-difluorofenil)oxi]butil]oxi)fenil]etenil]-1H-indol-3-il)metil]ciclopropil}acético**

TLC: Rf 0,37 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,35-0,43 (m, 2H), 0,43-0,50 (m, 2H), 1,83-1,98 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 4,04-4,12 (m, 2H), 4,14-4,23 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,85-7,15 (m, 7H), 7,24 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,53 (d, 1H).

35 **Ejemplo 98(129): Ácido {1-[(1-(carboximetil)-7-[(E)-2-[4-[(2-cloro-3,5-difluorofenil)oxi]butil]oxi)fenil]etenil]-2-metil-1H-indol-3-il)metil]ciclopropil}acético**

TLC: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,20-0,38 (m, 4H), 1,84-1,97 (m, 4H), 2,18 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,88 (s, 2H), 4,04-4,12 (m, 2H), 4,14-4,22 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,91-7,18 (m, 6H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,51 (d, 1H).

Ejemplo 98(130): Ácido (3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-7-((E)-2-[4-((2E)-4-[(2-fluorofenil)oxi]-2-buten-1-il)oxi]fenil]etenil)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

TLC: Rf 0,18 (cloroformo:metanol = 9:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 0,37-0,49 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 4,60-4,70 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 6,01-6,15 (m, 2H), 6,87-7,04 (m, 5H), 7,06-7,27 (m, 5H), 7,44 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,53 (d, 1H).

Ejemplo 98(131): Ácido (3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-7-((E)-2-[4-((2E)-4-[(2-fluorofenil)oxi]-2-buten-1-il)oxi]fenil]etenil)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

TLC: Rf 0,21 (cloroformo:metanol = 9:1).

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 0,26-0,34 (m, 4H), 2,18 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,88 (s, 2H), 4,59-4,71 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 6,01-6,14 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,88-7,01 (m, 4H), 7,07-7,24 (m, 4H), 7,38 (dd, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,51 (d, 1H).

Ejemplo 98(132): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-((2E)-4-[(2,6-difluorofenil)oxi]-2-buten-1-il)oxi]fenil]etenil)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,53 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,68-1,84 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,60 (d, 2H), 4,66 (d, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,93-6,14 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,09-7,19 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 12,11 (s, 2H).

Ejemplo 98(133): Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-((2E)-4-[(2,6-difluorofenil)oxi]-2-buten-1-il)oxi]fenil]etenil)-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico

TLC: Rf 0,54 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,66-1,83 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,55-4,63 (m, 2H), 4,66 (d, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,94-6,14 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,08-7,21 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 12,39 (s, 2H).

Ejemplo 98(134): Ácido 4-(1-(carboximetil)-4-fluoro-2-metil-7-((E)-2-[4-((2E)-4-[(2,4,6-trifluorofenil)oxi]-2-buten-1-il)oxi]fenil]etenil)-1H-indol-3-il)butanoico

25 TLC: Rf 0,56 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,67-1,85 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 4,45-4,74 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 5,92-6,12 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 12,29 (s, 2H).

Ejemplo 98(135): Ácido 4-(1-(carboximetil)-2-metil-7-((E)-2-[4-((2E)-4-[(2,4,6-trifluorofenil)oxi]-2-buten-1-il)oxi]fenil]etenil)-1H-indol-3-il)butanoico

30 TLC: Rf 0,55 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,64-1,84 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 4,46-4,75 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 5,89-6,15 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 12,34 (s, 2H).

Ejemplo 98(136): Ácido (3-[[1-(carboximetil)ciclopropil]metil]-7-((E)-2-[4-((2E)-4-[(2-fluorofenil)oxi]butil)oxi]fenil]etenil)-1H-indol-1-il)acético

TLC: Rf 0,30 (diclorometano:metanol = 9:1).

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 0,36-0,42 (m, 2H), 0,43-0,49 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 4,01-4,15 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 6,85-6,96 (m, 4H), 7,00 (t, 1H), 7,07-7,28 (m, 5H), 7,45 (d, 1H), 7,47-7,58 (m, 3H).

Ejemplo 98(137): Ácido 4-(1-(1-carboxietil)-7-((E)-2-[4-({4-[(2,3-difluorofenil)oxi]butil)oxi]fenil]etenil)-2-metil-1H-indol-3-il)butanoico (comparativo)

TLC: Rf 0,40 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,62 (d, 3H), 1,67-1,80 (m, 2H), 1,81-1,97 (m, 4H), 2,21 (t, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,11-4,19 (m, 2H), 5,44-5,65 (m, 1H), 6,86-7,17 (m, 8H), 7,33-7,46 (m, 2H), 7,50 (d, 2H).

Ejemplo 99: Ácido 2-[(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)carbonil]benzoico (comparativo)

10 Excepto porque se utilizó 7-bromoindol en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 16, y 2-(clorocarbonil)benzoato de metilo en lugar de 4-cloro-4-oxobutanoato, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 17 → Ejemplo 2 (utilizando bromoacetato de metilo en lugar de 4-bromobutirato de metilo) → Ejemplo 3 (utilizando 1-etenil-4-([4-(feniloxi)butil]oxi)benzeno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo) → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,31 (cloroformo:metanol:agua = 20:10:1).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,80-1,94 (m, 4H), 3,96-4,12 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 6,85-7,03 (m, 6H), 7,21-7,30 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,43-7,56 (m, 4H), 7,59 (ddd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 12,41-13,69 (m, 2H).

Ejemplo 99(1) al Ejemplo 99(3)

Utilizando un correspondiente compuesto, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 99 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

20 **Ejemplo 99(1): Ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil]-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}-4-oxobutanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,19 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 2,44 (s, 3H), 2,56 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 4,59-4,67 (m, 2H), 4,68-4,76 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,00-6,17 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,92-7,17 (m, 6H), 7,22 (dd, 1H), 7,41-7,53 (m, 3H).

25 **Ejemplo 99(2): Ácido 4-{1-(carboximetil)-4-fluoro-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(mesitiloxi)-2-buten-1-il]oxi]fenil]vinil]-2-metil-1H-indol-3-il}-4-oxobutanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,19 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 2,16 (s, 9H), 2,45 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 3,06-3,15 (m, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,99-6,17 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,93-7,04 (m, 3H), 7,23 (dd, 1H), 7,41-7,56 (m, 3H).

30 **Ejemplo 99(3): Ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]-4-oxobutanoico (comparativo)**

TLC: Rf 0,19 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,80-1,99 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 3,06-3,15 (m, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,11-4,20 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,91-7,19 (m, 6H), 7,23 (dd, 1H), 7,40-7,55 (m, 3H).

35 **Ejemplo 100: Ácido {7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-3-[4-(dimetilamino)-4-oxobutil]-1H-indol-1-il]acético (comparativo)**

40 Excepto porque se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 42 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 2, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 6 → Ejemplo 91 (utilizando dimetilamina en lugar de metansulfonamida) → Ejemplo 2 (utilizando 2-bromoacetato de etilo en lugar de 4-bromobutirato de metilo) → Ejemplo 3 (utilizando 1-({4-[4-etenilfenil]oxi]butil}oxi)-2,3-difluorobenceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo) → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,31 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,76-1,98 (m, 6H), 2,35 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 4,03-4,11 (m, 2H), 4,11-4,21 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,86-7,19 (m, 8H), 7,26 (d, 1H), 7,40-7,58 (m, 4H), 13,03 (s, 1H).

Ejemplo 100(1) al Ejemplo 100(4)

- 5 Utilizando un correspondiente compuesto, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 100 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 100(1): Ácido {7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-3-[4-(metilamino)-4-oxobutil]-1H-indol-1-il}acético (comparativo)

TLC: Rf 0,29 (diclorometano:metanol = 9:1).

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,76-1,97 (m, 6H), 2,13 (t, 2H), 2,56 (d, 3H), 2,62 (t, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,12-4,20 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,85-7,20 (m, 8H), 7,25 (d, 1H), 7,38-7,59 (m, 4H), 7,65-7,78 (m, 1H), 13,05 (s, 1H).

Ejemplo 100(2): Ácido [3-(4-amino-4-oxobutil)-7-((E)-2-{4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil}vinil)-1H-indol-1-il]acético (comparativo)

TLC: Rf 0,16 (diclorometano:metanol = 9:1).

- 15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,75-1,99 (m, 6H), 2,12 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 4,01-4,11 (m, 2H), 4,12-4,20 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,84-7,19 (m, 8H), 7,20-7,33 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 13,03 (s, 1H).

Ejemplo 100(3): Ácido {7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(mesitiloxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-3-[4-(metilamino)-4-oxobutil]-1H-indol-1-il}acético (comparativo)

TLC: Rf 0,28 (diclorometano:metanol = 9:1).

- 20 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-1,92 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 2H), 2,16 (s, 9H), 2,56 (d, 3H), 2,62 (t, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,99-6,18 (m, 2H), 6,81 (s, 2H), 6,87-7,06 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,66-7,78 (m, 1H), 13,06 (s, 1H).

Ejemplo 100(4): Ácido {3-(4-amino-4-oxobutil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(mesitiloxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil]-1H-indol-1-il}acético (comparativo)

- 25 TLC: Rf 0,23 (diclorometano:metanol = 9:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77-1,91 (m, 2H), 2,12 (t, 2H), 2,16 (s, 9H), 2,63 (t, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,99-6,17 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,87-7,06 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 13,06 (s, 1H).

- 30 **Ejemplo 101: Ácido 4-(1-(carboximetil)-7-[[2-hidroxi-4-(4-fenoxibutoxi)fenil]etnil]-1H-indol-3-il)butanoico (comparativo)**

[0848] Excepto porque se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 43 en lugar de el compuesto preparado en el Ejemplo 2, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 3 → Ejemplo 4 → Ejemplo 3 (utilizando [(2-bromo-5-{4-(feniloxi)butil]oxi)fenil]oxi)(1,1-dimetiletil)dimetosilano en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 2) → Ejemplo 30 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

- 35 TLC: Rf 0,24 (cloroformo:metanol:agua = 50:10:1).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,76-2,02 (m, 6H), 2,27 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 3,95-4,14 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 6,37 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,83-6,91 (m, 3H), 6,95 (dd, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 9,92 (s, 1H).

Ejemplo 102: 4-({7-bromo-1-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il}tio)butanoato de metilo (comparativo)

Excepto porque se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 48 en lugar de el compuesto preparado en el Ejemplo 1, y bromoacetato de metilo en lugar de 4-bromobutirato de metilo, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,19 (n-hexano:acetato de etilo = 3:1).

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,79-1,89 (m, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,73 (s, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H).

Ejemplo 103: 4-((7-bromo-1-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1H-indol-3-il)sulfonil)butanoato de metilo (comparativo)

10 A una disolución en cloruro de metileno (3,5 ml) del compuesto (146 mg) preparado en el Ejemplo 102, se le añadió gota a gota una disolución en cloruro de metileno (1 ml) de ácido 3-cloroperbenzoico (185 mg) con enfriamiento en hielo, seguido de una agitación a temperatura ambiente durante 50 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de tiosulfato de sodio acuosa saturada con enfriamiento en hielo, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, agua y disolución salina saturada, se secó y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 75:25 a 50:50) para obtener un
15 compuesto (160 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,27 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,04-2,12 (m, 2H), 2,46 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H).

20 **Ejemplo 104: Ácido 4-[[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il]sulfonil]butanoico (comparativo)**

Excepto porque se utilizó el compuesto preparado en el Ejemplo 103 en lugar de el compuesto preparado en el Ejemplo 2, y 1-etenil-4-[[4-(feniloxi)butil]oxi]benceno en lugar de acetato de 4-vinilfenilo, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 3 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

25 TLC: Rf 0,35 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:0,5).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,70-1,93 (m, 6H), 2,34 (t, 2H), 3,21-3,31 (m, 2H), 3,98-4,13 (m, 4H), 5,36 (s, 2H), 6,81-7,05 (m, 6H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,40-7,61 (m, 4H), 7,71 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 13,29 (s, 1H).

Ejemplo 104(1): Ácido 4-[[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]sulfonil]butanoico (comparativo)

30 Utilizando un correspondiente compuesto, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 104 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,29 (diclorometano:metanol:ácido acético = 90:10:0,5).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,72-1,96 (m, 6H), 2,34 (t, 2H), 3,25-3,29 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,91-7,18 (m, 6H), 7,26 (dd, 1H), 7,39-7,62 (m, 4H), 7,70 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 12,40 (s, 2H).

35 Los compuestos preparados en el Ejemplo 40(2) y Ejemplo 40(89) pueden obtenerse utilizando, como materiales de partida, los compuestos preparados en el Ejemplo 105 → Ejemplo 106 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1 en la etapa que corresponde al Ejemplo 2 en la operación del ejemplo. Además, los compuestos preparados en el Ejemplo 98(31), Ejemplo 98(32), Ejemplo 98(61), Ejemplo 98(99), Ejemplo 98(102) al Ejemplo 98(112), Ejemplo 98(121) al Ejemplo 98(131) y Ejemplo 98(136) pueden obtenerse utilizando las mismas etapas
40 que en los siguientes Ejemplo 105 → Ejemplo 106 en lugar de la etapa que corresponde al Ejemplo 41 en la operación del ejemplo.

Ejemplo 105: {1-[(7-bromo-1H-indol-3-il)metil]ciclopropil}acetonitrilo (comparativo)

5 A una disolución en tolueno (12 ml) de 7-bromoindol (1,00 g), se le añadió [1-(bromometil)ciclopropil]acetoniitrilo (444 mg) y se añadió gota a gota una disolución en éter dietílico (1,7 ml) de bromuro de etilmagnesio 3 M con enfriamiento en hielo, y después la mezcla se sometió a reflujo durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada con enfriamiento en hielo, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 80:20) para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (390 mg).

TLC: Rf 0,33 (n-hexano:acetato de etilo =4:1).

10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,61-0,74 (m, 4H), 2,28 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,24 (sa, 1H).

Ejemplo 106: {1-[(7-bromo-1H-indol-3-il)metil]ciclopropil}acetato de metilo (comparativo)

Utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 105, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 52 → Ejemplo 7 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

15 TLC: Rf 0,53 (n-hexano:acetato de etilo = 3:1).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,49-0,61 (m, 4H), 2,24 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,99 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,57 (dt, 1H), 8,18 (sa, 1H).

Ejemplo 107: Ácido 4-(7-[(E)-2-[4-[(4-[(2,3-difluorofenil)oxi]butil)oxi]fenil]etenil)-1-[2-[(metilsulfonil)amino]-2-oxoetil]-1H-indol-3-il)butanoico (comparativo)

20 Excepto porque se utilizó un correspondiente compuesto en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 90, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 91 → Ejemplo 92 para obtener el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,45 (diclorometano:metanol:ácido acético = 9:1:0,05).

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,78-1,95 (m, 6H), 2,28 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,94 (s, 3H), 4,07 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,85-7,17 (m, 8H), 7,22 (d, 1H), 7,36-7,49 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 12,02 (s, 1H), 12,24 (s, 1H).

Ejemplo biológico

Se confirmaron los efectos del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I-a-1-a) mediante el siguiente ejemplo biológico. Los procedimientos se describen a continuación, pero la presente invención no se limita a estos.

30 Ejemplo biológico 1: Efecto sobre la broncocontracción inducida por OVA relacionada con leucotrienos endógenos en cobayas

35 Se sensibilizaron activamente a cobayas mediante la administración intraperitoneal de 1 ml de disolución salina que contenía 1 mg de ovoalbúmina (OVA) y contenía 5 x 10⁹ células muertas de *Bordetella pertussis*. Dos o tres semanas después de la sensibilización, los cobayas se anestesiaron con pentobarbital sodio (75 mg/kg, por vía intraperitoneal) y se insertó un tubo de polietileno en la tráquea, a la que se le había hecho una incisión. Para la administración del compuesto de la presente invención y OVA se canuló la vena yugular. Un extremo de la cánula de la tráquea se conectó a un respirador de volumen constante y los animales se conectaron a respiración artificial con un volumen constante de 5 ml a una frecuencia de 70 pulsaciones/min. La broncocontracción se indujo mediante la administración intravenosa de OVA, y se midió la resistencia de las vías respiratorias mediante el procedimiento de Konzett y Rössler. Para evitar la influencia de los metabolitos de ciclooxigenasa e histamina, se administraron por vía intravenosa indometacina (5 mg/kg/ml) y pirilamina (1mg/kg/ml) 3 minutos y 1 minuto antes de la exposición a OVA. La broncocontracción se midió hasta los 20 minutos después de la exposición a OVA.

45 A partir de los resultados se puso de manifiesto que el compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a) inhibe la contracción del músculo traqueal de cobaya. Por ejemplo, el compuesto 44 inhibe la contracción de las vías respiratorias a una dosis oral de 10 mg/kg.

Ejemplo de formulación

A continuación se muestran las formulaciones que se van a utilizar para realizar la presente invención.

Ejemplo de formulación 1

5 Se mezclaron los siguientes componentes mediante técnicas convencionales, para producir con ello 10.000 comprimidos que contienen cada uno 10 mg del ingrediente activo: ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico (100 g); carboximetilcelulosa calcio (agente disgregante) (20 g); estearato de magnesio (agente lubricante) (10 g); celulosa microcristalina (870 g).

Ejemplo de formulación 2

10 Se mezclaron los siguientes componentes mediante un procedimiento convencional, se filtraron con un filtro para eliminar el polvo, se introdujeron en cantidades de 5 ml en ampollas, y se termoesterilizaron con un autoclave, produciendo 10.000 ampollas que contenían cada una 20 mg del ingrediente activo: ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico (200 g); manitol (2 kg); agua destilada (50 l).

Aplicabilidad industrial

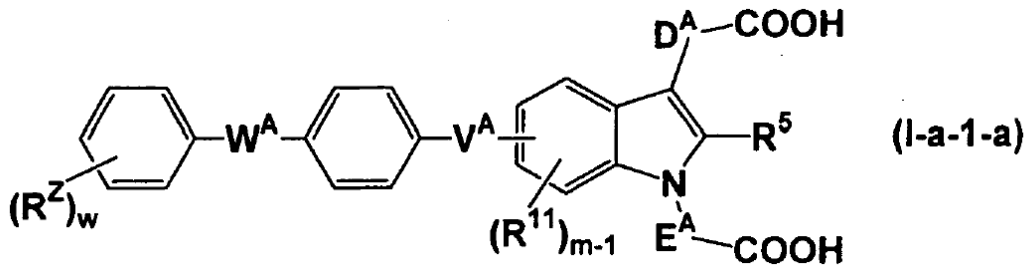
15 Puesto que el compuesto de la presente invención, etc., tiene baja toxicidad y disponibilidad para utilizarse como fármaco, y también antagoniza el receptor de leucotrienos, resulta útil como inhibidor de la contracción de las vías respiratorias, inhibidor de la infiltración de células inflamatorias (por ejemplo, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, basófilos, etc.), inhibidor de la secreción de moco, o inhibidor del aumento de la hiperreactividad de las vías respiratorias. Y el compuesto de la invención, etc., también es útil para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor de leucotrienos, por ejemplo, enfermedades respiratorias (por ejemplo, asma bronquial, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, neumonía (por ejemplo, neumonitis intersticial, etc.), síndrome respiratorio agudo grave (SARS), síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS), rinitis alérgica, sinusitis (por ejemplo, sinusitis aguda, sinusitis crónica, etc.), etc., y como agente expectorante o antitusivo. Y el compuesto de la invención, etc., también es útil como agente para mejorar las funciones respiratorias.

25 Las enfermedades mediadas por el receptor de leucotrienos incluyen enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, angina de pecho, infarto cardíaco, síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca, arritmia, cardiomiopatía (cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, etc.), pericarditis, valvulitis, miocarditis, taponamiento cardíaco, síndrome de bajo gasto cardíaco, estenosis mitral, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, infarto cerebral, edema cerebral, aneurisma, cefalea (migraña, neuralgia migrañosa o cefalea tensional, etc.), trastornos ginecológicos (endometriosis, dismenorrea, etc.), enfermedad de Meniere, etc. El compuesto de la presente invención, etc., es útil para el tratamiento y/o la prevención de estas enfermedades.

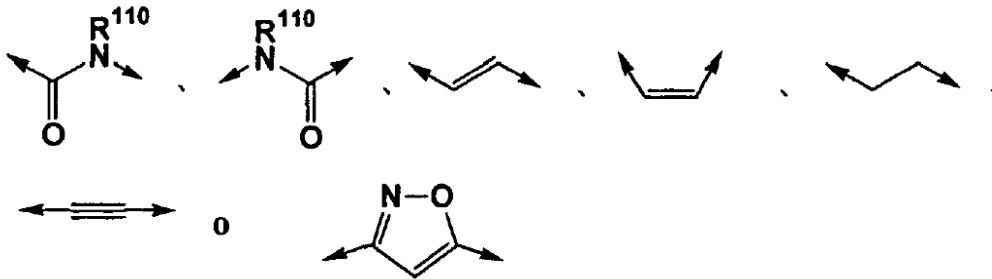
30

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a)



en la que V^A representa



en las que R¹¹⁰ representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8,

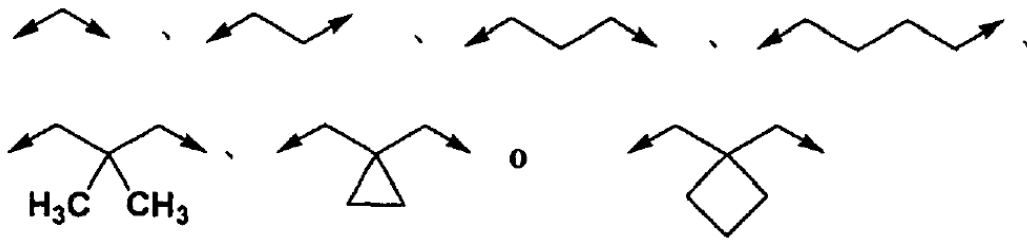
5 W^A representa -O-(alquilen C1-6)-O-, -O-(alquenilen C2-6)-O-, -O-(alquilen C1-6)-C(=O)-, -CH₂-fenilen-CH₂-, -O-(alquilen C1-7)- o -(alquilen C1-7)-O-,

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, acetilo, propanoilo, trifluorometilo o metiltio,

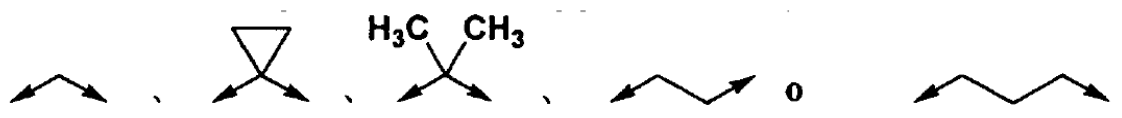
m-1 representa 0 o un número entero de 1 a 3,

10 R^Z representa metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, trifluorometilo, bencilo, fenetilo, benzoilo, fenilsulfonilo, vinilo, alilo, fenilo, piridilo, furilo, tienilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, fenoxi, benciloxi, amino, dimetilamino, dietilamino, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, flúor, cloro, bromo, yodo, acetilo o propionilo,

w representa 0 o un número entero de 1 a 5, una pluralidad de R^Z son iguales o diferentes entre sí cuando w es dos o más, D^A representa



15 E^A representa



R¹¹ representa

(1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes;

en el que dicho alquilo representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo o icosilo, y

5

dicho uno o más sustituyentes representan de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

(a) hidroxilo,

(b) amino,

(c) carboxilo,

10 (d) nitro,

(e) azido,

(f) metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino,

(g) N-fenilamino,

15 (h) N-fenil-N-metilamino, N-fenil-N-etilamino, N-fenil-N-propilamino, N-fenil-N-butilamino, N-fenil-N-pentilamino, N-fenil-N-hexilamino,

(i) acetilamino, propionilamino, butirilamino, valerilamino, hexanoilamino,

(j) N-acetil-N-metilamino, N-acetil-N-etilamino, N-acetil-N-propilamino, N-acetil-N-butilamino, N-propionil-N-metilamino, N-propionil-N-etilamino, N-propionil-N-propilamino, N-propionil-N-butilamino,

(k) metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, hexiloxi,

20 (l) ciclohexilmetiloxi, ciclopentiletiloxi,

(m) ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, cicloheptiloxi, ciclohexiloxi,

(n) benciloxi, fenetiloxi, fenilpropiloxi, naftilmetiloxi, naftiletiloxi,

(o) fenoxi,

(p) metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo,

25 (q) acetoxi, propioniloxi, butiriloxi,

(r) metiltio, etiltio, propiltio, butiltio,

(s) flúor, cloro, bromo, yodo,

(t) metilsulfonilo, etilsulfonilo,

(u) fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, piridilsulfonilo, tienosulfonilo, furilsulfonilo,

30 (v) acilo según se define en el siguiente (26),

(w) un anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyente (en el que dicho anillo carbocíclico representa un anillo de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano, ciclodecano, dicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fenantreno o antraceno, y

dicho uno o más sustituyentes representan de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, hidroxilo, amino, carboxilo, nitro, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, metoxilo, etoxilo, propoxilo, hexiloxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, acetoxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, flúor, cloro, bromo yodo y trifluorometilo), y

(x) un anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyente (en el que dicho anillo heterocíclico representa un anillo de pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, β-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, perimidina, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzimidazol, perhidrobenzimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano o benzoditiano, y

dicho uno o más sustituyentes tienen el mismo significado que los sustituyentes mencionados anteriormente en (w) un anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes),

(2) alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes, en el que dicho alquenilo representa etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo, y dicho uno o más sustituyentes tienen el mismo significado que el sustituyente mencionado anteriormente en (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes,

(3) alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes, en el que dicho alquinilo representa etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo, y dicho uno o más sustituyentes tienen el mismo significado que el sustituyente mencionado anteriormente en (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes,

- (4) un anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, en el que dicho anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (w) anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, y dicho uno o más sustituyentes tienen el mismo significado que el sustituyente mencionado anteriormente en (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes,
- 5 (5) un anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, en el que dicho anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (x) anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, y dicho uno o más sustituyentes tienen el mismo significado que el sustituyente mencionado anteriormente en (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes,
- 10 (6) hidroxilo que puede estar protegido por un grupo protector, en el que dicho grupo protector representa alquilo que puede tener uno o más sustituyentes que tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes, alqueno que puede tener uno o más sustituyentes que tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (2) alqueno que puede tener uno o más sustituyentes, alquino que puede tener uno o más sustituyentes que tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (3) alquino que puede tener uno o más sustituyentes, un anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes que tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (w) anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes que tiene los mismos significados que el mencionado anteriormente (x) anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, piridilsulfonilo, tienosulfonilo, furilsulfonilo o acilo según se define en el siguiente (26),
- 15 (7) mercapto que puede estar protegido por un grupo protector, en el que dicho grupo protector tiene el mismo significado que el grupo protector mencionado anteriormente en (6) hidroxilo que puede estar protegido por un grupo protector,
- 20 (8) amino que puede estar protegido por uno o dos grupos protectores, en el que dicho grupo protector tiene el mismo significado que el grupo protector mencionado anteriormente en (6) hidroxilo que puede estar protegido por un grupo protector,
- 25 (9) carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes, en el que dicho carbamoilo que puede tener uno o más sustituyentes representa carbamoilo que no tiene sustituyentes, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N,N-dibutilcarbamoilo o 1-piperidilcarbamoilo,
- 30 (10) sulfamoilo que puede tener uno o más sustituyentes, en el que dicho sulfamoilo que puede tener uno o más sustituyentes representa sulfamoilo que no tiene sustituyentes, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-propilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo, N-butilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N,N-dipropilsulfamoilo o N,N-dibutilsulfamoilo,
- (11) carboxi,
- 35 (12) metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo,
- (13) sulfo,
- (14) sulfino,
- (15) fosfona,
- (16) nitro,
- 40 (17) ciano,
- (18) amidino,
- (19) imino,
- (20) dihidroborono,

(21) flúoro, cloro, bromo, yodo,

(22) metilsulfinilo, etilsulfinilo,

(23) fenilsulfinilo,

(24) metilsulfonilo, etilsulfonilo,

5 (25) fenilsulfonilo,

(26) acilo,

en el que dicho acilo representa

10 (a) alquilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes (en el que dicho alquilo que puede tener uno o más sustituyentes tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (1) alquilo que puede tener uno o más sustituyentes),

(b) alquenilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes (en el que dicho alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (2) alquenilo que puede tener uno o más sustituyentes),

15 (c) alquinilcarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes (en el que dicho alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (3) alquinilo que puede tener uno o más sustituyentes),

(d) anillo carbocíclico-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes (en el que dicho anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (w) anillo carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes), o

20 (e) anillo heterocíclico-carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes (en el que dicho anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente (x) anillo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes),

(27) oxo,

(28) tioxo, o

25 (29) (metoxiimino)metilo,

una de sus sales o de sus solvatos.

2.- El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de:

(2) ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico,

(3) ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico,

30 (4) ácido 4-(3-(carboximetil)-4-{2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]etil}-1H-indol-1-il)butanoico,

(5) ácido 4-(3-(carboximetil)-4-{2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]etil}-1H-indol-1-il)butanoico,

(8) ácido 4-(3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(3-fenoxipropoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1-il)butanoico,

(9) ácido 2,2'-(4-((E)-2-[4-(4-fenilbutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-1,3-diil)diacético,

(12) ácido 4-[3-(carboximetil)-4-((E)-2-[4-(2-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1-il]butanoico,

35 (13) ácido 4-[4-((E)-2-[4-(2-acetilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-3-(carboximetil)-1H-indol-1-il]butanoico,

- (14) ácido 4-(1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]vinil)-1H-indol-3-il)butanoico,
- (15) ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2-clorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico,
- (16) ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico,
- (17) ácido 4-[1-(carboximetil)-4-fluoro-7-((E)-2-[4-(mesitiloxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico,
- 5 (18) ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico,
- (19) ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-3-il]butanoico,
- (20) ácido 4-[1-(carboximetil)-7-((E)-2-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico,
- (21) ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-1H-indol-3-il]butanoico,
- 10 (29) ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(mesitiloxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-1H-indol-3-il]butanoico,
- (30) ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico,
- (31) ácido [3-{[1-(carboximetil)ciclopropil]metil}-7-((E)-2-[4-(2,3-difluorofenoxi)butoxi]fenil]vinil)-1H-indol-1-il]acético,
- 15 (32) ácido {3-{[1-(carboximetil)ciclopropil]metil}-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-1H-indol-1-il}acético,
- (33) ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2,3-difluorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico,
- (34) ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-clorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico, y
- 20 (35) ácido 4-{1-(carboximetil)-7-[(E)-2-(4-[(2E)-4-(2-clorofenoxi)-2-buten-1-il]oxi)fenil]vinil}-4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico.
- 3.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a), una de sus sales o de sus solvatos, descritos en la reivindicación 1.
- 25 4.- La composición farmacéutica según la la reivindicación 3, que es un antagonista del receptor de leucotrienos.
- 5.- La composición farmacéutica según la la reivindicación 3, que es un agente para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de leucotrienos.
- 6.- La composición farmacéutica según la la reivindicación 5, en la que la enfermedad mediada por el receptor de leucotrienos es una enfermedad respiratoria.
- 30 7.- La composición farmacéutica según la la reivindicación 6, en la que la enfermedad respiratoria es el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema pulmonar, la bronquitis crónica, la neumonía, el síndrome respiratorio agudo grave, el síndrome de insuficiencia respiratoria agudo, la rinitis alérgica, la sinusitis, o la fibrosis pulmonar.
- 35 8.- Una medicina que comprende el compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a), una de sus sales o de sus solvatos, descritos en la reivindicación 1, y uno o más miembros seleccionados de un antagonista del receptor de leucotrienos, un agente esteroideo, un agente antihistamínico, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un inhibidor de la elastasa, un agente anticolinérgico, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, prostaglandinas, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente simpatomimético, un inhibidor de la tromboxano sintasa, y un antagonista del receptor de tromboxano.

9.- El uso del compuesto representado por la fórmula (I-a-1-a), una de sus sales o de sus solvatos, descritos en la reivindicación 1, para la fabricación de un agente para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad mediada por el receptor de leucotrienos.