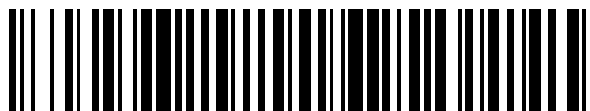


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 284**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)	A61P 25/04	(2006.01)
A61K 31/404	(2006.01)	A61P 11/08	(2006.01)		
A61K 31/405	(2006.01)	A61P 11/16	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)	A61P 15/08	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)		
A61P 1/00	(2006.01)	A61P 17/04	(2006.01)		
A61P 1/18	(2006.01)	A61P 17/06	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)	A61P 19/10	(2006.01)		
A61P 11/04	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2008 E 08739849 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2141148**

54 Título: **Derivado de indol que tiene actividad inhibidora de cPLA2, uso del mismo y método para producirlo**

30 Prioridad:

29.03.2007 JP 2007088307
13.06.2007 JP 2007156198

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

10.09.2013

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo, JP

72 Inventor/es:

TOMOO, TOSHIYUKI;
NAKATSUKA, TAKASHI;
HAYASHI, YASUHIRO y
KATAYAMA, TOYOKO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 422 284 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

Derivado de indol que tiene actividad inhibidora de cPLA₂, uso del mismo y método para producirlo

Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a derivados de indol que tienen una actividad inhibidora de cPLA₂ (fosfolipasa citosólica A₂), sales farmacológicamente aceptables de los mismos o sus solvatos y a inhibidores de cPLA₂, etc., que los contienen como ingredientes activos. Además, la presente invención se refiere a intermedios para la producción de los derivados y a los métodos de producción de los mismos. Los compuestos de la presente invención son compuestos eficaces contra enfermedades en varios ámbitos de tratamiento incluyendo enfermedades inflamatorias así como enfermedades alérgicas.

10 Antecedentes de la invención

15 La fosfolipasa A₂ (PLA₂), en términos generales, es una enzima que hidroliza específicamente los enlaces éster en la posición sn-2 de glicerofosfolípidos y produce ácidos grasos y lisofosfolípidos. Actualmente, en mamíferos, se ha encontrado la existencia de 10 o más tipos de PLA₂. Se clasifican dependiendo de su localización, peso molecular, especificidad por el sustrato, etc., en PLA₂ de secreción (sPLA₂), PLA₂ citosólica (cPLA₂), PLA₂ independiente de Ca²⁺ (iPLA₂) y otras familias, pero, entre ellas, la cPLA₂ desempeña una función central en la producción de mediadores lipídicos inducida por estímulos puesto que libera selectivamente ácido araquidónico a partir de la posición sn-2 de los glicerofosfolípidos en el citoplasma, ajusta la actividad en presencia de una concentración μM de iones calcio o mediante fosforilación por proteína quinasa activada por mitógeno (MAP quinasa).

20 Se sabe que el ácido araquidónico liberado por PLA₂ produce metabolitos tales como prostanooides, leucotrienos, factores de activación plaquetaria y otros mediadores lipídicos que tienen diversas bio-actividades.

25 La acción de ciclooxigenasa (COX) sobre el ácido araquidónico produce prostanooides. El término "prostanooides" es el nombre general para prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX). Las prostaglandinas incluyen prostaglandina E₂ (PGE₂), prostaglandina D₂ (PGD₂), prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), prostaglandina I₂ (PGI₂), etc., mientras que los tromboxanos incluyen tromboxano A₂ (TXA₂), tromboxano B₂ (TXB₂), etc. Estos prostanooides expresan varias acciones fisiológicas a través de receptores específicos.

La 5-lipoxigenasa (5-LOX) actúa sobre el ácido araquidónico para producir leucotrienos (LT). Los leucotrienos incluyen leucotrieno B₄ (LTB₄), cisteinil leucotrieno (Cys-LT), etc. Cisteinil leucotrieno incluye leucotrieno C₄ (LTC₄), leucotrieno D₄ (LTD₄), leucotrieno E₄ (LTE₄), etc.

30 Por otro lado, cuando los fosfolípidos de membranas son hidrolizados por cPLA₂ y se libera ácido araquidónico, se producen lisofosfolípidos. Los lisofosfolípidos son metabolizados y producen factores de activación plaquetaria (PAF). Se sabe que los prostanooides producidos a partir de la vía COX tienen varias actividades fisiológicas y están implicados en diversas enfermedades. Se sabe que PGE₂ tiene una acción inductora de la fiebre, acción de aumento del dolor, acción de vasodilatación y otras acciones inflamatorias. Los inhibidores de COX se utilizan ampliamente como fármacos anti-inflamatorios y analgésicos en enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, osteoartritis u otras artritis. Está claro que PGE₂ participa en hinchazón y dolor u otros procesos de las enfermedades inflamatorias (véase el artículo científico 1). Se sabe que PGD₂ tiene acción de contracción de músculo liso de vías respiratorias, acción de aumento de la permeabilidad vascular, acción quimiotáctica sobre los eosinófilos, y otras acciones. En los últimos años, en estudios con ratones deficientes en receptor DP, que es un receptor de PGD₂, se ha confirmado que se mejora notablemente que la inflamación alérgica de las vías respiratorias, se disminuye la producción de citocina de tipo Th2 en el sitio de inflamación de las vías respiratorias, etc., y por consiguiente se ha sugerido la posibilidad de una implicación importante de la PGD₂ en estados de inflamación alérgica de las vías respiratorias, incluyendo el asma bronquial, por medio de acciones a través de su receptor (receptor DP) (véase el artículo científico 2).

45 Además, los inhibidores selectivos de receptor DP suprimen la inflamación de las vías respiratorias y el desarrollo de hiper-reactividad de las vías respiratorias en modelos de asma en animales (véase el artículo científico 27).

PGE₂ y PGD₂ son inducidas, dependiendo de la inflamación de la colitis alérgica inducida por alimentos y los inhibidores de COX presentan la acción supresora de tal manera que resulta claro que PGE₂ y PGD₂ participan en procesos de alergia alimentaria y colitis alérgica (véanse los artículos científicos 29 y 30).

50 TXA₂ y TXB₂ tienen una acción de agregación plaquetaria, acción de contracción de músculos lisos vasculares, acción de contracción de músculo liso de vías respiratorias y otras acciones. Inhibidores de enzima sintetizadora de TX y antagonistas de receptor TXA₂ suprimen el desarrollo de la hiper-reactividad de las vías respiratorias y broncoconstricciones asmáticas, y por consiguiente se utilizan como fármacos para el tratamiento del asma. Se sabe que TXA₂ y TXB₂ contribuyen a procesos de asma bronquial u otras enfermedades respiratorias (véase el artículo científico 3).

55 Se sabe que los leucotrienos (LT) producidos a partir de la vía 5-LOX tienen también varias actividades fisiológicas y

participan en procesos de varias enfermedades. LTB₄ es un factor de activación potente de glóbulos sanguíneos blancos, promueve el exudado de neutrofilos u otras células inflamatorias en el sitio de la inflamación y estimula la liberación de súper-óxidos y proteasas que dañan el tejido. En los últimos años, en ratones deficientes en el receptor BLT1, un receptor de LTB₄, se ha descrito mitigación de inflamación alérgica de las vías respiratorias e hiper-reactividad de las vías respiratorias y secreción de inmunoreacción de tipo Th2, de tal manera que se sugiere la implicación de LTB₄ en el asma bronquial u otros estados de inflamación de las vías respiratorias (véase el artículo científico 4).

Además, Cys-LT (LTC₄/LTD₄/LTE₄) presenta una acción de contracción de músculos lisos bronquiales y acción en la quimioatracción y activación de eosinófilos y otras células inflamatorias. El receptor Cys-LT1, un receptor de Cys-LT, antagonista presenta eficacia en un modelo de asma en animales. Además, en estudios clínicos también, su efecto farmacéutico como fármaco para el tratamiento de asma bronquial y rinitis alérgica ha sido confirmado y por consiguiente se sabe que Cys-LT participa en forma importante en la inflamación alérgica de las vías respiratorias (véase el artículo científico 5). El factor de activación plaquetaria (PAF) producido por la metabolización de lisofosfolípidos presenta una acción de activación plaquetaria, acción de contracción de músculos lisos bronquiales y otras acciones fisiológicas. A partir de estudios que utilizan ratones deficientes en receptor de factor de activación plaquetaria (PAF), se ha sugerido la implicación de PAF en la exacerbación de asma bronquial, esclerosis múltiple, osteoporosis, lesión pulmonar aguda u otros procesos (véanse los artículos científicos 6, 7, 8, y 9).

Además, se ha demostrado que un antagonista de receptor de PAF mejora la hiper-reactividad de vías respiratorias en pacientes con asma bronquial (véase el artículo científico 28).

De acuerdo con lo descrito arriba, cPLA₂ es una enzima principal que actúa sobre los fosfolípidos de la membrana celular y produce ácido araquidónico y lisofosfolípidos y por consiguiente desempeña una función importante en la producción de prostanooides, LT, PAF, y otros mediadores lipídicos. Por consiguiente, si se inhibe la enzima cPLA₂ hasta suprimir la liberación de ácido araquidónico y lisofosfolípidos, la producción de prostanooides, LT, PAF, y otros mediadores lipídicos colocados corriente abajo de la cascada metabólica debe ser suprimida y, a su vez, se cree que el tratamiento o la prevención de varias enfermedades iniciadas o exacerbadas por la producción de estos mediadores lipídicos debería ser posible. Como ejemplos de tales enfermedades se pueden mencionar artritis reumatoide, osteoartritis, dismenorrea, dolor agudo, asma bronquial y otros tipos de asma, rinitis alérgica, inflamación crónica y aguda de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar aguda, esclerosis múltiple, lesión por isquemia cerebral/reperfusión, dermatitis, urticaria, eczema, prurigo, pancreatitis, psoriasis, colitis inflamatoria, alergia alimentaria, colitis alérgica, osteoporosis, aterosclerosis, etc..

Hasta ahora, se ha dado a conocer que varios tipos de inhibidores de cPLA₂ muestran eficacia en modelos animales tales como asma, lesión pulmonar aguda, lesión por isquemia cerebral/reperfusión, artritis, dermatitis y otros modelos animales (véanse los artículos científicos 10, 11, 12, 13 y 14). Además, en ratones deficientes en cPLA₂ α , la mitigación de la enfermedad se observa en asma, artritis, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, resorción ósea inflamatoria, esclerosis múltiple, lesión por isquemia cerebral/reperfusión, aterosclerosis, y otros modelos (véanse los artículos científicos 15 y 31). En estas enfermedades se cree que cPLA₂ participa en el inicio o en la exacerbación de la enfermedad y, por consiguiente, la inhibición de cPLA₂ debería permitir el tratamiento o la prevención de estas enfermedades.

Inhibidores de cPLA₂ han sido ya descritos en publicaciones científicas (véanse los artículos científicos 16 y 17), y como se describió arriba, se ha dado a conocer que algunos inhibidores son eficaces en modelos de enfermedad en animal. Además, recientemente, aparte de los inhibidores de cPLA₂ descritos en las publicaciones científicas mencionadas arriba, se han descrito derivados de oxa(tia)zolidina (véase Documentos de Patente 1 y 2), derivados de oxadiazolidindiona (véase el artículo científico 18), derivados de triazintriona (véase el artículo científico 18), derivados de oxamida (véanse los artículos científicos 19 y 20), derivados de trifluorobutanona (véase el documento de patente 3 y el artículo científico 13), derivados de propanona (véase el artículo científico 21), derivados de indolilpropanona (véase el artículo científico 22), derivados de indol (véase el documento de patente 4 y el artículo científico 23), etc., que son inhibidores de cPLA₂ novedosos. Sin embargo, no se han dado ejemplos de los anteriores inhibidores de cPLA₂ comercializados como agentes farmacéuticos. Por otro lado, se han descrito compuestos de esqueleto de indol similares, en estructura, a los compuestos de la presente invención en documentos (véase el documento de patente 5 y 6 y el artículo científico 24) etc., pero no hay descripción de los compuestos que tienen un grupo aromático directamente en el átomo de nitrógeno de posición 1 que se describen en la presente invención ni se ha descrito la actividad inhibidora de cPLA₂. Además, los compuestos con esqueleto de indol similares en cuanto a estructura a los compuestos de la presente invención se han descrito en la literatura científica (véase el documento de patente 7), pero los sustituyentes del indol en la posición 2 y en la posición 3 difieren de la presente invención. Además, el documento no se refiere a un agente farmacéutico. Además, los documentos (véanse los artículos científicos 25 y 26) etc. son conocidos en relación con los ejemplos de preparación de compuestos con esqueleto de indol, pero los sustituyentes de los compuestos difieren de los compuestos de la presente invención.

Documento de patente 1: WO 03/000668

Documento de patente 2: WO 01/072723

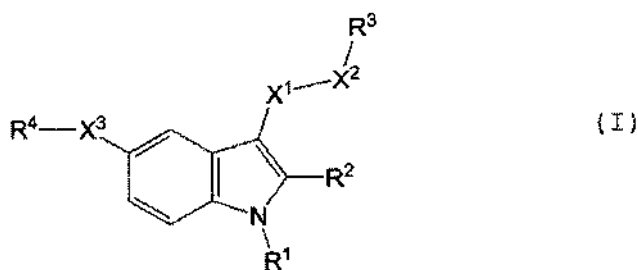
- Documento de patente 3: WO 99/015129
- Documento de patente 4: WO 03/048122
- Documento de patente 5: WO 05/016339
- Documento de patente 6: US 5994554
- 5 Documento de patente 7: EP 1526159
- Artículo científico 1: Nippon Yakurigaku Zasshi 118 (2001) 219
- Artículo científico 2: Molecular Medicine 42 (2005) 1137
- Artículo científico 3: Eur J Pharmacol 533 (2006) 89
- Artículo científico 4: J Immunol 175 (2005) 4217
- 10 Artículo científico 5: Nippon Yakurigaku Zasshi 120 (2002) 343
- Artículo científico 6: J Immunol 172 (2004) 7095
- Artículo científico 7: J Exp Med 202 (2005) 853
- Artículo científico 8: J Clin Invest 114 (2004) 85
- Artículo científico 9: J Clin Invest 104 (1999) 1071
- 15 Artículo científico 10: Eur J Pharmacol 539 (2006) 195
- Artículo científico 11: Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 284 (2003) L720
- Artículo científico 12: Transplantation 81 (2006) 1700
- Artículo científico 13: J Pharmacol Exp Ther 298 (2001) 376
- Artículo científico 14: Eur J Pharmacol 326 (1997) 237
- 20 Artículo científico 15: IUBMB Life 58 (2006) 328
- Artículo científico 16: Drugs Fut 25 (2000) 823
- Artículo científico 17: Expert Opin Ther Patents 11 (2001) 1123
- Artículo científico 18: Bioorg Med Chem Lett 16 (2006) 2978
- Artículo científico 19: J Med Chem 45 (2002) 2891
- 25 Artículo científico 20: J Med Chem 49 (2006) 2821
- Artículo científico 21: J Med Chem 45 (2002) 1348
- Artículo científico 22: J Med Chem 49 (2006) 2611
- Artículo científico 23: J Med Chem 49 (2006) 135
- Artículo científico 24: Bioorg Med Chem Lett 9 (1999) 3329
- 30 Artículo científico 25: J Org Chem 64 (1999) 5575
- Artículo científico 26: Org Lett 2 (2000) 1403
- Artículo científico 27: J Pharmacol Exp Ther 298 (2001) 411
- Artículo científico 28: Am J Respir Crit Care Med 152 (1995) 1198
- Artículo científico 29: Aliment Pharmacol Ther 8 (1994) 301
- 35 Artículo científico 30: Gut 45 (1999) 553
- Artículo científico 31: Biol Pharm Bull 31 (2008) 363

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que tienen una actividad inhibidora de cPLA₂ y composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto mencionado arriba como ingredientes activos, inhibidores de cPLA₂ e inhibidores de la producción de varios mediadores lipídicos. Compuestos que inhiben cPLA₂ suprimen la liberación de ácido araquidónico y lisofosfolípidos en las células y suprimen además la producción de los metabolitos, es decir, varios mediadores lipídicos, para presentar por consiguiente efectos contra varias enfermedades alérgicas y enfermedades inflamatorias. Específicamente, estos compuestos son útiles como fármacos para la prevención o el tratamiento de enfermedades tales como artritis reumatoide, osteoartritis, dismenorrea, dolor agudo, asma bronquial y otros tipos de asma, rinitis alérgica, inflamación crónica y aguda de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, esclerosis múltiple, lesión por isquemia cerebral/reperfusión, dermatitis, urticaria, eczema, prurigo, pancreatitis, psoriasis, colitis inflamatoria, alergia alimentaria, colitis alérgica, osteoporosis, aterosclerosis, etc..

Además, el objeto de la presente invención es proporcionar métodos para la producción de compuestos e intermedios útiles para la producción.

Los inventores participaron en una investigación intensa para desarrollar compuestos que tienen una actividad inhibidora de cPLA₂ superior y, como resultado, encontraron que compuestos que tienen un esqueleto de indol representados por la Fórmula general (I) tienen una excelente actividad inhibidora de cPLA₂ y por consiguiente realizaron la presente invención. Es decir, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I):



en donde R¹ indica (1) un grupo hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄, (2) un grupo heterocíclico aromático de cinco a diez miembros que incluye 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, distintos de átomos de carbono o (3) un grupo policíclico condensado bicíclico o tricíclico formado por la condensación del grupo heterocíclico aromático arriba mencionado y el anillo cíclico de hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄,

en donde dichos grupos (1) a (3) de R¹ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos seleccionados de (i) un átomo de halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un alquilo C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un aciloxi C₁ a C₇, un hidroxilo, un heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (v) un alquenilo C₂ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (vi) un alquileno C₂ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (vii) un cicloalquilo C₃ a C₆, (viii) un hidroxilo, (ix) un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de átomo de halógeno, alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, aralquiloxi C₇ a C₁₆, hidroxilo, mono- o dialquilamino C₁ a C₆, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁ a C₆, mono- o di-aralquilcarbamoilo C₇ a C₁₆, carboxilo, alcocarbonilo C₁ a C₆, aciloxi C₁ a C₆, un heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (x) un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alquilo C₁ a C₆, un alcoxi C₁ a C₆ y un hidroxilo, (xi) un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (xii) un alquilendioxi C₁ a C₅, (xiii) un alquiltio C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alcoxi C₁ a C₆, un hidroxilo, un mono- o dialquilamino C₁ a C₆, un carbamoilo, un mono- o dialquilcarbamoilo C₁ a C₆, un mono- o diaralquilcarbamoilo C₇ a C₁₆, un carboxilo, un alcocarbonilo C₁ a C₆, un aciloxi C₁ a C₆, un heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (xiv) un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (xv) un amino, (xvi) un

monoalquilamino C₁ a C₆, (xvii) un dialquilamino C₁ a C₆, (xviii) un amino cíclico de 5 a 6 miembros, (xix) un acilo C₁ a C₆, (xx) un carboxilo, (xxi) un alcocarbonilo de C₁ a C₆, (xxii) un carbamoilo, (xxiii) un tiocarbamoilo, (xxiv) un monoalquilcarbamoilo C₁ a C₆, (xxv) un dialquilcarbamoilo C₁ a C₆, (xxvi) un carbonilo heterocíclico de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (xxvii) un sulfuro, (xxviii) un alquilsulfonilo C₁ a C₆, (xxix) un acilamino C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con un alcoxi C₁ a C₆, (xxx) un alcocarbonilamino C₁ a C₆, (xxxi) un aminosulfonilo, (xxxii) un mono- o dialquilaminosulfonilo C₁ a C₆ y (xxxiii) un heterocicilsulfonilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno,

R² indica (1) un átomo de hidrógeno, (2) un alquilo C₁ a C₆, (3) un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ o (4) un átomo de halógeno, R³ indica (1) un grupo hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ o (2) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que incluye uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, átomos distintos de carbono,

en donde los grupos (1) a (2) de dicho R³ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos seleccionados de (i) un átomo de halógeno, (ii) un alquilo C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (iii) un cicloalquilo C₃ a C₆, (iv) un hidroxilo (v) un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (vi) un alquilendioxi C₁ a C₅, (vii) un alquilitio C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (viii) un amino, (ix) un monoalquilamino C₁ a C₆, y (x) un dialquilamino C₁ a C₆,

R⁴ indica (1) -CO₂R⁵ en donde R⁵ indica un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁ a C₆ o un aralquilo C₇ a C₁₆, (2) -COC(R⁶)₃ en donde R⁶ indica un átomo de halógeno, (3) -CONR⁷R⁸ en donde R⁷ y R⁸ pueden ser iguales o diferentes e indican un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un alquilo C₁ a C₆, un aralquilo C₇ a C₁₆, un alcoxi C₁ a C₆, un aralquilo C₇ a C₁₆, un ciano o un tetrazol, (4) -CHO, (5) -CONHSO₂R⁹ en donde R⁹ indica un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁ a C₆, un fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres alquilos C₁ a C₃ o un aralquilo C₇ a C₁₆, (6) un ciano, (7) un tetrazol, (8) un isoxazol, (9) un isotiazol, o (10) un hidroxitiadiazol,

X¹ indica (1) un grupo carbonilo o (2) metileno,

X² indica (1) un alquilenos C₁ a C₆ de cadena lineal, ramificado o cíclico o (2) un enlace de conexión,

X³ indica (1) un alquilenos C₁ a C₆ de cadena lineal o ramificado, (2) un alquilenos C₂ a C₆ de cadena lineal o ramificado o (3) un alquilenos C₂ a C₆ de cadena lineal o ramificado,

o una sal del mismo o sus solvatos.

La presente invención proporciona además inhibidores de cPLA₂ e inhibidores de la producción de varios mediadores lipídicos (ácido araquidónico, prostanoides, prostaglandinas, leucotrienos, prostaglandina E₂, prostaglandina D₂, tromboxano A₂ o B₂, cisteinil leucotrieno, leucotrieno B₄, y factores de activación plaquetaria) que contienen compuestos de fórmula (I) o una sal del mismo o sus solvatos, como ingrediente activo.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (I) o una sal del mismo farmacológicamente aceptables o sus solvatos, como ingredientes activos. Estas composiciones farmacéuticas son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la cPLA₂. Aquí, "en las que está implicada la cPLA₂" tiene los cuatro significados de:

(1) Participación del incremento de la cantidad de expresión de enzimas cPLA₂ en la exacerbación de enfermedades,

(2) Participación del incremento de la actividad de enzimas cPLA₂ en la exacerbación de enfermedades,

(3) Participación del incremento de la cantidad de mediadores lipídicos producidos en base a la actividad enzimática de cPLA₂ en la exacerbación de enfermedades y

(4) Participación de cambios en el equilibrio de las cantidades de mediadores lipídicos producidos en base a la actividad enzimática de cPLA₂ en la exacerbación de enfermedades.

Las enfermedades en las que está implicada la cPLA₂ incluyen enfermedades inflamatorias o enfermedades alérgicas así como enfermedades respiratorias inflamatorias. Enfermedades respiratorias inflamatorias incluyen asma, rinitis alérgica, inflamación crónica y aguda de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar aguda, y fibrosis pulmonar. Además, el asma bronquial u otro tipo de asma incluye asma del adulto y asma juvenil (atópico, nonatópico), asma inducido por esfuerzo, asma inducido por la aspirina, asma por tos, asma ocupacional, etc. Los compuestos de la presente invención tienen acciones que inhiben cPLA₂, acciones que suprimen la producción de mediadores lipídicos y acciones anti-inflamatorias y presentan efectos contra enfermedades inflamatorias o enfermedades alérgicas. En particular, son útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias alérgicas de las vías respiratorias como, por ejemplo, asma bronquial y rinitis alérgica.

Enfermedades en las que está implicada la cPLA₂ incluyen además artritis reumatoide, osteoartritis, dismenorrea, y dolor agudo. Los compuestos de la presente invención suprimen la producción de PGE₂ y por consiguiente son útiles

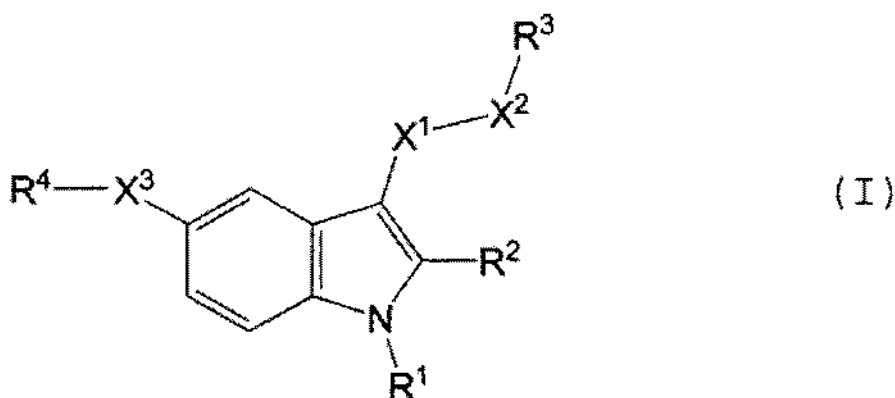
para la prevención o el tratamiento del dolor en el caso de enfermedades causadas por la producción de PGE₂ como, por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, dolor agudo y dismenorrea.

- 5 Las enfermedades en las que está implicada la cPLA₂ incluyen además esclerosis múltiple, lesión por isquemia cerebral/reperusión, dermatitis, urticaria, eczema, prurigo, pancreatitis, psoriasis, colitis inflamatoria, alergia alimentaria, colitis alérgica, osteoporosis y aterosclerosis. Los compuestos de la presente invención presentan acciones que inhiben cPLA₂ y acciones que suprimen la producción de mediadores lipídicos, presentan efectos en modelos de dermatitis de animal y son útiles para la prevención y el tratamiento de estas enfermedades.

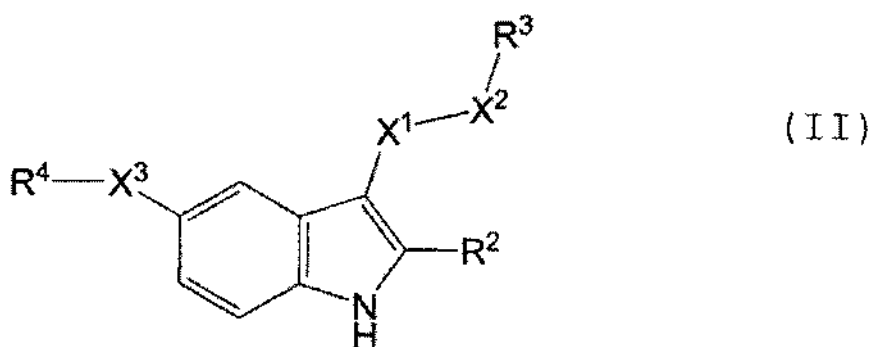
La presente invención proporciona además métodos de producción de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

- 10 Específicamente, proporciona los métodos siguientes:

un método de producción de un compuesto de fórmula (I):



en donde R¹, R², R³, X¹, X² y X³ son como se han definido anteriormente, o una sal del mismo, por reacción de un compuesto (II) de fórmula (II):

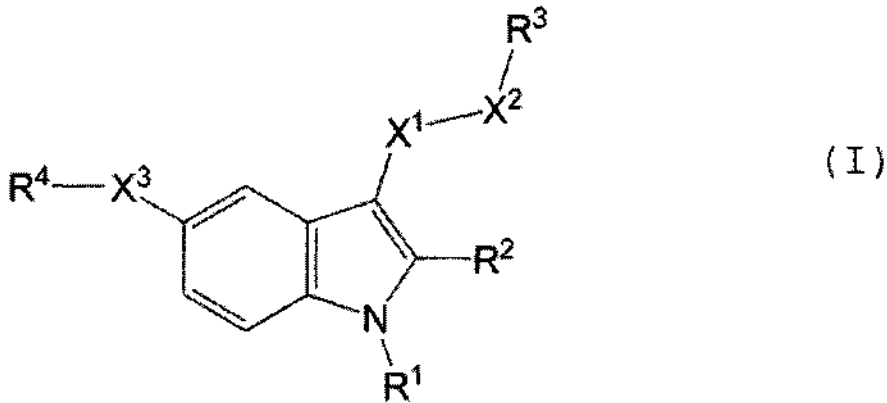


- 15 en donde R², R³, R⁴, X¹, X² y X³ son como se han definido anteriormente, o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (III):

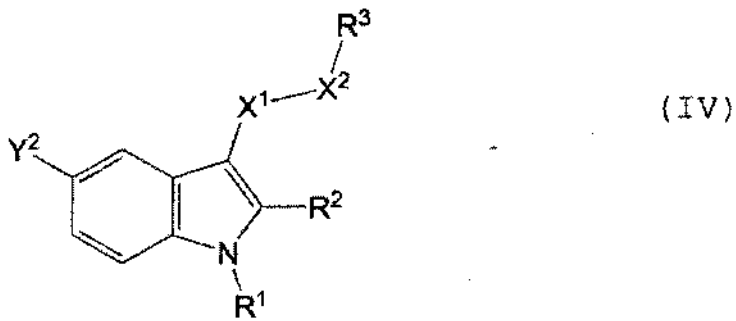


- 20 en donde R¹ es como se ha definido anteriormente e Y¹ es un átomo de halógeno o triflato, o una sal del mismo y, en caso necesario, separación y/o reducción de los grupos protectores,

un método de producción de un compuesto de fórmula (I):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 y X^3 son como se han definido anteriormente, o una sal del mismo, por reacción de un compuesto (IV) de fórmula (IV):



5

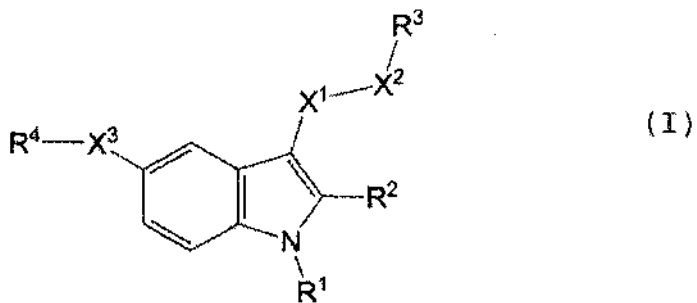
en donde R^1 , R^2 , R^3 , X^1 y X^2 son como se han definido anteriormente e Y^2 es un átomo de halógeno, o una de sus sales, con un compuesto que tiene la fórmula (V):



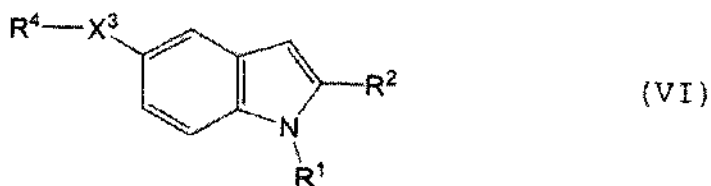
10

en donde R^4 y X^3 son como se han definido anteriormente, o una de su sales, y, en caso necesario, separación y/o reducción de los grupos protectores, y

un método de producción de un compuesto de fórmula (I):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 y X^3 son como se han definido anteriormente, o una sal del mismo, por reacción de un compuesto (VI) de fórmula (VI):



5 en donde R^1 , R^2 , R^4 , y X^3 son como se han definido anteriormente, o una de su sales, con un compuesto de fórmula (VII):



en donde R^3 y X^2 son como se han definido anteriormente y Z es un grupo halocarbonilo o un grupo (1H-1,2, 3-benzotriazol-1-il)carbonilo, o un compuesto de fórmula (VIII)



10 en donde R^{3a} representa un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que incluyen uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, átomos distintos de carbono, y pueden opcionalmente estar sustituidos con uno a cinco grupos seleccionados de (i) un átomo de halógeno, (ii) un alquilo C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (iii) un cicloalquilo C_3 a C_6 , (iv) un hidroxilo (v) un alcoxi C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (vi) un alquilendioxi C_1 a C_5 , (vii) un alquiltio C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (viii) un amino, (ix) un monoalquilamino C_1 a C_6 , y (x) un dialquilamino C_1 a C_6 o una sal del mismo, y, en caso necesario, separación y/o reducción de los grupos protectores.

15

La presente invención proporciona además derivados de indol que tienen las fórmulas (II), (IV) y (VI) que son útiles como productos intermedios para la producción del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo o sus solvatos.

20 Cuando los compuestos que tienen las fórmulas (I) a (VIII) o una sal del mismo tienen carbonos asimétricos en sus estructuras, tanto los isómeros activos ópticos como sus mezclas están incluidos en el alcance de la presente invención. Cuando existen dos o más carbonos asimétricos, sus mezclas diastereoméricas están también incluidas en el alcance de la presente invención. Además, cuando los compuestos que tienen las fórmulas (I) a (VIII) o una sal del mismo tienen enlaces dobles en sus estructuras, sus formas cis, formas trans y sus mezclas están también incluidas en el alcance de la presente invención.

25

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede formar solvatos por contacto o recristalización con agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, ácido fórmico, formiato de etilo, ácido acético, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, u otros disolventes o mezclas de estos disolventes. Sus solvatos están también incluidos en el alcance de la presente invención.

30 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención inhibe la cPLA₂ suprimiendo la liberación de ácido araquidónico y lisofosfolípidos en las células y suprimiendo además la producción de sus productos metabolizados, es decir, varios mediadores lipídicos, presentando un efecto contra varias enfermedades alérgicas y enfermedades inflamatorias. Específicamente es útil como fármaco para la prevención y el tratamiento de enfermedades, como por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, dismenorrea, dolor agudo, asma bronquial u otro tipo de asma, rinitis alérgica, inflamación crónica y aguda de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar aguda, esclerosis múltiple, lesión por isquemia cerebral/reperusión, dermatitis, urticaria, eczema, prurigo, pancreatitis, psoriasis, colitis inflamatoria, alergia alimentaria, colitis alérgica, osteoporosis, aterosclerosis, etc. Asma bronquial u otro tipo de asma incluye asma del adulto y asma juvenil (atópico y nonatópico), asma inducido por esfuerzo, asma inducido por la aspirina, asma por tos, asma ocupacional, etc. Además, los compuestos que tienen las fórmulas (II), (IV) y (VI) son importantes, como intermedios, para producir los compuestos de fórmula (I). A través de estos compuestos, es posible producir fácilmente el compuesto final que constituye el objeto de la presente invención y que se representa por la Fórmula (I).

35

40

Realización preferida de la invención

En la Descripción, los términos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo" y "alcoxi" incluyen tanto grupos de cadena lineal

como grupos ramificados.

I. Explicación de Compuestos que Tienen la Fórmula (I).

En la fórmula (I) anterior, como ejemplos del "grupo hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄" de R¹, se puede mencionar un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico, más específicamente, un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico de 6 a 14 miembros de fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, antrilo, fenantrilo, etc. (preferentemente fenilo, bifenilo, naftilo, etc., o de manera particularmente preferida, fenilo), etc.

Además, como "grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que incluye uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre, y átomos de oxígeno, distintos de átomos de carbono", expresado por R¹, por ejemplo, se puede mencionar un grupo monocíclico que incluye preferentemente, otro que átomos de carbono, uno o varios (por ejemplo, 1 a 4, preferentemente 1 a 3) de uno o dos tipos de heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno o sus grupos heterocíclicos aromáticos condensados, más específicamente tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, naftilidinilo, purinilo, etc. En particular, se prefiere un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros, específicamente piridilo, pirimidinilo, y tienilo, prefiriéndose particularmente piridilo.

Además, como "grupo policíclico condensado bicíclico o tricíclico formado por la condensación del grupo heterocíclico aromático arriba mencionado y del anillo cíclico de hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ arriba mencionado" expresado por R¹, se pueden mencionar benzotienilo, benzofurilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, ftalazinilo (preferentemente benzotienilo, benzofurilo, benzodioxolilo y quinolilo) etc.

A continuación se presentarán ejemplos específicos de los grupos sustituyentes (i) a (xxxiii) de los grupos expresados por R¹ en la Fórmula (I).

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo)

(ii) un nitro

(iii) un ciano

(iv) un alquilo C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de átomo de halógeno, alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, aciloxi C₁ a C₇, hidroxilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (como el átomo de halógeno se pueden mencionar flúor, cloro, bromo, yodo, como alcoxi C₁ a C₆ se pueden mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi y n-hexiloxi, etc., como aciloxi C₁ a C₇ se pueden mencionar acetoxi, pivaloiloxi y benzoiloxi, etc., como heterociclilo de 5 a 6 miembros se pueden mencionar piridina, pirimidina, piperidina, pirrolidina, y morfolina, etc., como heterociclilo de 5 a 6 miembros se pueden mencionar (piridin-2-il)oxi, (piridin-3-il)oxi y (pirimidin-2-il) oxi, etc., como hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄, se pueden mencionar fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, etc., como hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ se pueden mencionar fenoxi, 1-naftoxi y 2-naftoxi, etc., como alquilo C₁ a C₆, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc.). Como ejemplos específicos, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, acetoximetilo, 1-acetoxietilo, 2-acetoxietilo, 1-pivaloiloxietilo, 2-benzoiloxietilo, (piridin-2-il)metilo, (piridin-4-il)metilo, (piridin-3-il)metilo, (pirimidin-2-il)metilo, 2-(piridin-2-il)etilo, 2-(piridin-4-il)etilo, (pirrolidin-1-il)metilo, piperidinometilo, morfolinometilo, (piridin-2-il)oximetilo, (5-fluoropiridin-2-il)oximetilo, fenilmetilo, 4-fluorofenilmetilo, 2-(4-fluorofenil)etilo, fenoximetilo, 2-fenoxietilo, (4-fluorofenoxi)metilo, (4-clorofenoxi)metilo y 1-naftoximetilo, etc. (preferentemente metilo, etilo, n-propilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, acetoximetilo, 1-acetoxietilo, 2-acetoxietilo, (piridin-2-il)metilo, (piridin-4-il)metilo, fenoximetilo y (4-fluorofenoxi)metilo, etc.))

(v) un alqueno C₂ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (como átomo de halógeno, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo, y como alquenos C₂ a C₆ se pueden mencionar, por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 5-hexen-1-ilo, etc.)

(vi) un alquino C₂ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (como átomos de halógeno se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo, como alquinos C₂ a C₆ se pueden mencionar, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 2-buten-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 5-hexin-1-ilo, etc.)

(vii) un cicloalquilo C₃ a C₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.)

(viii) un hidroxilo

(ix) un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un aralquiloxi C₇ a C₁₆, un hidroxilo, un mono- o dialquilamino C₁ a C₆, un carbamoilo, un mono- o di-alkuilcarbamoilo C₁ a C₆, un mono- o di- aralquilcarbamoilo C₇ a C₁₆, un carboxilo, un alcocarbonilo C₁ a C₆, un aciloxi C₁ a C₆, un heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (como átomos de halógenos se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo, como alcoxi C₁ a C₆ se pueden mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi, etc., como aralquiloxi C₇ a C₁₆ se pueden mencionar benciloxi, 2-feniletexi, 3-fenilpropoxi, etc. (preferentemente benciloxi etc.), como mono- o di-alkuilamino C₁ a C₆ se pueden mencionar N-metilamino, N,N-dimetilamino y N,N-dietilamino, etc., como mono- o di-alkuilcarbamoilo C₁ a C₆ se pueden mencionar N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo y N,N-dietilcarbamoilo, etc., como mono- o di-aralquilcarbamoilo C₇ a C₁₆ se pueden mencionar N-bencilcarbamoilo y N,N-dibencilcarbamoilo, etc., como el alcocarbonilo C₁ a C₆ se pueden mencionar metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, etc., como aciloxi C₁ a C₆ se pueden mencionar acetoxi, pivaloiloxi y benciloxi, etc., como heterociclilo de 5 a 6 miembros se pueden mencionar piridina, pirimidina, piperidina, pirrolidina, morfolina, y tetrahidropirano, etc., como el heterociclilo de 5 a 6 miembros se pueden mencionar (piridin-2-il)oxi, (piridin-3-il)oxi y (pirimidin-2-il)oxi, etc., como el hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄, se pueden mencionar fenil, 1-naftil y 2-naftil, etc., y como el hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ se pueden mencionar fenoxi, 1-naftoxi y 2-naftoxi, etc.. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-hidroxi, 3-hidroxi, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etoxi, 2-(N,N-dibencilcarbamoil)etoxi, 2-carboxietoxi, 2-(metoxicarbonil)etoxi, 2-(etoxicarbonil)etoxi, 2-(acetoxicarbonil)etoxi, (piridin-2-il)metiloxi, (piridin-3-il)metiloxi, (piridin-4-il)metiloxi, 2-(piridin-2-il)etoxi, 2-(piridin-4-il)etoxi, 3-(piridin-2-il)propoxi, 3-(piridin-3-il)propoxi, 3-(piridin-4-il)propoxi, 2-(pirrolidin-1-il)etoxi, 2-piperidinoetoxi, 2-morfolinoetoxi, (tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi, 2-[(piridin-2-il)oxi]etoxi, benciloxi, 4-fluorobenciloxi, 1-naftilmetiloxi, feniloxi, 2-(fenoxi)etoxi y 3-(fenoxi)propoxi, etc. (preferentemente, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-hidroxi, 3-hidroxi, (piridin-2-il)metiloxi, (piridin-3-il)metiloxi, 2-(piridin-2-il)etoxi, 2-(piridin-3-il)etoxi, 2-(piridin-4-il)etoxi, 3-(piridin-3-il)propoxi, 3-(piridin-4-il)propoxi, 2-(pirrolidin-1-il)etoxi, (tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi y benciloxi, etc.))

(x) un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alquilo C₁ a C₆, un alcoxi C₁ a C₆ y un hidroxilo (por ejemplo, se pueden mencionar fenoxi, 4-fluorofenoxi, 4-metilfenoxi, 4-metoxifenoxi, 4-hidroxifenoxi, etc.)

(xi) un heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar (tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi, (tetrahidro-4H-piran-4-il)oxi, etc.)

(xii) un alquilendioxi C₁ a C₅ (por ejemplo, se pueden mencionar metilendioxi, etilendioxi, etc.)

(xiii) un alquiltio C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alcoxi C₁ a C₆, un hidroxilo, un mono- o di-alkuilamino C₁ a C₆, un carbamoilo, un mono- o di-alkuilcarbamoilo C₁ a C₆, un mono- o di-aralquilcarbamoilo C₇ a C₁₆, un carboxilo, un alcocarbonilo C₁ a C₆, un aciloxi C₁ a C₆, un heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (como átomos de halógeno se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo, como alcoxi C₁ a C₆ se pueden mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi, etc., como mono- o di-alkuilamino C₁ a C₆ se pueden mencionar N-metilamino, N,N-dimetilamino y N,N-dietilamino, etc., como mono- o di-alkuilcarbamoilo C₁ a C₆, se pueden mencionar N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo y N,N-dietilcarbamoilo, etc., como mono- o di-aralquilcarbamoilo C₇ a C₁₆ se pueden mencionar N-bencilcarbamoilo y N,N-dibencilcarbamoilo, etc., como el alcocarbonilo C₁ a C₆ se pueden mencionar metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y t-butoxicarbonilo, etc., como aciloxi C₁ a C₆ se pueden mencionar acetoxi, pivaloiloxi y benciloxi, etc., como heterociclilo de 5 a 6 miembros se pueden mencionar piridina, pirimidina, piperidina, pirrolidina, morfolina, y tetrahidropirano, etc., como el heterociclilo de 5 a 6 miembros se pueden mencionar (piridin-2-il)oxi, (piridin-3-il)oxi y (pirimidin-2-il)oxi, etc., como el hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄, se pueden mencionar fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc., como hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ se pueden mencionar fenoxi, 1-naftoxi, 2-naftoxi, etc., como alquiltio C₁ a C₆ se pueden mencionar metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, i-butiltio, s-butiltio, t-butiltio, n-pentiltio, y n-hexiltio, etc. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, i-butiltio, s-butiltio, t-butiltio, n-pentiltio, n-hexiltio, fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, clorometiltio, diclorometiltio, triclorometiltio, 2-metoxietiltio, 2-etoxietiltio, 3-metoxipropiltio, 2-hidroxi, 3-hidroxi, 2-(N,N-dimetilamino)etiltio, 2-(carbamoil)etiltio, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etiltio, 2-(N,N-dibencilcarbamoil)etiltio, 2-carboxietiltio, 2-(metoxicarbonil)etiltio, 2-(etoxicarbonil)etiltio, 2-(acetoxicarbonil)etiltio, (piridin-2-il)metiltio, (piridin-3-il)metiltio, (piridin-4-il)metiltio, (piridin-2-il)etiltio, 2-(piridin-4-il)etiltio, 3-(piridin-2-il)propiltio, 3-(piridin-3-il)propiltio, 3-(piridin-4-il)propiltio, 2-(pirrolidin-1-il)etiltio, 2-piperidinoetiltio, 2-

- 5 morfolinoetiltilio, (tetrahidro-2H-piran-2-il)metiltio, 2-[(piridin-2-il)oxi]etiltilio, benciltio, 4-fluorobenciltio, 1-naftilmetiltio, fenetiltilio, 2-(fenoxi)etiltilio y 3-(fenoxi)propiltio, etc. (preferentemente metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, 2-metoxietiltio, 3-metoxipropiltio, 2-hidroxietiltio, 3-hidroxipropiltio, (piridin-2-il)metiltio, (piridin-3-il)metiltio, 2-(piridin-2-il)etiltilio, 2-(piridin-3-il)etiltilio, 2-(piridin-4-il)etiltilio, 3-(piridin-3-il)propiltio, 3-(piridin-4-il)propiltio, 2-(pirrolidin-1-il)etiltilio, (tetrahidro-2H-piran-2-il)metiltio y benciltio, etc.))
- (xiv) un heterocicliotio de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar (tetrahidro-2H-piran-2-il)tio, (tetrahidro-4H-piran-4-il)tio, etc.)
- (xv) un amino
- (xvi) un monoalquilamino C₁ a C₆ (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilamino, etc.)
- 10 (xvii) un dialquilamino C₁ a C₆ (por ejemplo, se pueden mencionar N,N-dimetilamino, etc.)
- (xviii) un amino cíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, se pueden mencionar piperidino, piperazino, etc.)
- (xix) un acilo C₁ a C₆ (por ejemplo, se pueden mencionar acetilo, propanoilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo, etc.)
- (xx) un carboxilo
- (xxi) un alcoxicarbonilo de C₁ a C₆ por ejemplo, se pueden mencionar metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etc.)
- 15 (xxii) un carbamoilo
- (xxiii) un tiocarbamoilo
- (xxiv) un monoalquilcarbamoilo C₁ a C₆ (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, etc.)
- (xxv) un dialquilcarbamoilo C₁ a C₆) por ejemplo, se pueden mencionar N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, etc.)
- 20 (xxvi) un carbonilo heterocíclico de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (por ejemplo, (pirrolidin-1-il)carbonilo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, etc.)
- (xxvii) un sulfo
- (xxviii) un alquilsulfonilo C₁ a C₆ por ejemplo, se pueden mencionar metilsulfonilo, etc.)
- 25 (xxix) un acilamino C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con un alcoxi C₁ a C₆ (por ejemplo, se pueden mencionar un grupo metoxiacetilamino, etc.)
- (xxx) un alcoxicarbonilamino C₁ a C₆ (por ejemplo, se pueden mencionar metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, etc.)
- (xxxi) un aminosulfonilo
- 30 (xxxii) un mono- o dialquilaminosulfonilo C₁ a C₆ (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilaminosulfonilo, N,N-dimetilaminosulfonilo, etc.)
- (xxxiii) un heterociclisulfonilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar (pirrolidin-1-il)sulfonilo, piperidinosulfonilo, morfolinosulfonilo, etc.).
- 35 En los grupos sustituyentes expresados por R¹ mencionado arriba, (i) un átomo de halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un alquilo C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un aciloxi C₁ a C₇, un hidroxilo, un heterocicliilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un heterocicliiloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un hidrocarbiloxi aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (v) un alquenilo C₂ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (vi) un alquileno C₂ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (vii) un cicloalquilo C₃ a C₆, (viii) un hidroxilo, (ix) un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un aralquiloxi C₇ a C₁₆, un hidroxilo, un mono- o dialquilamino C₁ a C₆, un carbamoilo, un mono- o di-
- 40 alquilcarbamoilo C₁ a C₆, un mono- o di-aralquilcarbamoilo C₇ a C₁₆, un carboxilo, un alcoxicarbonilo C₁ a C₆, un aciloxi C₁ a C₆, un heterocicliilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un heterocicliiloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un hidrocarbiloxi aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (x) un hidrocarbiloxi aromático C₆ a C₁₄ no
- 45

5 sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alquilo C₁ a C₆, un alcoxi C₁ a C₆ y un hidroxilo, (xi) un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (xii) un alquilendioxi C₁ a C₅, (xv) un amino, (xvi) un monoalquilamino C₁ a C₆, (xvii) un dialquilamino C₁ a C₆, (xviii) un amino cíclico de 5 a 6 miembros, (xix) un acilo C₁ a C₆, (xx) un carboxilo, (xxi) un alcoxycarbonilo de C₁ a C₆, (xxii) un carbamoilo, (xxiv) un monoalquilcarbamoilo de C₁ a C₆, (xxv) un dialquilcarbamoilo C₁ a C₆, (xxvi) un carbonilo heterocíclico de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (xxvii) un sulfuro, (xxviii) un alquilsulfonilo C₁ a C₆, (xxix) un acilamino C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con un alcoxi C₁ a C₆, (xxx) un alcoxycarbonilamino C₁ a C₆, (xxxi) un aminosulfonilo, (xxxii) un mono- o dialquilaminosulfonilo C₁ a C₆ y (xxxiii) un heterocicilsulfonilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno se prefieren particularmente.

10 Como "alquilo C₁ a C₆" expresado por R² se puede mencionar metilo, etilo, etc. (preferentemente metilo), como "cicloalquilo C₃ a C₆" se pueden mencionar ciclopropilo y ciclobutilo (preferentemente ciclopropilo), como "átomo de halógeno" se pueden mencionar flúor, cloro y bromo (preferentemente flúor).

15 Como ejemplos del "grupo hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄" y "grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que incluye uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, átomos distintos de carbono" expresado por R³, se pueden mencionar los mismos que los ejemplos de "grupo hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄" y "grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que incluye uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, átomos distintos de carbono" expresados por R¹ arriba. Como "grupo hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄" expresado por R³, se prefiere particularmente fenilo. Como "grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que incluye uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, átomos distintos de carbono", se prefiere un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros, especialmente piridilo.

20 A continuación se presentaran los grupos sustituyentes (i) a (x) del "grupo hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄" y "grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que incluye de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, átomos distintos de carbono" expresados por R³ en la Fórmula (I) conjuntamente con ejemplos específicos.

25 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo)

30 (ii) un alquilo C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (como átomos de halógeno se pueden mencionar flúor, cloro, bromo, y yodo, como alquilo C₁ a C₆, se pueden mencionar, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo n-pentilo, n-hexilo, etc.)

(iii) un cicloalquilo C₃ a C₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.)

(iv) un hidroxilo

35 (v) un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (como el átomo de halógeno se pueden mencionar, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo, como alcoxi C₁ a C₆ se pueden mencionar, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi, etc.)

(vi) un alquilendioxi C₁ a C₅ (por ejemplo, se pueden mencionar metilendioxi, etilendioxi, etc.)

(vii) un alquiltio C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (como átomos de halógeno se pueden mencionar, por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo, como alquiltio C₁ a C₆ se pueden mencionar metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, i-butiltio, s-butiltio, t-butiltio, n-pentiltio, n-hexiltio, etc.)

40 (viii) un amino

(ix) un mono-alquilamino C₁ a C₆ (por ejemplo, se pueden mencionar N-metilamino, etc.)

(x) un di-alquilamino C₁ a C₆ (por ejemplo, se pueden mencionar N,N-dimetilamino, etc.).

45 Como alquilo C₁ a C₆ expresado por R⁵ en el grupo -CO₂R⁵ expresado por R⁴, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, t-butilo, n-pentilo, etc., preferentemente alquilo C₁ a C₄ (por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, etc.), como aralquilo C₇ a C₁₆ se pueden mencionar bencilo, feniletilo, fenilpropilo, etc., preferentemente aralquilo C₇ a C₈ (bencilo, etc.).

Como átomo de halógeno expresado por R⁶ en el grupo -COC(R⁶)₃ expresado por R⁴, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente flúor, cloro y bromo.

50 Como alquilo C₁ a C₆ expresado por R⁷ y R⁸ en el grupo -CONR⁷R⁸ expresado por R⁴, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc., preferentemente alquilo C₁ a C₄ (metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, etc.), como aralquilo C₇ a C₁₆ se pueden mencionar bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, etc., preferentemente aralquilo C₇ a C₈ (bencilo, 2-feniletilo, etc.), como alcoxi C₁ a C₆ se pueden mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, etc., preferentemente alcoxi C₁ a C₄ (metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, etc.), como aralquilo C₇ a C₁₆ se pueden

mencionar benciloxi, 2-feniletoksi, 3-fenilpropoxi, etc., preferentemente aralquiloxi C₇ a C₈ (benciloxi, 2-feniletoksi, etc.), como grupo -CONR⁷R⁸ expresado por R⁴, en donde R⁷ y R⁸ es un átomo de hidrógeno es preferido.

5 Como alquilo C₁ a C₆ expresado por R⁹ en el grupo -CONHSO₂R⁹ expresado por R⁴, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc., preferentemente alquilo C₁ a C₄ (metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, etc.), como fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres alquilos C₁ a C₁₃ se pueden mencionar fenilo, p-tolilo, n-tolilo, o-tolilo, p-etilfenilo, p-(n-propil)fenil, etc., preferentemente fenilo, p-tolilo, etc, como aralquilo C₇ a C₁₆, se pueden mencionar bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, etc., preferentemente aralquilo C₇ a C₈ (bencilo, 2-feniletilo, etc.).

10 Como grupo expresado por R⁴, se prefiere particularmente el grupo -CO₂R⁵ mientras que como grupo expresado por R⁵, se prefiere particularmente un átomo de hidrógeno.

X¹ es un grupo carbonilo o grupo metileno, mientras que se prefiere particularmente un grupo metileno.

Como ejemplos específicos de alquilenos C₁ a C₆ de cadena lineal, ramificado o cíclico expresado por X², se pueden mencionar metileno, 1,2-etileno, 1,3-trimetileno, ciclopileno, etc.

15 Como X², es preferible un alquilenos C₁ a C₆ de cadena lineal (particularmente un grupo metileno) o bien un enlace de conexión.

Como ejemplos específicos de (1) el alquilenos C₁ a C₆ de cadena lineal o ramificado expresado por X³, se pueden mencionar metileno, 1,2-etileno, 1,3-trimetileno, etc., como ejemplos específicos de (2) el alquilenos C₂ a C₆ de cadena lineal o ramificado, se pueden mencionar trans-etenileno, cis-etenileno, propenileno, etc., como ejemplos específicos de (3) el alquilenos C₂ a C₆ de cadena lineal o ramificado se pueden mencionar etileno, propinileno, etc.

20 Como X³, es preferible alquilenos C₁ a C₆ de cadena lineal (particularmente 1,2-etileno) y alquilenos C₂ a C₆ de cadena lineal (particularmente trans-etenileno).

Como ejemplos preferidos del compuesto de fórmula (I), se pueden mencionar los siguientes:

25 1. Un compuesto en donde R¹ es (1) un grupo hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ o (2) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que incluye uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, átomos distintos de carbono.

30 2. Un compuesto en donde el grupo hidrocarburo aromático o el grupo heterocíclico aromático de R¹ está no sustituido o sustituido por uno a tres grupos seleccionados de (i) un átomo de halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un alquilo C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un aciloxi C₁ a C₇, un hidroxilo, un heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un hidrocarbiloxi aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (v) un alqueno C₂ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (vi) un alqueno C₂ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (vii) un cicloalquilo C₃ a C₆, (viii) un hidroxilo (ix) un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de átomo de halógeno, alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un aralquiloxi C₇ a C₁₆, un hidroxilo, mono- o dialquilamino C₁ a C₆, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁ a C₆, mono- o di-aralquilcarbamoilo C₇ a C₁₆, carboxilo, alcocarbonilo C₁ a C₆, aciloxi C₁ a C₆, un heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un hidrocarbiloxi aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (x) un hidrocarbiloxi aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alquilo C₁ a C₆, un alcoxi C₁ a C₆ y un hidroxilo, (xi) un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (xii) un alquendioxo C₁ a C₅, (xv) un amino, (xvi) un monoalquilamino C₁ a C₆, (xvii) un dialquilamino C₁ a C₆, (xviii) un amino cíclico de 5 a 6 miembros, (xix) un acilo C₁ a C₆, (xx) un carboxilo, (xxi) un alcocarbonilo de C₁ a C₆, (xxii) un carbamoilo, (xxiv) un monoalquilcarbamoilo C₁ a C₆, (xxv) un dialquilcarbamoilo C₁ a C₆, (xxvi) un carbonilo heterocíclico de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (xxvii) un sulfo, (xxviii) un alquilsulfonilo C₁ a C₆, (xxix) un acilamino C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con un alcoxi C₁ a C₆, (xxx) un alcocarbonilamino C₁ a C₆, (xxxi) un aminosulfonilo, (xxxii) un mono- o dialquilaminosulfonilo C₁ a C₆ y (xxxiii) un heterocicilsulfonilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

45 3. Un compuesto en donde R² es (1) un átomo de hidrógeno o (2) un alquilo C₁ a C₆.

55 4. Un compuesto en donde R³ indica (1) un grupo hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ o (2) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que incluye uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, átomos distintos de carbono,

en donde los grupos (1) a (2) de R³ anterior pueden estar sustituidos con uno a tres grupos seleccionados de (i) un átomo de halógeno, (ii) un alquilo C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (iii) un hidroxilo y (iv) un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

5. Un compuesto en donde R⁴ es (1) -CO₂R⁵ en donde R⁵ indica un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁ a C₄ o un aralquilo C₇ a C₈, (2) -COC(R⁶)₃ en donde R⁶ indica un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un átomo de bromo, (3) -CONR⁷R⁸ en donde uno de R⁷ y R⁸ es un átomo de hidrógeno y el otro es un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un alquilo C₁ a C₄, un aralquilo C₇ a C₈, un alcoxi C₁ a C₄, un aralquilo C₇ a C₈, un ciano o un tetrazol, (4) -CHO, (6) un ciano o (7) un tetrazol.

6. Un compuesto en donde R⁴ se muestra como -CO₂R⁵ en donde R⁵ es un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁ a C₄ o un aralquilo C₇ a C₈.

7. Un compuesto donde X² es (1) un alquileo C₁ a C₆ de cadena lineal o (2) un enlace de conexión.

8. Un compuesto donde X³ es (1) un alquileo C₁ a C₆ de cadena lineal o (2) un alquilenilo C₂ a C₆ de cadena lineal.

9. Un compuesto en donde R¹ es un grupo fenilo, grupo 2-piridilo, grupo 3-piridilo, o grupo 4-piridilo y sustituido o no sustituido con uno a tres grupos seleccionados de el conjunto siguiente de grupos sustituyentes (a):

Conjunto de grupos sustituyentes (a): (i) un átomo de halógeno (iv) un alquilo C₁ a C₆ que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados de uno y tres átomos de halógeno, alcoxi C₁ a C₆, aciloxi C₁ a C₇, un hidroxilo, un heterociclilo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido, heterocicliloxi de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido, hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ que puede estar sustituido, y hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ que puede estar sustituido, (viii) un hidroxilo (ix) un alcoxi C₁ a C₆ que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados de uno a tres átomos de halógeno, alcoxi C₁ a C₆, aralquilo C₇ a C₁₆, hidroxilo, mono- o di-alquilamino C₁ a C₆, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁ a C₆, mono- o di-aralquilcarbamoilo C₇ a C₁₆, carboxilo, alcóxicarbonilo C₁ a C₆, aciloxi C₁ a C₆, heterociclilo de 5 a 6 miembros que puede estar, heterocicliloxi de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido, hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ que puede estar sustituido, y hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ que puede estar sustituido y (x) un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alquilo C₁ a C₆, un alcoxi C₁ a C₆ y un hidroxilo.

Cuando el compuesto de fórmula (I) tiene una amina u otro grupo básico como grupo sustituyente, se puede formar también una sal con un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido periódico, etc.) o una sal con un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido propiónico, ácido valérico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.). Cuando el compuesto de fórmula (I) tiene un ácido carboxílico u otro grupo ácido como grupo sustituyente, se puede formar también una sal con una base inorgánica (por ejemplo, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, u otros metales alcalinos o metales alcalino-térreos, zinc o amoníaco, etc.) o una sal con una base orgánica (por ejemplo, trietanolamina, 2-aminoetanol, piperadina, N,N'-dibenciletildiamina, L-arginina, 2-amino-2-(hidroximetil) propan-1,3-diol, etc.).

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede también formarse como solvato con agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, ácido fórmico, formiato de etilo, ácido acético, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, u otro disolvente, o un no solvato. Cuando se forma un solvato, puede estar coordinado con cualquier número de moléculas de disolvente.

Como ejemplos específicos preferidos particulares de derivados de indol mostrados por la Fórmula general (I) o una sal del mismo proporcionadas dentro del marco de la presente invención, se pueden ilustrar los siguientes:

ácido 3-[1-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico,

45 ácido 3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico,

ácido 3-[1-(4-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico,

ácido 3-[1-(4-fluorofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico,

ácido 3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico,

ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico,

50 ácido 3-{1-[4-(metoximetil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico,

ácido 3-{1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico,

ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico,

ácido (2E)-3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico,

3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de sodio,

sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico, y

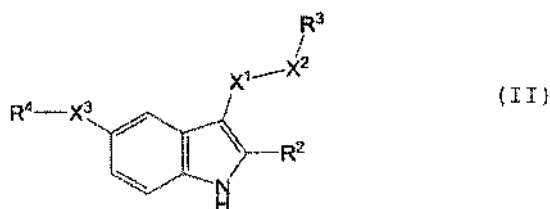
5 sal de L-arginina de ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico.

II. Sobre Métodos de producción de Compuesto de fórmula (I) o sus Sales

El método de producción de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo o sus solvatos se explicará a continuación. El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede producirse a través de cualquiera de los tres métodos de producción (A), (B) y (C) que se explican abajo.

10 Método de Producción (A)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede producirse, por ejemplo por reacción del compuesto (II) de fórmula (II):



15 en donde R², R³, R⁴, X¹, X² y X³ son como se han definido anteriormente, o una de su sales, con el compuesto de fórmula (III):



20 en donde R¹ es como se ha definido anteriormente e Y¹ es un átomo de halógeno o triflato, o una sal del mismo, y, en caso necesario, los grupos protectores se separan (véase Protective Groups in Organic Synthesis [Grupos de Protección en Síntesis Orgánica], 3^a Edición, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons)) y/o se reducen (por ejemplo, una reacción de hidrogenación habitual utilizando un catalizador de paladio sobre carbono, o un catalizador de níquel Raney, etc. (véase 4^a Edición Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course [Curso de Química Experimental]) 26, publicado por The Chemical Society of Japan [La Sociedad Química de Japón], 251-266 (Maruzen)). Como Y¹, se puede utilizar un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.) y un triflato, etc.

25 Esta reacción puede efectuarse de acuerdo con un método conocido (véase, por ejemplo, J. Org. Chem., 64, 5575-5580 (1999) y Org. Lett., 2 (10) 1403-0406 (2000), o J. Am. Chem. Soc, 124, 11684-11688 (2002), J. Org. Chem., 70, 5164-5173 (2005), Synthesis, 5, 839-842 (2006) y J. Am. Chem. Soc, 128, 8742-8743 (2006), etc.) habitualmente en presencia de un catalizador de paladio o catalizador de cobre. Como catalizador de paladio, se puede utilizar por ejemplo acetato de paladio, bis(dibencilidienacetona)paladio, etc. Como catalizador de cobre, se puede utilizar por ejemplo yoduro de cobre (I), acetato de cobre (I), etc.

30 Además, esta reacción puede efectuarse utilizando un compuesto de fósforo, como ligando, cuando se utiliza un catalizador de paladio normal, y utilizando un compuesto orgánico cuando se utiliza un catalizador de cobre. Como ligando el compuesto de fósforo, se puede utilizar por ejemplo tri-terc-butilfosfina, 2-{di-terc-butilfosfino}bifenilo, 2-(dicrohexilfosfino)bifenilo, etc, mientras que como ligando del compuesto orgánico se puede utilizar por ejemplo etilendiamina, N,N'-dimetiletilendiamina, trans-1,2-ciclohexanodiamina, trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina, poli(etilenglicol), p-dicetonas (por ejemplo, 2-acetilciclohexanona, 2-propenilciclohexanona, etc.), aminoácidos (por ejemplo, L-prolina, etc.), etc.

35 Además, esta reacción puede efectuarse habitualmente en presencia de una base. Como base se puede emplear, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de cesio, u otros carbonatos de metales alcalinos, fosfato trisódico, hidrogenofosfato disódico, dihidrogenofosfato sódico, fosfato tripotásico, hidrogenofosfato tripotásico, dihidrogenofosfato potásico, u otros fosfatos de metales alcalinos, terc-butóxido de sodio u otros alcóxidos de metales alcalinos, etc.

40 Además, esta reacción puede a veces efectuarse en co-presencia de una sal de metal. Como sal de metal, se puede

mencionar, por ejemplo, bromuro de potasio, bromuro de sodio, yoduro de litio, yoduro de sodio, yoduro de potasio, etc. Además, cuando esta reacción es efectuada de acuerdo con un método conocido (véase por ejemplo, Eur. J. Org. Chem., 2147-2151 (2007), etc.) utilizando acetato de cobre (I) como catalizador, no es necesario efectuarla en co-presencia de un ligando, base, sal de metal, etc.

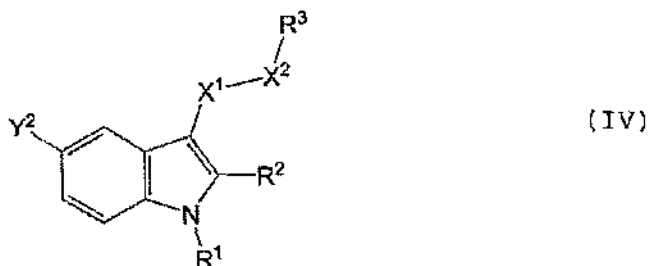
- 5 Además, esta reacción puede efectuarse habitualmente en presencia de un disolvente. Como disolvente, se pueden utilizar, por ejemplo dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, poli(etilenglicol), u otro éter, benceno, tolueno, xileno, u otro hidrocarburo aromático, acetonitrilo u otro nitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona u otra amida, sulfóxido de dimetilo u otros sulfóxidos, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidona u otra urea, acetato de etilo, acetato de n-butilo, u otros ésteres de ácido acético, etc.,
10 como disolvente único o como disolvente mixto.

- Además, como compuesto de partida (III) se puede utilizar un producto comercial o un producto conocido. Como compuesto de partida (III), se pueden mencionar, por ejemplo, bromobenceno, yodobenceno, 4-bromoanisol, 4-benciloxibromobenceno, p-(metoximetil)bromobenceno, mono(4-bromofenil)éter de etilenglicol, p-bromofluorobenceno, 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno, 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno, éter 4-clorodifenílico, éter 4-bromodifenílico, éter 4-yododifenílico, 2-benciloxi-5-bromopiridina y feniltriflato, etc.
15

- En esta reacción, es preferible utilizar el compuesto (III) en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles, en base a 1 mol del compuesto (II) o una sal del mismo. La temperatura es de aproximadamente 60°C a aproximadamente 160°C, preferentemente dentro de un intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C, mientras que el tiempo de reacción es preferentemente de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 48 horas.
20

Método de Producción (B)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede ser producido por reacción, por ejemplo, del compuesto (IV) de fórmula (IV):



- 25 en donde R¹, R², R³, X¹, y X² son como se han definido anteriormente, mientras que Y² es un átomo de halógeno, o una de sus sales, con un compuesto que tiene la fórmula (V):



- en donde R⁴ y X³ son como se han definido anteriormente, o una sal del mismo, y, en caso necesario, los grupos protectores se separan (véase Protective Groups in Organic Synthesis [Grupos de Protección en Síntesis Orgánica], 3^a Edición, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons)) y/o se reducen (véase 4^a Edición Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course [Curso de Química Experimental]) 26, publicado por The Chemical Society of Japan [La Sociedad Química de Japón], (Maruzen)). Esta reacción puede emplearse cuando el compuesto de fórmula (V) es un éster de ácido acrílico o un éster de ácido propínico.
30

- La reacción puede proporcionar el compuesto (I) partiendo del compuesto (IV) por ejemplo mediante una reacción de Heck generalmente utilizada o bien a través de otro método conocido (véase Advanced Organic Chemistry [Química Orgánica Avanzada], 3^a Edición, Parte B, Francis A. Carey, Richard J. Sundberg, 418-419 (Plenum Press) etc.), y haciendo reaccionar un éster de ácido acrílico de fórmula (V) (por ejemplo, acrilato de metilo, acrilato de etilo, etc.) en trietilamina u otro disolvente básico en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, etc.), fosfoligando (por ejemplo, tris(2-metilfenil)fosfina, etc.) o similar bajo calentamiento y reflujo, y después, en caso necesario, los grupos protectores se separan (véase Protective Groups in Organic Synthesis [Grupos de Protección en Síntesis Orgánica], 3^a Edición, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons)) y/o se reducen (véase 4^a Edición Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course [Curso de Química Experimental]) 26, publicado por The Chemical Society of Japan [La Sociedad Química de Japón], 251-266 (Maruzen)).
35
40

- Además, se puede obtener el compuesto (I) partiendo del compuesto (IV) siguiendo un método conocido (véase J. Med. Chem., 39 (16) 3169-3187 (1996), Tetrahedron Lett., 50, 4467-4470 (1975), etc.) y, por ejemplo, haciendo
45

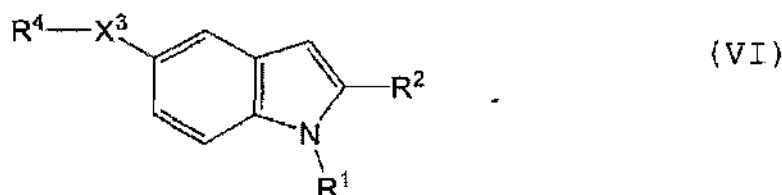
reaccionar un éster de ácido propínico de fórmula (V) (por ejemplo, propinato de metilo, propinato de etilo, etc.) en dietilamina u otro disolvente básico en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), etc.) y un haluro de cobre (por ejemplo yoduro de cobre (I) etc.), bajo calentamiento, después, en caso necesario, los grupos protectores se separan (véase Protective Groups in Organic Synthesis [Grupos de Protección en Síntesis Orgánica], 3ª Edición, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons)) y/o se reducen (véase 4ª Edición Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course [Curso de Química Experimental]) 26, publicado por The Chemical Society of Japan [La Sociedad Química de Japón], (Maruzen)).

Además, como compuesto de partida (V) se puede utilizar un producto comercialmente disponible o un compuesto conocido.

El compuesto (V) se utiliza preferentemente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles en base a un mol del compuesto de reacción (IV) o una sal del mismo. La temperatura de reacción es preferentemente de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C, mientras que el tiempo de reacción es preferentemente de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 48 horas.

Método de producción (C)

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede ser producido, por ejemplo, por reacción del compuesto (VI) de fórmula (VI):



en donde R^1 , R^2 , R^4 y X^3 son como se han definido anteriormente o una de sus sales, con un compuesto de fórmula (VII):



en donde R^3 y X^2 son como se han definido anteriormente y Z es un grupo halocarbonilo o un grupo (1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)carbonilo de la Fórmula (VIII):



en donde R^{3a} es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que incluye de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, átomos distintos de carbono, y puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de (i) un átomo de halógeno, (ii) un alquilo C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (iii) un cicloalquilo C_3 a C_6 , (iv) un hidroxilo, (v) un alcoxi C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (vi) un alquilendioxi C_1 a C_5 , (vii) un alquiltio C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (viii) un amino, (ix) un monoalquilamino C_1 a C_6 , y (x) un dialquilamino C_1 a C_6 , o una sal del mismo y, en caso necesario, los grupos protectores se separan (véase Protective Groups in Organic Synthesis [Grupos de Protección en Síntesis Orgánica], 3ª Edición, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons)) y/o se reducen (véase 4ª Edición Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course [Curso de Química Experimental]) 26, publicado por The Chemical Society of Japan [La Sociedad Química de Japón], (Maruzen)).

Como grupo expresado por Z, se puede utilizar clorocarbonilo, bromocarbonilo, u otro grupo halocarbonilo, grupo (1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)carbonilo, etc.

Esta reacción puede proporcionar el compuesto (I) mediante, por ejemplo, la reacción de Friedel-Crafts, generalmente utilizada, u otro método conocido (véase March's Advanced Organic Chemistry (Química orgánica Avanzada de March) 5ª Edición, Michael B. Smith, Jerry March, 712-714 (John Wiley & Sons)) y haciendo reaccionar el compuesto de partida en cloruro de metileno, cloroformo u otro disolvente en presencia de un catalizador de ácido de Lewis (por ejemplo, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, etc.), o similares, después, en caso necesario, los grupos protectores se separan (véase Protective Groups in Organic Síntesis [Grupos de Protección en Síntesis

Orgánica], 3ª Edición, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons)) y/o se reducen (por ejemplo, una reacción de hidrogenación habitual utilizando un catalizador de paladio sobre carbono, o un catalizador de níquel Raney, etc. (véase 4ª Edición Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course [Curso de Química Experimental]) 26, publicado por The Chemical Society of Japan [La Sociedad Química de Japón], 251-266 (Maruzen)).

Además, como compuesto de partida (VII) se puede utilizar un producto comercialmente disponible o un compuesto conocido. Por ejemplo, se pueden mencionar cloruro de benzoilo, cloruro de fenilacetilo, 1-fenilacetil-1H-1,2,3-benzotriazol, etc. Además, el compuesto de partida (VIII) puede ser un producto comercialmente disponible o un compuesto conocido. Por ejemplo, se puede mencionar 2-vinilpiridina, 3-vinilpiridina, etc.

10 En la reacción, el compuesto (VII) o el compuesto (VIII) se utilizan preferentemente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles, en base a un mol de un compuesto (VI) o una sal del mismo. La temperatura de reacción es preferentemente temperatura ambiente a aproximadamente 60°C, mientras que el tiempo de reacción preferentemente es de aproximadamente 3 horas hasta aproximadamente 48 horas.

15 El compuesto (I) de la presente invención producido por el método de (A), (B) o (C) anterior puede ser purificado por medios conocidos, por ejemplo extracción en disolvente, conversión de líquido, redisolución, extracción de sal, cristalización, precipitación, recristalización, cromatografía, etc. Cuando el compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo es un isómero óptico activo, e incluye otro isómero óptico puede dividirse en los enantiómeros mediante medios de división ópticos generales.

20 Además, es posible utilizar una reacción para separar los grupos protectores en el caso en que el compuesto (I) de la presente invención producido por el método de (A), (B) o (C) tiene grupos protectores, una reacción de reducción en el caso de tener un grupo carbonilo, una reacción de hidrogenación u otra reacción de reducción en el caso en que X³ forma un enlace doble (-CH=CH-) o existe de otra forma un enlace doble, una reacción de reducción en el caso de tener un grupo nitro (i) una reacción de esterificación, (ii) una reacción de amidación, y (iii) una reacción de formación de cloruro de ácido en caso de tener un ácido carboxílico, una reacción de formación de trifluorometilo en caso de tener un cloruro de ácido, (i) una reacción de hidrólisis (véase 4ª Edición Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course [Curso de Química Experimental]) 22, publicado por The Chemical Society of Japan [La Sociedad Química de Japón], 7-11 (Maruzen)) y (ii) una reacción para conversión en un carboxilato mediante adición de una base (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.) sólida (por ejemplo, pellas u hojuelas) en un disolvente (por ejemplo, etanol, 2-propanol, etc.) en caso de tener un grupo éster, (i) una reacción de alquilación (ii) una reacción de acilación y (iii) una reacción de sulfonilación en caso de tener un grupo amino o grupo hidroxilo, (i) una reacción de alquilación, (ii) una reacción de acilación, (iii) una reacción de sulfonilación, (iv) una reacción de deshidratación y (v) una reacción de reducción en caso de tener un grupo amida primaria o secundaria, una reacción de adición en caso de tener un grupo ciano, etc. para permitir la conversión en grupos funcionales por un proceso de una etapa hasta cinco etapas a través de un método ordinario, es posible producir el compuesto (I) convertido en grupos funcionales a través de la reacción de condensación anterior, después, en caso necesario, conversión de grupos funcionales.

40 Cuando el compuesto (I) de la presente invención producido por lo anterior tiene una amina u otro grupo básico como grupo sustituyente, puede disolverse en agua o un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de butilo, acetonitrilo, cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno, etc.) y tratarse con un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido periódico, etc.) o un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido propiónico, ácido valérico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.) para obtener una sal adecuada.

50 Cuando el compuesto (I) tiene un ácido carboxílico u otro grupo ácido como grupo sustituyente, puede disolverse en agua o un disolvente adecuado (por ejemplo metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de butilo, acetonitrilo, cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno, etc.) y tratarse con una base inorgánica (como por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio u otro hidróxido de un metal alcalino o metal alcalino terreo, hidróxido de zinc o amoniaco, etc.) o una base orgánica (por ejemplo, trietanolamina, 2-aminoetanol, piperazina, N,N'-dibenciletildiamina, L-arginina, 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol, etc.) o metales orgánicos (por ejemplo, acetato de zinc, etc.) para obtener la sal correspondiente.

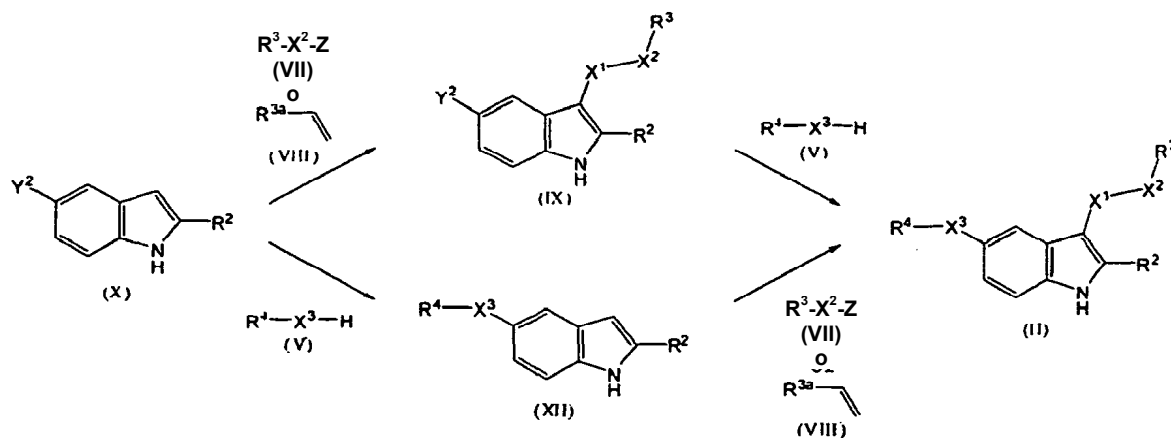
55 El compuesto (I) de la presente invención producido a través del método anterior, o una sal del mismo, puede ponerse en contacto con agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, ácido fórmico, formiato de etilo, ácido acético, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, u otros disolventes o disolventes mixtos incluyendo los mismos, o bien puede recristalizarse utilizando estos disolventes para formar solvatos.

60

III. Explicación de métodos de producción de materiales para la producción de compuestos de fórmula (i) o sus sales o solvatos

Los métodos de producción de los compuestos de partida (II), (IV) y (VI) utilizados para la producción del compuesto (I) o una sal del mismo o sus solvatos se explicarán a continuación. El compuesto de partida (II) puede ser sintetizado a través del método siguiente, por ejemplo:

5



en donde R^2 , R^3 , R^{3a} , R^4 , X^1 , X^2 y X^3 son como se han definido anteriormente, Y^2 es un átomo de halógeno y Z es un grupo halocarbonilo o grupo (1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)carbonilo.

10 Como grupo expresado por Y^2 se puede utilizar un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), mientras que como grupo expresado por Z se puede utilizar clorocarbonilo, bromocarbonilo u otro grupo halocarbonilo o un grupo (1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)carbonilo.

15 Primero, partiendo del compuesto (X), por ejemplo, se puede utilizar en general una reacción de Friedel-Crafts u otro método conocido para hacer reaccionar el compuesto (VII) en cloruro de metileno, cloroformo u otro disolvente en presencia de un catalizador de tipo ácido de Lewis (por ejemplo, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, etc.), o similar y, en caso necesario, los grupos protectores se separan (véase Protective Groups in Organic Synthesis. [Grupos de Protección en Síntesis Orgánica], 3ª Edición, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons)) y/o reducen (como agente reductor, se puede mencionar, por ejemplo, bromhidruro de sodio, trietilsilano, hidruro de litio y aluminio, etc. (véase 4ª Edición Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course [Curso de Química Experimental]) 26, publicado por The Chemical Society of Japan [La Sociedad Química de Japón], 185-251 (Maruzen)) para obtener el compuesto (IX).

25 Además, como compuestos de partida (VII) y (X) descritos arriba se pueden utilizar productos comercialmente disponibles o compuestos conocidos. Como compuesto de partida de este tipo (VII), se pueden mencionar, por ejemplo, cloruro de benzoilo, bromuro de benzoilo, cloruro de fenilacetilo, bromuro de fenilacetilo, cloruro de 2-fenilpropionilo, cloruro de 3-fenilpropanilo, 1-fenilacetil-1H-1,2,3-benzotriazol, 1-(3-fenilpropionil)-1H-1,2,3-benzotriazol, etc., mientras que, como compuesto de partida (X), se pueden mencionar, por ejemplo, 5-bromoindol, 5-cloroindol, 5-bromo-2-metilindol, 5-cloro-2-metilindol, etc.

30 Además, partiendo del compuesto (X), se puede seguir un método conocido (véase J. Am. Chem. Soc, 79, 3554-3559 (1957) etc.) para hacer reaccionar el compuesto (VIII) en ácido acético u otro disolvente, y, en caso necesario, separar los grupos protectores, y/o reducirlos para obtener el compuesto (IX). Como compuesto de partida (VIII) de este tipo, se pueden mencionar, por ejemplo, 2-vinilpiridina, 3-vinilpiridina, 4-vinilpiridina, etc., mientras que, como compuesto de partida (X) se pueden mencionar, por ejemplo, 5-bromoindol, 5-cloroindol, 5-bromo-2-metilindol, 5-cloro-2-metilindol, etc.

35 Después, partiendo del compuesto (IX) obtenido de esta manera, por ejemplo, se puede utilizar, en términos generales, una reacción de Heck u otro método conocido (véase Advanced Organic Chemistry [Química Orgánica Avanzada], 3ª Edición, Parte B, Francis A. Carey, Richard J. Sundberg, 418-419 (Plenum Press) etc.), para hacer reaccionar el compuesto (V) en trietilamina u otro disolvente básico o disolvente mixto de trietilamina y tolueno o similar en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, etc.), fosfoligando (por ejemplo, tris(2-metilfenil)fosfina, etc.) o similar bajo calentamiento y reflujo, y, en caso necesario, los grupos protectores se separan (véase Protective Groups in Organic Synthesis [Grupos de Protección en Síntesis Orgánica], 3ª Edición, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons)) y/o se reducen (por ejemplo, por una reacción de hidrogenación habitual utilizando catalizador de paladio sobre carbono o catalizador de níquel Raney, etc. (véase 4ª Edición Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course [Curso de Química Experimental]) 26, publicado por The Chemical Society of Japan [La Sociedad Química de Japón], 251-266 (Maruzen)) para obtener el compuesto (II).

40

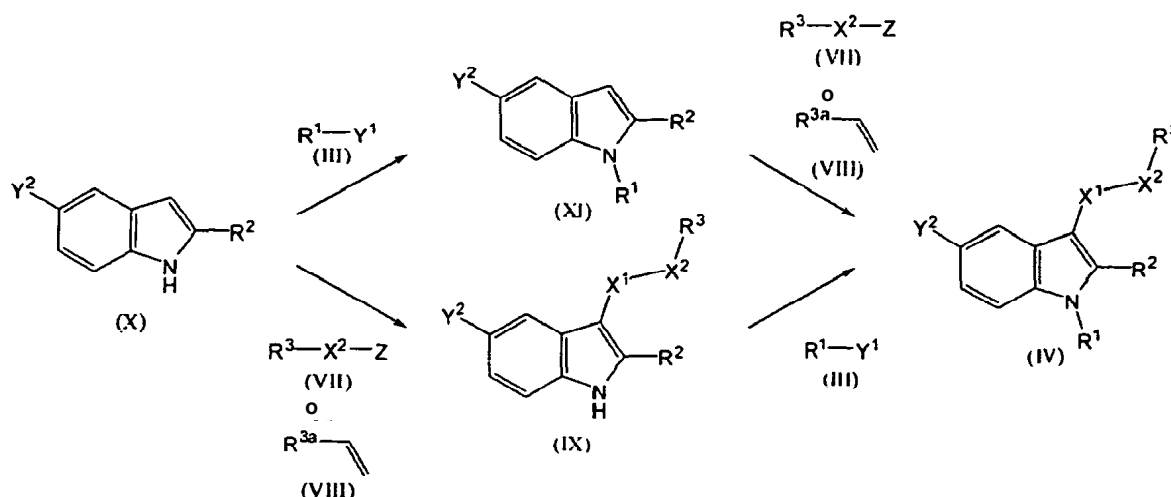
El compuesto de partida (V) descrito arriba puede utilizar un producto comercialmente disponible o un compuesto conocido. Como dicho compuesto de partida (V), por ejemplo, se pueden mencionar un éster de ácido acrílico (por ejemplo acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de bencilo, etc.) etc.

Además, partiendo del compuesto (IX), se puede utilizar un método conocido (véase J. Med. Chem., 39 (16) 3179-3187 (1996) y Tetrahedron Lett., 50, 4467-4470 (1975) etc.) para hacer reaccionar el compuesto (V), por ejemplo en dietilamina u otro disolvente básico en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) etc.) y haluro de cobre (por ejemplo, yoduro de cobre (I) etc.) y, en caso necesario, los grupos protectores se separan (véase Protective Groups in Organic Synthesis [Grupos de Protección en Síntesis Orgánica], 3ª Edición, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons)) y/o se reducen (por ejemplo, por una reacción de hidrogenación habitual utilizando catalizador de paladio sobre carbono o catalizador de níquel de Raney, etc. (véase 4ª Edición Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course [Curso de Química Experimental]) 26, publicado por The Chemical Society of Japan [La Sociedad Química de Japón], 251-266 (Maruzen)) para obtener el compuesto (II).

Como compuesto de partida (V), se pueden mencionar ésteres de ácido propínico (por ejemplo, propinato de metilo, propinato de etilo, etc.) etc.

Además, el compuesto de partida (II) puede obtenerse cambiando el orden de las reacciones anteriores y procediendo desde el compuesto (X) hasta el compuesto (XII) o una sal del mismo.

El compuesto de partida (IV) puede sintetizarse, por ejemplo, a través del método ilustrado a continuación:



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^{3a} , X^1 y X^2 son como se han definido anteriormente, Y^1 es un átomo de halógeno o un triflato, Y^2 es un átomo de halógeno, y Z es un grupo halocarbonilo o grupo (1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)carbonilo.

Como grupo expresado por Y^1 se puede utilizar un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), o bien un triflato, como grupo expresado por Y^2 se puede utilizar un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc), como grupo expresado por Z se puede utilizar clorocarbonilo, bromocarbonilo u otro grupo halocarbonilo, grupo (1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)carbonilo, etc.

Primero, el compuesto (X) o una sal del mismo puede reaccionar de acuerdo con un método conocido (véase J. Heterocycl. Chem., 24, 811 (1987) etc.) en presencia de un catalizador de cobre (por ejemplo, acetato de cobre (II), bromuro de cobre (I), etc.), carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, etc.), e hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, etc.) o similares con un compuesto (III) o una sal del mismo y los grupos protectores se separan y reducirlos, en caso necesario para obtener el compuesto (XI). Como compuestos de partida (X) y (III) descritos arriba, se pueden utilizar productos comercialmente disponibles o bien compuestos conocidos. Como compuestos de partida (III) de este tipo, se pueden mencionar, por ejemplo, bromobenceno, yodobenceno, 4-bromoanisol, éter 4-bromodifenílico, éter 4-yododifenílico y feniltriflato, etc., mientras que como compuesto de partida (X) se pueden mencionar, por ejemplo, 5-bromoindol, 5-cloroindol, 5-bromo-2-metilindol, 5-cloro-2-metilindol, etc.

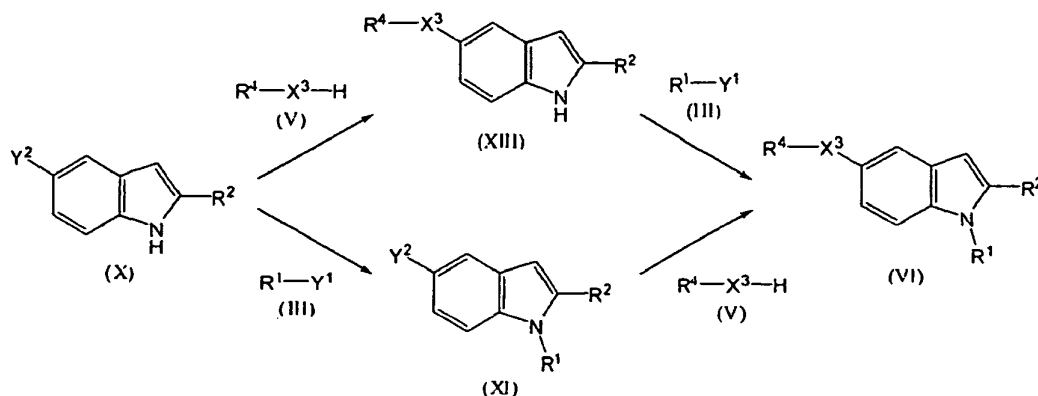
Después, partiendo del compuesto (XI) obtenido arriba, por ejemplo, se puede efectuar una reacción de Friedel-Crafts generalmente utilizada o bien otro método conocido para hacer reaccionar el compuesto (VII) o una sal del mismo en cloruro de metileno, cloroformo o bien en otro disolvente en presencia de un catalizador de ácido de Lewis (por ejemplo, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, etc.), o similar, separar después los grupos protectores y/o reducirlos, en caso necesario, para obtener el compuesto (IV). Como compuesto de partida (VII) de este tipo, se pueden mencionar, por ejemplo, cloruro de benzoilo, bromuro de benzoilo, cloruro de fenilacetilo, bromuro de

fenilacetilo, cloruro de 2-fenilpropionilo, cloruro de 3-fenilpropionilo, 1-fenilacetil-1H-1,2,3-benzotriazol, 1-(3-fenilpropionil)-1H-1,2,3-benzotriazol, etc.

Además, partiendo del compuesto (XI), se puede utilizar un método conocido (véase J. Am. Chem. Soc, 79, 3554-3559 (1957) etc.) para hacer reaccionar el compuesto (VIII) en ácido acético o bien en otro disolvente y los grupos protectores se separan y/o reducen, en caso necesario, para obtener el compuesto (IV). Como compuesto de partida (VIII) de este tipo, se pueden mencionar por ejemplo 2-vinilpiridina, 3-vinilpiridina, 4-vinilpiridina, etc.

Además, el compuesto de partida (IV) puede obtenerse cambiando el orden de las reacciones mencionadas arriba y procediendo partiendo del compuesto (X) hasta el compuesto mencionado arriba (IX) o una sal del mismo.

El compuesto de partida (VI) puede ser sintetizado, por ejemplo, a través del método mostrado a continuación:



en donde R^1 , R^2 , R^4 y X^3 son como se han definido anteriormente, Y^1 es un átomo de halógeno o un triflato, y Y^2 es un átomo de halógeno.

Como grupo expresado por Y^1 se puede utilizar un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), o bien un triflato, mientras que como grupo expresado por Y^2 se puede utilizar un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.).

Partiendo del compuesto (X) mencionado arriba, se puede emplear por ejemplo una reacción de Heck generalmente utilizada u otros métodos conocidos (véase Advanced Organic Chemistry [Química Orgánica Avanzada], 3ª Edición Parte B, Francis A. Carey, Richard J. Sundberg, 418-419 (Plenum Press)) para hacer reaccionar un compuesto (V) en trietilamina u otro disolvente básico en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, etc.), fosfoligando (por ejemplo, tris(2-metilfenil)fosfina, etc.), o similares bajo calentamiento y reflujo y los grupos protectores se separan y/o reducen en caso necesario, para obtener el compuesto (XIII).

Como compuestos de partida (V) y (X) descritos arriba se pueden utilizar productos comercialmente disponibles o bien compuestos conocidos. Como compuestos de partida (V) de este tipo, se pueden mencionar, por ejemplo, ésteres de ácido acrílico (por ejemplo, acrilato de metilo, acrilato de etilo, y acrilato de bencilo, etc.) etc., mientras que como compuesto de partida (X), se pueden utilizar por ejemplo 5-bromoindol, 5-cloroindol, 5-bromo-2-metilindol, 5-cloro-2-metilindol, etc.

Además, partiendo del compuesto (X), se puede utilizar un método conocido (véase J. Med. Chem., 39, 16, 3179 (1996) y Tetrahedron Lett., 50, 4467 (1975) etc.) para hacer reaccionar, por ejemplo, el compuesto (V) en dietilamina u otro disolvente básico en presencia de catalizador de paladio (por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), etc.), haluros de cobre (por ejemplo, yoduro de cobre (I), etc.), o similares bajo calentamiento y reflujo y los grupos protectores se separan y/o reducen, en caso necesario, para obtener de esta manera el compuesto (XIII).

Como compuestos de partida (V) y (X) descritos arriba se pueden utilizar productos comerciales o compuestos conocidos. Como compuesto de partida (V) de este tipo, se pueden mencionar, por ejemplo, un éster de ácido propínico (por ejemplo, propinato de metilo, propinato de etilo, etc.) etc., mientras que como compuesto de partida (X), se pueden mencionar, por ejemplo 5-bromoindol, 5-cloroindol, 5-bromo-2-metilindol, 5-cloro-2-metilindol, etc.

El compuesto (VI) puede obtenerse por reacción del compuesto (XIII) o una sal del mismo de acuerdo con un método conocido (véase J. Heterocycl. Chem., 24, 811 (1987) etc.) en presencia de un catalizador de cobre (por ejemplo, acetato de cobre (II), bromuro de cobre (I), etc.), un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, etc.) e hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, etc.) o similar con el compuesto (III) o una sal del mismo y los grupos protectores se separan y/o reducen, en caso necesario. Como compuesto (III), se pueden mencionar, por ejemplo, bromobenceno, yodobenceno, 4-bromoanisol, éter 4-bromodifenílico, éter 4-yododifenílico y triflato de fenilo, etc.

Además, el compuesto de partida (VI) puede obtenerse cambiando el orden de las reacciones y procediendo desde

el compuesto (X) hasta el compuesto mencionado arriba (XI) o una sal del mismo.

Los compuestos de la presente invención tienen una actividad inhibidora de cPLA₂ y una acción inhibidora de la producción de ácido araquidónico, lisofosfolípidos, prostanoides, prostaglandinas, leucotrienos, PGE₂, PGD₂, TXA₂/B₂, LTB₄, cisteinil leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄), y PAF basada en la misma y pueden utilizarse para la prevención y el tratamiento de enfermedades en donde estos mediadores lipídicos están involucrados en el inicio y en la exacerbación. Específicamente, pueden utilizarse como fármacos para la prevención y el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, dismenorrea, dolor agudo, asma incluyendo asma bronquial, rinitis alérgica, inflamación crónica y aguda de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, esclerosis múltiple, lesión por isquemia cerebral/reperfusión, dermatitis, urticaria, eczema, prurigo, pancreatitis, psoriasis, colitis inflamatoria, alergia alimentaria, colitis alérgica, osteoporosis, aterosclerosis, o similares. Aquí, asma bronquial u otro tipo de asma incluyen asma del adulto y asma juvenil (atópico y no atópico), asma inducido por esfuerzo, asma inducido por la aspirina, asma por tos, asma ocupacional, etc.

Cuando los compuestos de la presente invención son administrados a seres humanos para propósitos de tratamiento o prevención de las enfermedades antes mencionadas, pueden administrarse oralmente como dispersiones, gránulos, Tabletas, cápsulas, píldoras, líquidos, etc., o parenteralmente como inyecciones, supositorios, absorbentes transdérmicos, inhalantes, etc. Además, junto con las cantidades activas de los compuestos, se pueden mezclar aditivos farmacéuticos adecuados para la forma de la preparación tales como excipientes, aglomerantes, humectantes, agentes disgregantes y lubricantes según lo necesario para obtener las preparaciones farmacéuticas. Además, en el caso de inyecciones, la inyección es esterilizada, conjuntamente con un vehículo adecuado para obtener la preparación final.

La dosificación clínica de los compuestos de la presente invención difiere, según la condición y severidad de la enfermedad, vía de administración, edad y peso del paciente, o por la presencia de complicaciones y, además, difiere según la preparación también. Al final, la dosificación se deja al criterio del médico, pero en el caso de administración oral a un adulto, se administra como un ingrediente activo, en una cantidad de habitualmente 0.1 a 1000 mg/día, preferentemente de 0.1 a 500 mg/día, con mayor preferencia de 1 a 100 mg/día, mientras que en el caso de administración parenteral, se administra una cantidad de 1/10 a 1/2 del caso de administración oral habitual. Se puede administrar de una vez, o bien se puede dividir entre varias dosis. Las cantidades de estas dosificaciones pueden ajustarse adecuadamente según la edad, condición, etc., del paciente.

Además, el compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo o sus solvatos tienen baja toxicidad. En experimentos de administración del compuesto del Ejemplo 231 de la presente invención a ratas una vez al día durante dos semanas repetidamente en forma oral, la cantidad no tóxica fue de 180 mg/kg/día.

Ejemplos

Los Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Experimentos se utilizarán a continuación para explicar específicamente la presente invención, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos. Las fracciones que incluyen las sustancias meta en los Ejemplos y Ejemplos de Referencia fueron detectadas por observación de TLC (cromatografía en capa fina). En observación de TLC, como placa de TLC se utilizó una Merck 60F₂₅₄, mientras que en el caso del método de detección, se utilizó un detector de UV. Para MS, se utilizó el método ESI (método de ionización por electro-rociado) o método FAB (método de ionización por bombardeo de átomos rápidos) para detectar los cationes.

Obsérvese que las estructuras químicas y los datos de identificación de los Ejemplos siguientes y Ejemplos de Referencia se presentan de manera resumida en las Tablas proporcionadas más adelante. Los compuestos de los Ejemplos y Ejemplos de Referencia corresponden a los números de Ejemplo y Número de Ejemplo de Referencia en las Tablas.

Ejemplo de Referencia 1: 5-bromo-1-fenil-1H-indol

Una mezcla de 5-bromoindol (10 g), carbonato de potasio (27 g), bromuro de cobre (I) (0,73 g) e isobenceno (735 g) se calentó a una temperatura de 100°C, después se retiró del baño de aceite, y se agregaron hidróxido de sodio (1,58 g) y acetato de cobre (II) (50 mg) y la mezcla se agitó a una temperatura de 140°C durante 9 horas. A partir de la solución de reacción, las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 19:1 a 3:2) para proporcionar el compuesto identificado arriba (4.6 g).

Ejemplo de Referencia 2: 5-bromo-2-metil-1-fenil-1H-indol

Se efectuó la misma reacción que en el caso del Ejemplo de Referencia 1, excepto que en lugar de 5-bromoindol se utilizó 5-bromo-2-metilindol para proporcionar el compuesto identificado arriba (4,2 g).

Ejemplo de Referencia 3: 5-bromo-3-fenilacetil-1H-indol

Una solución de cloruro de aluminio (5,4 g) en cloruro de metileno (150 ml) se enfrió a 0°C, se agregó cloruro de

fenilacetilo (4,4 ml), después se agregó gota a gota 5-bromoindol (5,0 g) en una solución de cloruro de metileno (200 ml), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se volcó en agua con hielo, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, agua y salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación al vacío y el residuo obtenido fue recristalizado en acetato de etilo para obtener el compuesto identificado arriba (2,9 g). El compuesto identificado arriba se obtuvo también a través del método siguiente.

Se agregaron 1-fenilacetil-1H-1,2,3-benzotriazol (193,62 g) y cloruro de metileno (2120 ml) a 5-bromoindol (160 g), la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo mientras se agregaba una solución de cloruro de titanio (IV) (179 ml) en una solución de cloruro de metileno (450 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción se agregaron metanol (220 ml) y agua (1126 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas y en un baño de agua con hielo durante 3 horas, después se obtuvieron cristales precipitados por filtración para proporcionar el compuesto identificado arriba (163,0 g).

Ejemplo de Referencia 4: 5-bromo-3-(2-feniletil)-1H-indol

Una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (20,5 g) en metanol (200 ml) se agitó bajo enfriamiento con hielo mientras se agregaba borohidruro de sodio (25 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción, se agregó ácido clorhídrico 1 M (300 ml), la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro.

El disolvente se destiló al vacío, la sustancia aceitosa obtenida se disolvió en cloruro de metileno (1000 ml), la mezcla se enfrió a -78°C , se agregó una solución 1 M de cloruro de estaño (II)/cloruro de metileno (70 ml), se agregó después trietilsilano (112 ml) y la mezcla se agitó sin modificación durante 45 minutos. La solución de la reacción se volcó lentamente en agua (1000 ml), después la capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5%, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 3:7) para proporcionar el compuesto identificado arriba (16,1 g).

Además, el compuesto identificado arriba también se obtuvo a partir del método siguiente.

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (22 mg) en éter dietílico (3,0 ml), se agregó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (60 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se agregaron agua (2,0 ml) y metanol (1,0 ml), la mezcla se extrajo con éter dietílico y acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 19:1 a 13:7) para proporcionar el compuesto identificado arriba (43 mg).

Además, el compuesto identificado arriba también se obtuvo a través del método siguiente.

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (52,2 g) en ciclopentil metil éter (1450 ml), se añadió el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (145,0 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la solución de reacción, se agregaron sucesivamente agua (52,2 ml), una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (52,2 ml) y agua (156,6 ml), la mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (52,2 g), y después se filtró. El disolvente se destiló del filtrado al vacío para proporcionar el compuesto identificado arriba (142,3 g).

Ejemplo de Referencia 5: 5-bromo-3-(2-piridin-2-iletil)-1H-indol

A una solución de 5-bromoindol (5,9 g) en ácido acético (10 ml), se agregó 2-vinilpiridina (3,6 ml) y la mezcla se calentó y sometida a reflujo durante 15 horas. Se enfrió la solución de reacción, después se diluyó con acetato de etilo, la capa acuosa se alcalinizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se destiló al vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:1 a 17:33) para proporcionar el compuesto identificado arriba (5,6 g).

Ejemplo de Referencia 6: 1-bromo-4-[(difluorometoxi)metil]benceno

A una solución de alcohol 4-bromobencílico (5,6 g) en acetonitrilo (15 ml), se agregó sulfato de sodio (0,28 g). Mientras se calentaba a 45°C , se agregó lentamente, gota a gota, ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (1,78 g), y la mezcla se calentó y sometió a reflujo a una temperatura de 45°C durante 4 horas. La solución de reacción se volcó en agua, la mezcla se extrajo con éter dietílico, y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 19:1 a 17:3) para proporcionar el compuesto identificado arriba (0,88 g).

Ejemplo de Referencia 7: 5-bromo-3-(3-fenilpropanoil)-1H-indol

A una solución de 5-bromoindol (1,0 g) en cloruro de metileno (10 ml), se agregó 1-(3-fenilpropanoil)-1H-1,2,3-

benzotriazol (1,28 g). Mientras se agitaba bajo enfriamiento con hielo, se agregó una solución de cloruro de titanio (IV) (1,11 ml) en cloruro de metileno (5,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. A la solución de reacción, se agregó agua con hielo (50 ml), la mezclada se agitó durante un momento, después la capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 19:1 a 4:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (1,22 g).

Ejemplo de Referencia 8: 5-bromo-3-(3-fenilpropil)-1H-indol

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (0,10 g) fue suspendido en éter dietílico (5,0 ml), se agregó hidruro de litio y aluminio (35 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la solución de reacción se agregaron metanol (2,0 ml) y agua (5,0 ml), la mezcla se extrajo con éter dietílico y acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (95 mg).

Ejemplo 1: 3-benzoil-5-bromo-1-fenil-1H-indol

A una suspensión de cloruro de aluminio (1,95 g) en cloruro de metileno (30 ml) se agregó cloruro de benzoilo (0,84 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó gota a gota una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (0,66 g) en cloruro de metileno (10 ml), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se volcó en agua con hielo, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (0,39 g).

Ejemplo 2: (2E)-3-(3-benzoil-1-fenil-1H-indol-5-il)-2-propenoato de metilo

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (44 mg) en trietilamina (1,0 ml), se agregaron acrilato de metilo (0,031 ml), acetato de paladio (1,5 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (4,0 mg) y la mezcla se calentó y agitó en un tubo sellado a una temperatura de 120°C durante 6 horas. Las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 17:3 a 1:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (36 mg).

Ejemplo 3: Ácido (2E)-3-(3-benzoil-1-fenil-1H-indol-5-il)-2-propenoico

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 2 (35 mg) en disolvente mixto tetrahidrofurano (2,0 ml) / metanol (0,15 ml), se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas. A la mezcla de reacción, se agregó ácido clorhídrico 1 M (0,20 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 99:1 a 87:13) para proporcionar el compuesto identificado arriba (35 mg).

Ejemplo 4: Ácido 3-(3-benzoil-1-fenil-1H-indol-5-il)propanoico

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 3 (16 mg) en metanol (2,0 ml) se agregó paladio sobre carbono al 10% (7,0 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. Las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 99:1 a 17:3) para proporcionar el compuesto identificado arriba (8,5 mg).

Ejemplo 5: 3-bencil-5-bromo-1-fenil-1H-indol

Una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (50 mg) en metanol (0,5 ml) se agitó bajo enfriamiento con hielo mientras se agregaba borohidruro de sodio (45 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción, se agregó ácido clorhídrico 1 M (1,0 ml), la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua en salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

La sustancia aceitosa obtenida mediante destilación del disolvente al vacío se disolvió en cloruro de metileno (1,0 ml), la mezcla se enfrió a -78°C, se agregaron cloruro de estaño (II) (0,017 ml) y después trietil silano (0,015 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se vació lentamente la mezcla de reacción en agua, después la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5% y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 3:2) para obtener el compuesto identificado arriba (29 mg).

Ejemplo 6: (2E)-3-(3-bencil-1-fenilo-1H-indol-5-il)-2-propenoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 2, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 1, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 5 para proporcionar el compuesto identificado arriba (24 mg).

5 Ejemplo 7: Ácido (2E)-3-(3-bencil-1-fenil-1H-indol-5-il)-2-propenoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 6 para proporcionar el compuesto identificado arriba (23 mg).

Ejemplo 8: Ácido 3-(3-bencil-1-fenil-1H-indol-5-il)propanoico

10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 7 para proporcionar el compuesto identificado arriba (6,3 mg).

Ejemplo 9: 5-bromo-1-fenil-3-fenilacetil-1H-indol

15 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 1, excepto que en lugar de utilizar cloruro de benzoilo, se utilizó cloruro de fenilacetilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (90 mg).

Ejemplo 10: (2E)-3-[1-fenil-3-(fenilacetil)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 2, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 1, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto identificado arriba (27).

Ejemplo 11: Ácido (2E)-3-[1-fenil-3-(fenilacetil)-1H-indol-5-il]-2-propenoico

20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 10 para proporcionar el compuesto identificado arriba (12 mg).

Ejemplo 12: 3-[1-fenil-3-(fenilacetil)-1H-indol-5-il]propanoico

25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 11 para proporcionar el compuesto identificado arriba (1,9 mg).

Ejemplo 13: 5-bromo-1-fenil-3-(2-feniletil)-1H-indol

30 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 5, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 1, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto identificado arriba (39 mg).

Ejemplo 14: (2E)-3-[1-fenil-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 2, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 1, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 13 para proporcionar el compuesto identificado arriba (24 mg).

35 Ejemplo 15: Ácido (2E)-3-[1-fenil-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]-2-propenoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 14 para proporcionar el compuesto identificado arriba (21 mg).

Ejemplo 16: Ácido 3-[1-fenil-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoico

40 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 15 para proporcionar el compuesto identificado arriba (7,5 mg).

Ejemplo 17: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-fenil-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il] propanoico (1:1)

45 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 16 (76 mg) en tetrahidrofurano (2,0 ml) se agregó una solución acuosa 1,7 M de tris(hidroximetil)aminometano (0,12 ml), la mezcla se agitó durante un momento, después el disolvente se destiló para proporcionar el compuesto identificado arriba (100 mg).

Ejemplo 18: N-ciano-3-[1-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanamida

5 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 16 (81 mg) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml), se agregaron cianamida (14 mg), trietilamina (0,22 ml) y una solución al 25% de anhídrido de ácido n-propil fosfónico/acetato de etilo (0,46 ml) y la mezcla se calentó y agitó a una temperatura de 60°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se volcó en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 99:1 a 17:3) para proporcionar el compuesto identificado arriba (19 mg).

Ejemplo 19: 3-[1-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]-N-tetrazolilpropanamida

10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 18, excepto que en lugar de utilizar la cianamida, se utilizó monohidrato de 5-amino-1H-tetrazol para proporcionar el compuesto identificado arriba (39 mg).

Ejemplo 20: N-benciloxi-3-[1-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanamida

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 18, excepto que en lugar de utilizar la cianamida, se utilizó hidrocloreto de O-bencilhidroxilamina para proporcionar el compuesto identificado arriba (162 mg).

15 Ejemplo 21: N-hidroxi-3-[1-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanamida

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 20 para proporcionar el compuesto identificado arriba (65 mg).

Ejemplo 22: 3-[1-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanamida

20 El compuesto obtenido en el Ejemplo 16 (322 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (6,0 ml), la mezcla se enfrió a 0°C, se agregó carbonil diimida (212 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, se agregó agua amoniaca al 28% (0,17 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 1 M, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua en salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 99:1 a 9:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (290 mg).

25

Ejemplo 23: 5-(2-cianoetil)-1-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-indol

30 El compuesto obtenido en el Ejemplo 22 (290 mg) se disolvió en benceno (20 ml), se agregó cloruro de tionilo (0,18 ml) y la mezcla se calentó y sometió a reflujo durante 20 horas. El disolvente se separó por destilación al vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (100 mg).

Ejemplo 24: 1-fenil-3-(2-feniletíl)-5-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]-1H-indol

35 El compuesto obtenido en el Ejemplo 23 (80 mg), azida de sodio (32 mg) y bromuro de zinc (II) (102 mg) fueron disueltos en N,N-dimetilformamida (2,0 ml)-agua (1,0 ml), y la mezcla se calentó y sometió a reflujo a una temperatura de 120°C durante 3 días. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 99:1 a 22:3) para proporcionar el compuesto identificado arriba (26 mg).

Ejemplo 25: (2E)-3-(1-fenil-1H-indol-5-il)-2-propenoato de metilo

40 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (1,1 g), acetato de paladio (83 mg), tris(2-metilfenil)fosfina (225 mg), trietilamina (33 ml) y acrilato de metilo (1,08 ml) fue mezclado y calentado bajo agitación en un tubo sellado a 120°C durante 5 horas. Las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo - 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (1,05 g).

45 Ejemplo 26: Ácido (2E)-3-[1-fenil-3-(2-fenilpropanoil)-1H-indol-5-il]-2-propenoico

Etapa 1

50 Se disolvió ácido 2-fenilpropiónico (75 mg) en cloruro de tionilo (3,0 ml) y la mezcla se calentó y sometió a reflujo a una temperatura de 80°C durante 2,5 horas. Después de la reacción, el disolvente se destiló al vacío, el residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (5,0 ml), se agregó cloruro de aluminio (82 mg) bajo enfriamiento con hielo, después se agregó gota a gota una solución del compuesto obtenido del Ejemplo 25 (100 mg) en cloruro de metileno (5,0 ml), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se

volcó en agua con hielo, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, y la capa orgánica se lavó con agua y carbonato de potasio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 1:1) para proporcionar (2E)-3-[1-fenil-3-(2-fenilpropanoil)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de metilo (59 mg).

5 Etapa 2

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido arriba para proporcionar el compuesto identificado arriba (20 mg).

Ejemplo 27: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-fenil-3-(2-fenilpropanoil)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

10 Etapa 1

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 26 para proporcionar ácido 3-[1-fenil-3-(2-fenilpropanoil)-1H-indol-5-il]propanoico (5,4 mg).

Etapa 2

15 Se efectuó la misma operación que en el Ejemplo 17, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 16, se utilizó el compuesto obtenido arriba para proporcionar el compuesto identificado arriba (7,0 mg).

Ejemplo 28: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-fenil-3-(2-fenilpropil)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

Etapa 1

20 El compuesto obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 26 (90 mg), hidróxido de potasio al 85% (0,17 g), monohidrato de hidrazina (0,26 ml) y etilenglicol (2,0 ml) se mezclaron y la mezcla se calentó y agitó a 120°C durante 2 horas y a 210°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, después se agregó ácido clorhídrico 1 M, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 99:1 a 22:3) para proporcionar ácido 3-[1-fenil-3-(2-fenilpropil)-1H-indol-5-il]propanoico (35 mg).

Etapa 2

Se efectuó la misma operación que en el Ejemplo 17, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 16, se utilizó el compuesto obtenido arriba para proporcionar el compuesto identificado arriba (46 mg).

30 Ejemplo 29: 3-[1-fenil-3-(2-fenilpropil)-1H-indol-5-il]propanamida

Se efectuó la misma operación que en el Ejemplo 22, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 16, se utilizó el compuesto obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 28 para proporcionar el compuesto identificado arriba (46 mg).

Ejemplo 30: 5-bromo-1-fenil-3-(2-fenilpropanoil)-1H-indol

35 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 1, excepto que en lugar de utilizar cloruro de benzoilo, se utilizó cloruro de 2-fenilpropionilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (175 mg).

Ejemplo 31: 5-bromo-1-fenil-3-(2-fenilpropil)-1H-indol

40 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 5, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 1, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 30 para proporcionar el compuesto identificado arriba (82 mg).

Ejemplo 32: (2E)-3-[1-fenil-3-(2-fenilpropil)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 2, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 1, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto identificado arriba (57 mg).

45 Ejemplo 33: Ácido (2E)-3-[1-fenil-3-(2-fenilpropil)-1H-indol-5-il]-2-propenoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 32 para proporcionar el compuesto identificado arriba (57 mg).

Ejemplo 34: (2E)-3-[1-fenil-3-(2-fenilbutanoil)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 1 excepto que, en lugar de utilizar cloruro de benzoilo se utilizó cloruro de 2-fenilbutirilo, y en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 25 para proporcionar el compuesto identificado arriba (173 mg).

5 Ejemplo 35: Ácido (2E)-3-[1-fenil-3-(2-fenilbutanoil)-1H-indol-5-il]-2-propenoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 34 para proporcionar el compuesto identificado arriba (77 mg).

10 Ejemplo 36: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-fenil-3-(2-fenilbutanoil)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

Se efectuaron la misma reacción y la misma operación que en el Ejemplo 27, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 26, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto identificado arriba (47 mg).

15 Ejemplo 37: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-fenil-3-(2-fenilbutil)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

Se efectuaron la misma reacción y la misma operación que en el Ejemplo 28, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 26, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 34 para proporcionar el compuesto identificado arriba (47 mg).

Ejemplo 38: (2E)-3-{1-fenil-3-[(1-fenilciclopropil)carbonil]-1H-indol-5-il}-2-propenoato de metilo

20 Se efectuó la misma reacción que en el Etapa 1 del Ejemplo 26, excepto que en lugar de utilizar ácido 2-fenilpropiónico, se utilizó ácido 1-fenil-1-ciclopropanocarboxílico para proporcionar el compuesto identificado arriba (145 mg).

Ejemplo 39: Ácido (2E)-3-{1-fenil-3-[(1-fenilciclopropil)carbonil]-1H-indol-5-il}-2-propenoico

25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 38 para proporcionar el compuesto identificado arriba (66 mg).

Ejemplo 40: Ácido 3-{1-fenil-3-[(1-fenilciclopropil)carbonil]-1H-indol-5-il}propanoico

30 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 39 para proporcionar el compuesto identificado arriba (12 mg).

Ejemplo 41: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{1-fenil-3-[(1-fenilciclopropil)carbonil]-1H-indol-5-il}propanoico (1:1)

35 Se efectuaron la misma reacción y la misma operación que en el Ejemplo 28, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 26, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 38 para proporcionar el compuesto identificado arriba (17 mg).

Ejemplo 42: 5-bromo-2-metil-1-fenil-3-fenilacetil-1H-indol

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 1, excepto que en lugar de utilizar cloruro de benzoilo, se utilizó cloruro de fenilacetilo, y en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 1, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 2 para proporcionar el compuesto identificado arriba (67 mg).

40 Ejemplo 43: (2E)-3-[2-metil-1-fenil-3-(fenilacetil)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 2, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 1, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 42 para proporcionar el compuesto identificado arriba (57 mg).

Ejemplo 44: Ácido (2E)-3-[2-metil-1-fenil-3-(fenilacetil)-1H-indol-5-il]-2-propenoico

45 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 43 para proporcionar el compuesto identificado arriba (55 mg).

Ejemplo 45: Ácido 3-[2-metil-1-fenil-3-(fenilacetil)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 44 para proporcionar el compuesto identificado arriba (36 mg).

5 Ejemplo 46: 5-bromo-2-metil-1-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-indol

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 5, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 1, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 42 para proporcionar el compuesto identificado arriba (0,62 g).

Ejemplo 47: (2E)-3-[2-metil-1-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de metilo

10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 2, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 1, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 46 para proporcionar el compuesto identificado arriba (87 mg).

Ejemplo 48: Ácido 3-[2-metil-1-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Etapa 1

15 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 47 para proporcionar ácido (2E)-3-[2-metil-1-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]-2-propenoico (68 mg).

Etapa 2

20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido arriba para proporcionar el compuesto identificado arriba (29 mg).

Ejemplo 49: (2E)-3-[3-(1-naftoil)-1-fenil-1H-indol-5-il]-2-propenoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 34, excepto que en lugar de utilizar cloruro de 2-fenilbutirilo, se utilizó cloruro de 1-naftoil para proporcionar el compuesto identificado arriba (118 mg).

Ejemplo 50: Ácido (2E)-3-[3-(1-naftoil)-1-fenil-1H-indol-5-il]-2-propenoico

25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 49 para proporcionar el compuesto identificado arriba (106 mg).

Ejemplo 51: Ácido 3-[3-(1-naftilmetil)-1-fenil-1H-indol-5-il]propanoico

30 Se efectuó la misma reacción que en el Etapa 1 del Ejemplo 28, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 26, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 50 para proporcionar el compuesto identificado arriba (5,0 mg).

Ejemplo 52: (2E)-3-[3-(2-naftoil)-1-fenil-1H-indol-5-il]-2-propenoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 34, excepto que en lugar de utilizar cloruro de fenilbutirilo, se utilizó cloruro de 2-naftoil para proporcionar el compuesto identificado arriba (90 mg).

35 Ejemplo 53: Ácido (2E)-3-[(2-naftoil)-1-fenil-1H-indol-5-il]-2-propenoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 52 para proporcionar el compuesto identificado arriba (79 mg).

Ejemplo 54: Ácido 3-[3-(2-naftilmetil)-1-fenil-1H-indol-5-il]propanoico

40 Se efectuó la misma reacción que en el Etapa 1 del Ejemplo 28, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 26, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 53 para proporcionar el compuesto identificado arriba (29 mg).

Ejemplo 55: (2E)-3-[3-[(4-clorofenil)acetil]-1-fenil-1H-indol-5-il]-2-propenoato de metilo

45 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 34, excepto que en lugar de utilizar cloruro de 2-fenilbutirilo, se utilizó cloruro de 4-clorofenilacetil para proporcionar el compuesto identificado arriba (93 mg).

Ejemplo 56: Ácido (2E)-3-{3-[(4-clorofenil)acetil]-1-fenil-1H-indol-5-il}-2-propenoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 55 para proporcionar el compuesto identificado arriba (19 mg).

5 Ejemplo 57: Ácido 3-{3-[(4-clorofenil)acetil]-1-fenil-1H-indol-5-il}propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 56 para proporcionar el compuesto identificado arriba (13 mg).

10 Ejemplo 58: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{3-[2-(4-clorofenil)etil]-1-fenil-1H-indol-5-il}propanoico (1:1)

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 28, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 26, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 55 para proporcionar el compuesto identificado arriba (35 mg).

Ejemplo 59: (2E)-3-{3-[(4-fluorofenil)acetil]-1-fenil-1H-indol-5-il}-2-propenoato de metilo

15 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 34, excepto que en lugar de utilizar cloruro de 2-fenilbutirilo, se utilizó cloruro de 4-fluorofenilacetilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (143 mg).

Ejemplo 60: Ácido (2E)-3-{3-[(4-fluorofenil)acetil]-1-fenil-1H-indol-5-il}-2-propenoico

20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 59 para proporcionar el compuesto identificado arriba (13 mg).

Ejemplo 61: Ácido 3-{3-[(4-fluorofenil)acetil]-1-fenil-1H-indol-5-il}propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 60 para proporcionar el compuesto identificado arriba (12 mg).

25 Ejemplo 62: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{3-[2-(4-fluorofenil)etil]-1-fenil-1H-indol-5-il}propanoico (1:1)

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 28, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 26, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 60 para proporcionar el compuesto identificado arriba (16 mg).

30 Ejemplo 63: (2E)-3-{3-[(4-metoxifenil)acetil]-1-fenil-1H-indol-5-il}-2-propenoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 34, excepto que en lugar de utilizar cloruro de 2-fenilbutirilo, se utilizó cloruro de 4-metoxifenilacetilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (109 mg).

Ejemplo 64: Ácido (2E)-3-{3-[(4-metoxifenil)acetil]-1-fenil-1H-indol-5-il}-2-propenoico

35 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 63 para proporcionar el compuesto identificado arriba (70 mg).

Ejemplo 65: Ácido 3-{3-[(4-metoxifenil)acetil]-1-fenil-1H-indol-5-il}propanoico

40 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 64 para proporcionar el compuesto identificado arriba (5,0 mg).

Ejemplo 66: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{3-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-fenil-1H-indol-5-il}propanoico (1:1)

45 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 28, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 26, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 64 para proporcionar el compuesto identificado arriba (13 mg).

Ejemplo 67: (2E)-3-{3-[(3-metoxifenil)acetil]-1-fenil-1H-indol-5-il}-2-propenoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 34, excepto que en lugar de utilizar cloruro de 2-fenilbutirilo, se

utilizó cloruro de 3-metoxifenilacetilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (82 mg).

Ejemplo 68: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{3-[2-(3-metoxifenil)etil]-1-fenil-1H-indol-5-il}propanoico (1:1)

- 5 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 28, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 26, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 67 para proporcionar el compuesto identificado arriba (30 mg).

Ejemplo 69: (2E)-3-{3-[(3,4-dimetoxifenil)acetil]-1-fenil-1H-indol-5-il}-2-propenoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 34, excepto que en lugar de utilizar cloruro de 2-fenilbutirilo, se utilizó cloruro de (3,4-dimetoxifenil)acetilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (100 mg).

- 10 Ejemplo 70: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{3-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-1-fenil-1H-indol-5-il}propanoico (1:1)

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 28, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 26, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 69 para proporcionar el compuesto identificado arriba (16 mg).

- 15 Ejemplo 71: (2E)-3-[3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 2, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 1, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 para proporcionar el compuesto identificado arriba (1,7 g).

Ejemplo 72: 3-[3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de metilo

- 20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 71 para proporcionar el compuesto identificado arriba (1,0 g).

Ejemplo 73: (2E)-3-[1-(4-metoxifenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de metilo

- 25 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 71 (50 mg) en dimetoxietano (1,0 ml) se agregaron 4-bromoanisol (0,022 ml), acetato de paladio (3,6 mg), 2-di-terc-butilfosfino)bifenilo (9,7 mg) y fosfato tripotásico (48 mg), y la mezcla se calentó y agitó en un recipiente sellado resistente a la presión a una temperatura de 80°C durante 15 horas. La solución de la reacción se enfrió, después las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (26 mg).

- 30 Ejemplo 74: Ácido (2E)-3-[1-(4-metoxifenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]-2-propenoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 73 para proporcionar el compuesto identificado arriba (21 mg).

Ejemplo 75: 3-[1-(4-metoxifenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

- 35 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 72 (57 mg) en dimetoxietano (1,2 ml), se agregaron 4-bromoanisol (0,048 ml), acetato de paladio (10 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (24 mg) y fosfato tripotásico (113 mg), y la mezcla se calentó y agitó en un recipiente sellado resistente a la presión a una temperatura de 100°C durante la noche y a una temperatura de 120°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió, después las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto
40 identificado arriba (55 mg).

Ejemplo 76: Ácido 3-[1-(4-metoxifenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoico

- 45 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 75 para proporcionar el compuesto identificado arriba (63 mg).

Ejemplo 77: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-(4-metoxifenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

- 50 Se efectuó la misma operación que en el Ejemplo 17, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 16, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 76 para proporcionar el compuesto identificado arriba (83 mg).

Ejemplo 78: 4-[5-[2-(metoxicarbonil)etil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-1-il]benzoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisól, se utilizó p-bromobenzoato de etilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (52 mg).

Ejemplo 79: Ácido 4-[5-(2-carboxietíl)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-1-il]benzoico

- 5 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 78 para proporcionar el compuesto identificado arriba (16 mg).

Ejemplo 80: 3-[1-(4-cianofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

- 10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisól, se utilizó 4-bromobenzonitrilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (38 mg).

Ejemplo 81: Ácido 3-[1-(4-cianofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 80 para proporcionar el compuesto identificado arriba (31 mg).

- 15 Ejemplo 82: 3-[1-(4-nitrofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisól, se utilizó p-bromonitrobenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (68 mg).

Ejemplo 83: Ácido 3-[1-(4-nitrofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

- 20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 82 para proporcionar el compuesto identificado arriba (8,6 mg).

Ejemplo 84: 3-[1-[4-(dimetilamino)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisól, se utilizó 4-bromo-N,N-dimetilanilina para proporcionar el compuesto identificado arriba (216 mg).

- 25 Ejemplo 85: Ácido 3-[1-[4-(dimetilamino)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 84 para proporcionar el compuesto identificado arriba (200 mg).

- 30 Ejemplo 86: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-[4-(dimetilamino)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

Se efectuó la misma operación que en el Ejemplo 17, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 16, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 85 para proporcionar el compuesto identificado arriba (272 mg).

Ejemplo 87: 3-[1-[4-(dietilamino)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

- 35 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisól, se utilizó 4-bromo-N,N-dietilanilina para proporcionar el compuesto identificado arriba (138 mg).

Ejemplo 88: Ácido 3-[1-[4-(dietilamino)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

- 40 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 87 para proporcionar el compuesto identificado arriba (109 mg).

Ejemplo 89: 3-[1-(4-aminofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 82 para proporcionar el compuesto identificado arriba (12 mg).

Ejemplo 90: 3-[1-[4-(acetilamino)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 8 9 (11 mg) en piridina (1,0 ml) se agregaron N,N-dimetilaminopiridina (0,34 mg) y cloruro de acetilo (0,0024 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, a la mezcla de reacción se agregó metanol para apagar la reacción, la mezcla se disolvió en cloruro de metileno, después se lavó sucesivamente la capa orgánica con ácido clorhídrico diluido y con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (Hexano: acetato de etilo = 19:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (9,6 mg).

Ejemplo 91: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-[4-(acetilamino)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

Etapa 1

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 90 para proporcionar ácido 3-[1-[4-(acetilamino)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (5,2 mg).

Etapa 2

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 17, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 16, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 90 para proporcionar el componente identificado arriba (7,7 mg).

Ejemplo 92: 3-[1-[4-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 90, excepto que en lugar de utilizar cloruro de acetilo, se utilizó cloruro de pivaloilo para proporcionar el componente identificado arriba (12 mg).

Ejemplo 93: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-[4-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 91, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 90, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 92 para proporcionar el componente identificado arriba (14,5 mg).

Ejemplo 94: 3-[1-(4-metilfenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisol, se utilizó 4-bromotolueno para proporcionar el componente identificado arriba (83 mg).

Ejemplo 95: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-(4-metilfenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 91, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 90, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 94 para proporcionar el componente identificado arriba (96 mg).

Ejemplo 96: 3-[1-(3-metilfenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisol, se utilizó 3-bromotolueno para proporcionar el componente identificado arriba (49 mg).

Ejemplo 97: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-(3-metilfenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 91, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 90, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 96 para proporcionar el componente identificado arriba (53 mg).

Ejemplo 98: 3-[1-(2-metilfenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisol, se utilizó 2-bromotolueno para proporcionar el componente identificado arriba (49 mg).

Ejemplo 99: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-(2-metilfenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 91, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el

Ejemplo 90, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 98 para proporcionar el componente identificado arriba (53 mg).

Ejemplo 100: 3-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

5 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisol, se utilizó 4-bromo-o-xileno para proporcionar el componente identificado arriba (132 mg).

Ejemplo 101: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil) propan-1,3-diol de ácido 3-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 91, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 90, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 100 para proporcionar el componente identificado arriba (148 mg).

Ejemplo 102: 3-[1-(4-terc-butilfenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisol, se utilizó 1-bromo-4-terc-butilbenceno para proporcionar el componente identificado arriba (49 mg).

15 Ejemplo 103: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil) propan-1,3-diol de ácido 3-[1-(4-terc-butilfenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 91, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 90, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 102 para proporcionar el componente identificado arriba (27 mg).

Ejemplo 104: 3-[1-(4-clorofenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisol, se utilizó p-bromoclorobenceno para proporcionar el componente identificado arriba (50 mg).

Ejemplo 105: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil) propan-1,3-diol de ácido 3-[1-(3-clorofenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 91, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 90, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 104 para proporcionar el componente identificado arriba (48 mg).

Ejemplo 106: 3-[1-(3-metoxifenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisol, se utilizó 3-bromoanisol para proporcionar el componente identificado arriba (38 mg).

30 Ejemplo 107: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil) propan-1,3-diol de ácido 3-[1-(3-metoxifenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 91, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 90, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 106 para proporcionar el componente identificado arriba (48 mg).

35 Ejemplo 108: 3-[1-(2-metoxifenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisol, se utilizó 2-bromoanisol para proporcionar el componente identificado arriba (46 mg).

Ejemplo 109: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil) propan-1,3-diol de ácido 3-[1-(2-metoxifenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

40 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 91, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 90, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 108 para proporcionar el componente identificado arriba (50 mg).

Ejemplo 110: 3-[1-(4-etoxifenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

45 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisol, se utilizó 4-bromofenol para proporcionar el componente identificado arriba (64 mg).

Ejemplo 111: Ácido 3-[1-(4-etoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 110 para proporcionar el componente identificado arriba (52 mg).

5 Ejemplo 112: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil) propan-1,3-diol de ácido 3-[1-(4-etoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 17, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 16, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 111 para proporcionar el componente identificado arriba (67 mg).

10 Ejemplo 113: 1,1,1-trifluoro-4-[1-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]butan-2-ona

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 16 (97 mg) en cloruro de metileno (1,5 ml) se agregó cloruro de oxalilo (0,055 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A partir de la solución de reacción, el disolvente se destiló al vacío, el residuo obtenido se disolvió en tolueno (2,0 ml), anhídrido de ácido trifluoroacético (0,11 ml) y piridina (0,055 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le agregó agua, y la mezcla fue extraída con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílice (hexano: acetato de etilo = 19:1 a 2:3) para proporcionar el compuesto identificado arriba (89 g).

Ejemplo 114: 4-[1-(4-etoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]-1,1,1-trifluorobutan-2-ona

20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 113, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 16, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 111 para proporcionar el componente identificado arriba (50 mg).

Ejemplo 115: N-ciano-3-[1-(4-etoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanamida

25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 18, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 16, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 111 para proporcionar el componente identificado arriba (19 mg).

Ejemplo 116: 3-[1-(4-etoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]-N-metoxi-N-metilpropanamida

30 El compuesto obtenido en el Ejemplo 111 (87 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (3,0 ml), se agregaron hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (27 mg), 1-hidroxibenzotriazol (43 mg) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (60 mg), la mezcla se enfrió a 0°C, se agregó trietilamina (0,039 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, después la capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 M, agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo— 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto

35 identificado arriba (72 mg).

Ejemplo 117: 3-[1-(4-etoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanal

40 Una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 116 (60 mg) en tetrahidrofurano (2,0 ml) se enfrió a 0°C, se agregó hidruro de litio y aluminio (15 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua y ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (25 mg).

Ejemplo 118: 3-[1-(2-feniletíl)-1-(4-propoxifenil)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

45 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisol, se utilizó 4-bromo-n-propoxibenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (168 mg).

Ejemplo 119: Ácido 3-[3-(2-feniletíl)-1-(4-propoxifenil)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 118 para proporcionar el compuesto identificado arriba (146 mg).

Ejemplo 120: 3-[1-(4-isopropoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisól, se utilizó 4-bromo-isopropoxibenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (39 mg).

Ejemplo 121: Ácido 3-[1-(4-isopropoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

- 5 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 120 para proporcionar el compuesto identificado arriba (31 mg).

Ejemplo 122: 3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoato de metilo

- 10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisól, se utilizó 4-(benciloxi)bromobenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (122 mg).

Ejemplo 123: Ácido 3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 122 para proporcionar el compuesto identificado arriba (14 mg).

- 15 Ejemplo 124: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico (1:1)

Se efectuó la misma operación que en el Ejemplo 17, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 16, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 123 para proporcionar el compuesto identificado arriba (17,5 mg).

- 20 Ejemplo 125: 3-[1-(4-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 122 para proporcionar el compuesto identificado arriba (67 mg).

Ejemplo 126: Ácido 3-[1-(4-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

- 25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 125 para proporcionar el compuesto identificado arriba (34 mg).

Ejemplo 127: 3-[3-(2-feniletíl)-1-(3-piridinil)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

- 30 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisól, se utilizó 3-bromopiridina para proporcionar el compuesto identificado arriba (52 mg).

Ejemplo 128: hidrocioruro de ácido 3-[3-(2-feniletíl)-1-(3-piridinil)-1H-indol-5-il]propanoico

Etapa 1

- 35 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 127 para proporcionar ácido 3-[3-(2-feniletíl)-1-(3-piridinil)-1H-indol-5-il]propanoico (49 mg).

Etapa 2

El compuesto obtenido arriba (49 mg) se disolvió en etanol (1,0 ml), se agregó una solución saturada de ácido clorhídrico/metanol (0,1 ml) y la mezcla fue diluida con éter dietílico. El cristal precipitado fue recogido por filtración para proporcionar el compuesto identificado arriba (54 mg).

- 40 Ejemplo 129: 3-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 7 5, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisól, se utilizó 5-bromo-2-metoxipiridina para proporcionar el compuesto identificado arriba (121 mg).

Ejemplo 130: Ácido 33-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

- 45 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 129 para proporcionar el compuesto identificado arriba (79 mg).

Ejemplo 131: 3-[3-(2-feniletíl)-1-(2-piridinil)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisól, se utilizó 2-bromopiridina para proporcionar el compuesto identificado arriba (33 mg).

Ejemplo 132: Hidrocloruro de ácido 3-[3-(2-feniletíl)-1-(2-piridinil)-1H-indol-5-il]propanoico

5 Etapa 1

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 131 para proporcionar ácido 3-[3-(2-feniletíl)-1-(2-piridinil)-1H-indol-5-il]propanoico (31 mg).

Etapa 2

- 10 El compuesto obtenido arriba (31 mg) se disolvió en cloruro de metileno (1,0 ml), se agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (0,010 ml) y la mezcla fue diluida con hexano. El cristal precipitado fue recogido por filtración para proporcionar el compuesto identificado arriba (4,3 mg).

Ejemplo 133: 3-[1-(5-nitro-2-piridinil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

- 15 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 75, excepto que en lugar de utilizar 4-bromoanisól, se utilizó 2-bromo-5-nitropiridina para proporcionar el compuesto identificado arriba (94 mg).

Ejemplo 134: Hidrocloruro de ácido 3-[1-(5-nitro-2-piridinil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 132, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 131, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 133 para proporcionar el compuesto identificado arriba (9,7 mg).

- 20 Ejemplo 135: Ácido 3-[1-(5-amino-2-piridinil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 134 y elaborando el disolvente de reacción acetato de etilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (1,8 mg).

Ejemplo 136: 3-[1-(5-amino-2-piridinil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

- 25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 133 y elaborando el disolvente de reacción un disolvente mixto de acetato de etilo-metanol para proporcionar el compuesto identificado arriba (60 mg).

Ejemplo 137: 3-[1-[5-(dimetilamino)-2-piridinil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

- 30 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 136 (29 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se agregaron ácido fórmico (0,014 ml) y una solución acuosa de formaldehído al 37% (0,030 ml), y la mezcla se agitó a una temperatura de 100°C durante 8 horas. A la mezcla de reacción se agregaron agua y una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto
35 identificado arriba (9,0 mg).

Ejemplo 138: Hidrocloruro de ácido de 3-[1-[5-(dimetilamino)-2-piridinil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 132, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 131, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 137 para proporcionar el compuesto identificado arriba (3,0 mg).

- 40 Ejemplo 139: 3-[1-[5-(acetilamino)-2-piridinil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de metilo

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 136 (33 mg) en piridina (2,0 ml) se agregó ácido acético anhidro (1,0 ml), y la mezcla se agitó a una temperatura ambiente durante 62 horas. La solución de la reacción fue destilada al vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (21 mg).

- 45 Ejemplo 140: Ácido 3-[1-[5-(acetilamino)-2-piridinil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 2, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 139 para proporcionar el compuesto identificado arriba (13 mg).

Ejemplo 141: (2E)-3-[3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

5 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 (10,6 g) en trietilamina (320 ml), se agregaron acrilato de etilo (11,5 ml), acetato de paladio (0,8 g), y tris(2-metilfenil)fosfina (2,2 g), y la mezcla se agitó a 105°C durante 6 horas. Las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 a 1:9) para proporcionar el compuesto identificado arriba (11,2 mg).

Además, el compuesto identificado arriba también se obtuvo a través del método siguiente.

10 Al compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 (100,48 g) se agregaron acrilato de etilo (108,6 ml), acetato de paladio (892 g), y tris(2-metilfenil)fosfina (3,04 g), trietilamina (283 ml) y tolueno (722 ml), y la mezcla se calentó y agitó a 115°C durante 3 horas. Utilizando gel de sílice (100,5 g), las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío, se agregaron acetato de etilo (110 ml) y hexano (1100 ml) al residuo obtenido, la mezcla se calentó y agitó a 70°C durante 10 minutos, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y además a una temperatura dentro de un intervalo de 0 a 5°C durante 2 horas y el cristal precipitado fue obtenido mediante filtración para proporcionar el compuesto identificado arriba (73,36 g).

15 Ejemplo 142: 3-[3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

20 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 141 (10 g) en disolvente mixto de acetato de etilo (100 ml)/etanol (150 ml) se agregó paladio al 10% sobre carbono (3,0 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. Las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 a 2:3) para proporcionar el compuesto identificado arriba (8,7 mg).

Además, el compuesto identificado arriba también se obtuvo a través del método siguiente.

25 El compuesto obtenido en el Ejemplo 141 (102,23 g) se disolvió en etanol (300 ml) y acetato de etilo (300 ml), se agregó níquel de Raney (51 ml)/etanol (300 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión ordinaria) a temperatura ambiente durante 6 horas. A partir de la solución de reacción, las sustancias insolubles se separaron por filtración, después el disolvente se destiló a partir del filtrado para proporcionar el compuesto identificado arriba (101,00 g).

Ejemplo 143: (2E)-3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}-2-propanoato de etilo

30 A una solución de un compuesto obtenido en el Ejemplo 141 (2,0 g) en acetato de n-butilo (60 ml) se agregaron 4-(benciloxi)bromobenceno (3,3 g), acetato de paladio (0,14 g), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (0,38 g) y fosfato tripotásico (5,3 g), y la mezcla se calentó y sometió a reflujo a una temperatura de 110°C durante 3 horas. La solución de la reacción se enfrió, después las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (1,4 mg).

Ejemplo 144: Ácido (2E)-3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}-2-propanoico

35 A una solución de un compuesto obtenido en el Ejemplo 143 (0,58 g) en disolvente mixto tetrahidrofurano (4,0 ml)-etanol (4,0 ml) se agregó una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (1,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 1 M (3,0 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 99:1 a 47:3) para proporcionar el compuesto identificado arriba (0,49 mg).

Ejemplo 145: 3-{1-[2-(benciloxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}-2-propanoato de etilo

45 A una solución de un compuesto obtenido en el Ejemplo 142 (80 g) en diemtoxietano (4,0 ml) se agregaron 2-(benciloxi)bromobenceno (130 mg), acetato de paladio (5,6 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (15 mg) y fosfato tripotásico (212 mg), y la mezcla se calentó y sometió a reflujo a una temperatura de 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, después las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (80 mg).

Ejemplo 146: 3-[1-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

50 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 145 (16 mg) en una solución de acetato de etilo (2,0 ml)-etanol (2,0 ml) se agregó paladio sobre carbono al 10% (30 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 3:2) para proporcionar el compuesto identificado arriba (66 mg).

Ejemplo 147: Ácido 3-[1-(2-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

- 5 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 146 (64 mg) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (2,0 ml)-etanol (1,5 ml) se agregó una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (0,35 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 1 M (0,40 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 19:1 a 4:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (57 mg).

Ejemplo 148: 3-[1-(2-nitrofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

- 10 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 142 (48 mg) en acetato de n-butilo (3,0 ml) se agregaron 2-bromonitrobenceno (60 mg), acetato de paladio (4,0 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (11 mg) y fosfato tripotásico (127 mg), y la mezcla se calentó y sometió a reflujo a una temperatura de 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, después las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 3:2) para proporcionar el compuesto identificado arriba (66 mg).

Ejemplo 149: Ácido 3-[1-(2-nitrofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 148 para proporcionar el compuesto identificado arriba (12 mg).

- 20 Ejemplo 150: 3-[1-(2-aminofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 146, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 145, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 148 para proporcionar el compuesto identificado arriba (34 mg).

Ejemplo 151: Ácido 3-[1-(2-aminofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

- 25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 150 para proporcionar el compuesto identificado arriba (18 mg).

Ejemplo 152: 3-[1-[2-(acetilamino)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

- 30 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 139, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 136, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 150 para proporcionar el compuesto identificado arriba (15 mg).

Ejemplo 153: Ácido 3-[1-[2-(acetilamino)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

- 35 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 152 para proporcionar el compuesto identificado arriba (15 mg).

Ejemplo 154: 3-[1-[3-(benciloxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148 excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó 3-(benciloxi)bromobenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (112 mg).

- 40 Ejemplo 155: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-[3-(benciloxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Etapa 1

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 154 para proporcionar ácido 3-[1-[3-(benciloxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (16 mg).

- 45 Etapa 2

A una solución del compuesto obtenido arriba (16 mg) en tetrahidrofurano (1,0 ml) se agregó una solución acuosa 0,1 M de tris(hidroximetil)aminoetano (0,34 ml), y la mezcla se agitó durante un momento, después el disolvente se destiló para proporcionar el compuesto identificado arriba (20 mg).

Ejemplo 156: 3-[1-(3-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 146, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 145, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 154 para proporcionar el compuesto identificado arriba (86 mg).

5 Ejemplo 157: Ácido 3-[1-(3-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 156 para proporcionar el compuesto identificado arriba (54 mg).

Ejemplo 158: 3-[1-(3-etoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

10 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 156 (65 mg) en acetona (5,0 ml) se agregaron carbonato de potasio (33 mg) y yoduro de etilo (0,62 ml), y la mezcla se calentó y sometió a reflujo a una temperatura de 60°C durante la noche. Las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo» 9:1 a 3:2) para proporcionar el compuesto identificado arriba (58 mg).

15 Ejemplo 159: Ácido 3-[1-(3-etoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 158 para proporcionar el compuesto identificado arriba (56 mg).

Ejemplo 160: 3-[3-(2-feniletíl)-1-(3-propoxifenil)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 158, excepto que en lugar de utilizar yoduro de etilo, se utilizó yoduro

de n-propilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (58 mg).

Ejemplo 161: Ácido 3-[3-(2-feniletíl)-1-(3-propoxifenil)-1H-indol-5-il]propanoico

25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 160 para proporcionar el compuesto identificado arriba (50 mg).

Ejemplo 162: 3-[1-(3-isopropoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 158, excepto que en lugar de utilizar yoduro de etilo, se utilizó yoduro de isopropilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (60 mg).

30 Ejemplo 163: Ácido 3-[1-(3-isopropoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 162 para proporcionar el compuesto identificado arriba (46 mg).

Ejemplo 164: 3-[1-(3-nitrofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

35 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148 excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó 3-bromonitrobenzoceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (75 mg).

Ejemplo 165: Ácido 3-[1-(3-nitrofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

40 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 164 para proporcionar el compuesto identificado arriba (23 mg).

Ejemplo 166: 3-[1-(3-aminofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etil

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 146, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 145, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 164 para proporcionar el compuesto identificado arriba (63 mg).

45 Ejemplo 167: Ácido 3-[1-(3-aminofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el

Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 166 para proporcionar el compuesto identificado arriba (25 mg).

Ejemplo 168: 3-[1-[3-(acetilamino)fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

5 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 139, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 136, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 166 para proporcionar el compuesto identificado arriba (20 mg).

Ejemplo 169: Ácido 3-[1-[3-(acetilamino)fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoico

10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 168 para proporcionar el compuesto identificado arriba (17 mg).

Ejemplo 170: 3-[1-[3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

15 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 166 (23 mg) en piridina (1,0 ml) se agregaron N,N-dimetilaminopiridina (2,7 mg) y cloruro de pivaloilo (0,028 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se agregó metanol para apagar la reacción, la mezcla se disolvió en cloruro de metileno, y después la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 3:2) para proporcionar el compuesto identificado arriba (27 mg).

Ejemplo 171: Ácido 3-[1-[3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoico

20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 170 para proporcionar el compuesto identificado arriba (23 mg).

Ejemplo 172: 3-[1-(3-cianofenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó m-bromobenzonitrilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (60 mg).

25 Ejemplo 173: Ácido 3-[1-(3-cianofenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 172 para proporcionar el compuesto identificado arriba (21 mg).

Ejemplo 174: 3-[1-(3-formilfenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

30 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó 3-bromobenzaldehído para proporcionar el compuesto identificado arriba (56 mg).

Ejemplo 175: Ácido 3-[1-(3-formilfenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoico

35 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 174 para proporcionar el compuesto identificado arriba (17 mg).

Ejemplo 176: 3-[5-[2-(etoxicarbonil)etil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-1-il]benzoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó 3-bromobenzoato de etilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (94 mg).

Ejemplo 177: Ácido 3-[5-[2-(carboxietil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-1-il]benzoico

40 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 176 para proporcionar el compuesto identificado arriba (33 mg).

Ejemplo 178: 3-[1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

45 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó 3-bromo-N,N-dimetilanilina para proporcionar el compuesto identificado arriba (76 mg).

Ejemplo 179: Ácido 3-{1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 178 para proporcionar el compuesto identificado arriba (58 mg).

5 Ejemplo 180: 3-[1-(3-clorofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó 3-bromoclorobenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (50 mg).

Ejemplo 181: Ácido 3-[1-(3-clorofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 180 para proporcionar el compuesto identificado arriba (33 mg).

Ejemplo 182: 3-[1-(3-fluorofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó 3-bromofluorobenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (17 mg).

15 Ejemplo 183: Ácido 3-[1-(3-fluorofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 182 para proporcionar el compuesto identificado arriba (6,4 mg).

Ejemplo 184: 3-{1-[3-(difluorometoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó 3-(difluorometoxi)bromobenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (86 mg).

Ejemplo 185: Ácido 3-{1-[3-(difluorometoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico

25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 184 para proporcionar el compuesto identificado arriba (69 mg).

Ejemplo 186: 3-[1-(4-fluorofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó p-bromofluorobenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (415 mg).

Ejemplo 187: Ácido 3-[1-(4-fluorofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

30 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 186 para proporcionar el compuesto identificado arriba (327 mg).

Ejemplo 188: 3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

35 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (244 mg).

Ejemplo 189: Ácido 3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 188 para proporcionar el compuesto identificado arriba (224 mg).

40 Ejemplo 190: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico (1:1)

A una solución de un compuesto obtenido en el Ejemplo 189 (77 mg) en etanol (2,0 ml) se agregaron tris (hidroximetil) aminoetano (22 mg) y agua (2,0 ml), y la mezcla se agitó durante un momento, y después el disolvente se destiló y el residuo fue recristalizado a partir de etanol para proporcionar el compuesto identificado arriba (96 mg).

Ejemplo 191: 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (110 mg).

Ejemplo 192: Ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico

- 5 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 191 para proporcionar el compuesto identificado arriba (43 mg).

Ejemplo 193: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico

- 10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 190, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 189, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 192 para proporcionar el compuesto identificado arriba (54 mg).

Ejemplo 194: 3-[1-(4-nitrofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

- 15 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó 4-bromonitrobenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (1,1 mg).

Ejemplo 195: 3-[1-(4-aminofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 146, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 145, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 194 para proporcionar el compuesto identificado arriba (428 mg).

- 20 Ejemplo 196: Ácido 3-[1-(4-aminofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 195 para proporcionar el compuesto identificado arriba (60 mg).

- 25 Ejemplo 197: Ácido 3-[1-{4-[(metoxiacetil)amino]fenil}-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Etapa 1

- 30 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 195 (106 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml), se agregaron ácido metoxiacético (0,040 ml), trietilamina (0,030 ml) y una solución de anhídrido de ácido n-propil fosfónico al 25%/acetato de etilo (0,60 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se volcó en agua, después la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se destiló al vacío para proporcionar un producto crudo de 3-[1-{4-[(metoxiacetil)amino]fenil}-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo (127 mg).

Etapa 2

- 35 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido arriba para proporcionar el compuesto identificado arriba (106 mg).

Ejemplo 198: 3-{1-[6-benciloxi]piridin-3-il}-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó 2-benciloxi-5-bromopiridina para proporcionar el compuesto identificado arriba (178 mg).

Ejemplo 199: Ácido 3-{1-[6-benciloxi]piridin-3-il}-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

- 40 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 198 para proporcionar el compuesto identificado arriba (6,4 mg).

Ejemplo 200: 3-{1-[4-(2-metoxietil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

- 45 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó 1-bromo-4-(2-metoxietil)benceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (53 mg).

- Ejemplo 201: Ácido 33-{1-[4-(2-metoxietil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico
 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 200 para proporcionar el compuesto identificado arriba (43 mg).
- 5 Ejemplo 202: 3-{1-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo
 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó 1-bromo-4-(2-metoxietoxi)benceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (69 mg).
- Ejemplo 203: Ácido 3-{1-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico
 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 202 para proporcionar el compuesto identificado arriba (56 mg).
- 10 Ejemplo 204: 3-{3-(2-feniletíl)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo
 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina para proporcionar el compuesto identificado arriba (93 mg).
- 15 Ejemplo 205: Ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-indol-5-il}propanoico
 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 204 para proporcionar el compuesto identificado arriba (17 mg).
- Ejemplo 206: 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo
 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó 4-bromobenzotrifluoruro para proporcionar el compuesto identificado arriba (72 mg).
- 20 Ejemplo 207: Ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico
 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 206 para proporcionar el compuesto identificado arriba (55 mg).
- 25 Ejemplo 208: 3-{1-[4-(2-hidroxietil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo
 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó alcohol 4-bromofenético para proporcionar el compuesto identificado arriba (22 mg).
- Ejemplo 209: Ácido 3-{1-[4-(2-hidroxietil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico
 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 208 para proporcionar el compuesto identificado arriba (18 mg).
- 30 Ejemplo 210: 3-[1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo
 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó 3,4-dimetoxibromobenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (65 mg).
- 35 Ejemplo 211: Ácido 3-[1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico
 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 210 para proporcionar el compuesto identificado arriba (18 mg).
- 40 Ejemplo 212: 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo
 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó 2-(4-bromofenoxi)tetrahidro-2H-pirano para proporcionar el compuesto identificado arriba (121 mg).
- Ejemplo 213: Ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico
 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 212 para proporcionar el compuesto identificado arriba
- 45

(29 mg).

Ejemplo 214: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico (1:1)

5 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 190, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 189, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 213 para proporcionar el compuesto identificado arriba (89 mg).

Ejemplo 215: 3-{1-[4-(metoximetil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó p-(metoximetil)bromobenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (36 mg).

10 Ejemplo 216: Ácido 3-{1-[4-(metoximetil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 215 para proporcionar el compuesto identificado arriba (27 mg).

15 Ejemplo 217: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{1-[4-(metoximetil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico (1:1)

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 190, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 189, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 216 para proporcionar el compuesto identificado arriba (49 mg).

Ejemplo 218: 3-{1-[4-(acetoximetil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó acetato de 4-bromobencilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (93 mg),

Ejemplo 219: Ácido 3-{1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico

25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 218 para proporcionar el compuesto identificado arriba (27 mg).

Ejemplo 220: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico (1:1)

30 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 190, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 189, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 219 para proporcionar el compuesto identificado arriba (76 mg).

Ejemplo 221: 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(2-pirrolidina-1-iletóxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó 1-[2-(4-bromofenóxi)etil]pirrolidina para proporcionar el compuesto identificado arriba (172 mg).

Ejemplo 222: Ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(2-pirrolidina-1-iletóxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico

35 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 221 para proporcionar el compuesto identificado arriba (125 mg).

Ejemplo 223: Hidrocloruro de ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(2-pirrolidina-1-iletóxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico

40 El compuesto obtenido en el Ejemplo 222 (125 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (2,0 ml), se agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (0,065 ml), después la mezcla se agitó durante un momento. El disolvente se destiló al vacío para proporcionar el compuesto identificado arriba (134 mg).

Ejemplo 224: 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó 1-bromo-4-(tetrahidro-4-piranoxi)benzoceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (163 mg).

45 Ejemplo 225: Ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el

Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 224 para proporcionar el compuesto identificado arriba (134 mg).

Ejemplo 226: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico (1:1)

- 5 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 190, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 189, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 225 para proporcionar el compuesto identificado arriba (128 mg).

Ejemplo 227: 3-{1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

- 10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó etilenglicol mono(4-bromofenil) éter para proporcionar el compuesto identificado arriba (358 mg).

Ejemplo 228: Ácido 3-{1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 227 para proporcionar el compuesto identificado arriba (307 mg).

- 15 Ejemplo 229: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 190, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 189, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 228 para proporcionar el compuesto identificado arriba (240 mg).

- 20 Ejemplo 230: 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

- 25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó éter 4-bromodifenílico. Es decir, a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 142 (60 mg) en acetato de n-butilo (4,5 ml), se agregaron éter 4-bromodifenílico (93 mg), acetato de paladio (4,3 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (11,4 mg) y fosfato tripotásico (161 mg), y la mezcla se calentó y agitó a una temperatura de 120°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 3:2) para proporcionar el compuesto identificado arriba (77 mg). Además, el compuesto identificado arriba también se obtuvo a través del método siguiente.

- 30 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 142 (3,58 g) en N,N-dimetilformamida (11 ml) se agregaron éter 4-bromodifenílico (5,55 g), yoduro de cobre (I) (212 mg), N,N'-dimetiletilediamina (393 mg), fosfato tripotásico (4,96 g) y yoduro de sodio (3,34 g), y la mezcla se calentó y agitó a una temperatura de 110°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se agregó tolueno (18 ml), las sustancias insolubles precipitadas se separaron por filtración, se agregaron una solución acuosa saturada de sulfato de hidrógeno potásico (10 ml), agua (5,0 ml), y ácido clorhídrico 2N (10 ml) al filtrado y la mezcla se lavó con salmuera y secada con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 3:2) para proporcionar el compuesto identificado arriba (4,64 g).

Ejemplo 231: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

Etapa 1

- 40 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144 excepto que, en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 230. Es decir, a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 230 (77 mg) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (4,0 ml)-etanol (3,0 ml), se agregó una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (0,32 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le agregó ácido clorhídrico 1 M (0,40 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 99:1 a 17:3) para proporcionar ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (43 mg).

Etapa 2

- 50 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 190, excepto que, en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 189, se utilizó el compuesto obtenido arriba. Es decir, el compuesto obtenido en el Etapa 1 arriba (43 mg) se disolvió en un disolvente mixto de etanol (2,0 ml)/agua (1,0 ml), se agregó tris(hidroximetil)aminoetano (11,3 mg), la solución resultante se agitó durante un momento, después el disolvente se destiló al vacío para proporcionar el

compuesto identificado arriba (54 mg).

Ejemplo 232: 3-[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzeno, se utilizó 6-bromo-1,4-benzodioxano para proporcionar el compuesto identificado arriba (63 mg).

- 5 Ejemplo 233: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-(2, 3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

Etapa 1

- 10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 232 para proporcionar ácido 3-[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoico (10 mg).

Etapa 2

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 190, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 189, se utilizó el compuesto obtenido arriba para proporcionar el compuesto identificado arriba (13 mg).

Ejemplo 234: 3-{3-(2-feniletil)-1-[4-(piridin-2-ilmetil)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

- 15 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzeno, se utilizó 2-(p-clorobencil)piridina para proporcionar el compuesto identificado arriba (137 mg).

Ejemplo 235: Hidrocloruro de ácido 3-{3-(2-feniletil)-1-[4-(piridin-2-ilmetil)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico

Etapa 1

- 20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 234 para proporcionar ácido 3-{3-(2-feniletil)-1-[4-(piridin-2-ilmetil)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico (23 mg).

Etapa 2

- 25 El compuesto obtenido arriba (49 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml), se agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (0,015 ml), después el disolvente se destiló al vacío. El residuo fue re-disuelto en cloruro de metileno (1,0 ml) y diluido con éter dietílico, después el cristal precipitado fue recogido por filtración para proporcionar el compuesto identificado arriba (14 mg).

Ejemplo 236: 3-{3-(2-feniletil)-1-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzeno, se utilizó 4-(p-clorobencil)piridina para proporcionar el compuesto identificado arriba (83 mg).

- 30 Ejemplo 237: Hidrocloruro de ácido 3-{3-(2-feniletil)-1-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico

Etapa 1

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 236 para proporcionar ácido 3-{3-(2-feniletil)-1-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico (10 mg).

- 35 Etapa 2

El compuesto obtenido arriba (10 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml), se agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (0,008 ml), y el disolvente se destiló al vacío para proporcionar el compuesto identificado arriba (11 mg).

Ejemplo 238: (2E)-3-[1-(4-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de etilo

- 40 Una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 143 (164 mg) en cloruro de metileno (3,0 ml) se enfrió a una temperatura de -78°C, se agregó una solución de tribromuro de boro 1 M/cloruro de metileno (0,070 ml), y la mezcla se agitó durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se agregaron agua y cloruro de metileno, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (101 mg).
- 45

Ejemplo 239: Ácido 2E)-3-[1-(4-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]-2-propenoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 238 para proporcionar el compuesto identificado arriba (71 mg).

5 Ejemplo 240: 3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 143, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 141, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 142 para proporcionar el compuesto identificado arriba (3,6 g).

Ejemplo 241: 3-[1-(4-hidroxifenil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 146, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 145, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 240 para proporcionar el compuesto identificado arriba (1,3 g).

Ejemplo 242: 3-{3-(2-feniletil)-1-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

15 El compuesto obtenido en el Ejemplo 241 (57 mg), tetrahidropiran-2-metanol (0,016 ml), y trifenilfosfina (37 mg) fueron disueltos en tetrahidrofurano (3,0 ml), la mezcla se enfrió a 5°C, se agregó una solución de dietilazodicarboxilato al 40%/tolueno (0,026 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 23:2 a 3:2) para proporcionar el compuesto identificado arriba (50 mg).

20 Ejemplo 243: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{3-(2-feniletil)-1-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico (1:1)

Etapa 1

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 242 para proporcionar ácido 3-{3-(2-feniletil)-1-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico (51 mg).

25 Etapa 2

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 190, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 189, se utilizó el compuesto obtenido arriba para proporcionar el compuesto identificado arriba (64 mg).

Ejemplo 244: 3-{3-(2-feniletil)-1-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

30 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 242, excepto que en lugar de tetrahidropiran-2-metanol, se utilizó 2-piridinmetanol para proporcionar el compuesto identificado arriba (87 mg).

Ejemplo 245: Ácido 3-{3-(2-feniletil)-1-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico.

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 244 para proporcionar el compuesto identificado arriba (66 mg).

35 Ejemplo 246: Hidrocloruro de ácido 3-{3-(2-feniletil)-1-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico

El compuesto obtenido en el Ejemplo 245 (59 mg) se disolvió en cloruro de metileno (2,0 ml), se agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (0,035 ml) y la mezcla fue diluida con éter dietílico. El cristal precipitado fue recogido por filtración para proporcionar el compuesto identificado arriba (48 mg).

Ejemplo 247: 3-{3-(2-feniletil)-1-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo.

40 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 242, excepto que en lugar de utilizar tetrahidropiran-2-metanol, se utilizó 3-piridinmetanol para proporcionar el compuesto identificado arriba (187 mg).

Ejemplo 248: Ácido 3-{3-(2-feniletil)-1-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico

45 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 247 para proporcionar el compuesto identificado arriba (91 mg).

- Ejemplo 249: Hidrocloruro de ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico
- Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 246, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 245, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 248 para proporcionar el compuesto identificado arriba (98 mg).
- 5 Ejemplo 250: 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(2-piridin-2-iletoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo
- Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 242, excepto que en lugar de utilizar tetrahidropiran-2-metanol, se utilizó 2-(2-hidroxietil)piridina para proporcionar el compuesto identificado arriba (111 mg).
- Ejemplo 251: Ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(2-piridin-2-iletoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico
- Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 250 para proporcionar el compuesto identificado arriba (62 mg).
- 10 Ejemplo 252: 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(2-piridin-3-iletoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo
- Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 242, excepto que en lugar de utilizar tetrahidropiran-2-metanol, se utilizó 3-(2-hidroxietil)piridina para proporcionar el compuesto identificado arriba (155 mg).
- 15 Ejemplo 253: Ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(2-piridin-3-iletoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico
- Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 252 para proporcionar el compuesto identificado arriba (90 mg).
- Ejemplo 254: 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(2-piridin-4-iletoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo
- 20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 242, excepto que en lugar de utilizar tetrahidropiran-2-metanol, se utilizó 4-(2-hidroxietil)piridina para proporcionar el compuesto identificado arriba (96 mg).
- Ejemplo 255: Ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(2-piridin-4-iletoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico
- Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 254 para proporcionar el compuesto identificado arriba (16 mg).
- 25 Ejemplo 256: 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(3-piridin-3-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo
- Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 242, excepto que en lugar de utilizar tetrahidropiran-2-metanol, se utilizó 3-piridinpropanol para proporcionar el compuesto identificado arriba (74 mg).
- Ejemplo 257: Ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(3-piridin-3-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico
- 30 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 256 para proporcionar el compuesto identificado arriba (40 mg).
- Ejemplo 258: Hidrocloruro de ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(3-piridin-3-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico
- Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 246, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 245, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 257 para proporcionar el compuesto identificado arriba (24 mg).
- 35 Ejemplo 259: 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(3-piridin-4-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo
- Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 242, excepto que en lugar de utilizar tetrahidropiran-2-metanol, se utilizó 4-piridinpropanol para proporcionar el compuesto identificado arriba (70 mg).
- 40 Ejemplo 260: Ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(3-piridin-4-ilpropoxi)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico
- Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 259 para proporcionar el compuesto identificado arriba (51 mg).
- Ejemplo 261: 5-bromo-1-fenil-3-(2-piridin-2-iletil)-1H-indol
- 45 Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 (301 mg), yodobenceno (1,45 ml), carbonato de

potasio (550 mg), hidróxido de potasio (66 mg), acetato de cobre (II) (18 mg) y bromuro de cobre (I) (14 mg) se agitó a una temperatura de 150°C durante la noche. A partir de la mezcla de reacción, las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice básica (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 3:2) para proporcionar el compuesto identificado arriba (313 mg).

5 Ejemplo 262: (2E)-3-[1-fenil-3-(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol-5-il]propenoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 141, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 261 para proporcionar el compuesto identificado arriba (254 mg).

Ejemplo 263: Ácido (2E)-3-[1-fenil-3-(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol-5-il]-2-propenoico

10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 262 para proporcionar el compuesto identificado arriba (100 mg).

Ejemplo 264: Ácido 3-[1-fenil-3-(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

15 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 263 para proporcionar el compuesto identificado arriba (23 mg).

Ejemplo 265: 1-[4-(benciloxi)fenil]-5-bromo-3-(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 261, excepto que en lugar de utilizar yodobenceno, se utilizó 4-benciloxyodobenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (426 mg).

20 Ejemplo 266: (2E)-3-[1-[4-(benciloxi)fenil]-3-(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 141, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 265 para proporcionar el compuesto identificado arriba (112 mg).

Ejemplo 267: Ácido (2E)-3-[1-[4-(benciloxi)fenil]-3-(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol-5-il]-2-propenoico

25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 266 para proporcionar el compuesto identificado arriba (81 mg).

Ejemplo 268: Ácido 3-[1-[4-(benciloxi)fenil]-3-(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

30 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 267 para proporcionar el compuesto identificado arriba (41 mg).

Ejemplo 269: Hidrocloruro de ácido 3-[1-[4-(benciloxi)fenil]-3-(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Etapa 1

35 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 267 para obtener ácido 3-[1-(4-hidroxifenil)-3-(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (48 mg).

Etapa 2

40 El compuesto obtenido arriba (10 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml), se agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (0,015 ml), y el disolvente se destiló al vacío para proporcionar el compuesto identificado arriba (21 mg).

Ejemplo 270: (2E)-3-[1-(4-hidroxifenil)-3-(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 238, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 266 para proporcionar el compuesto identificado arriba (123 mg).

45 Ejemplo 271: Ácido (2E)-3-[1-(4-hidroxifenil)-3-(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol-5-il]-2-propenoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 270 para proporcionar el compuesto identificado arriba

(6,0 mg).

Ejemplo 272: (2E)-3-[3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de etilo

5 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 141, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 para proporcionar el compuesto identificado arriba (2,3 g).

Ejemplo 273: 3-[3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 142, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 141, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 272 para proporcionar el compuesto identificado arriba (1,3 g).

10 Ejemplo 274: 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

15 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 273 (40 mg) en acetato de n-butilo (4,0 ml), se agregaron éter 4-bromodifenílico (62 mg), acetato de paladio (5,4 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (14 mg) y fosfato tripotásico (102 mg), y la mezcla se calentó y sometió a reflujo a una temperatura de 120°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, después las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (43 mg).

Ejemplo 275: Hidrocloruro de ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]propanoico

Etapa 1

20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 274 para proporcionar ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]propanoico (40 mg).

Etapa 2

25 El compuesto obtenido arriba (40 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml), se agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (0,025 ml), y el disolvente se destiló al vacío para proporcionar el compuesto identificado arriba (43 mg).

Ejemplo 276: 3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 274, excepto que en lugar de utilizar éter 4-bromodifenílico, se utilizó 4-(difluorometoxi)bromobenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (42 mg).

Ejemplo 277: Hidrocloruro de ácido 3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il}propanoico

30 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 275, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 274, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 276 para proporcionar el compuesto identificado arriba (29 mg).

Ejemplo 278: 3-{1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

35 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 274, excepto que en lugar de utilizar éter 4-bromodifenílico, se utilizó etilenglicol mono(4-bromofenil) éter para proporcionar el compuesto identificado arriba (71 mg).

Ejemplo 279: Hidrocloruro de ácido 3-{1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il}propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 275, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 274, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 278 para proporcionar el compuesto identificado arriba (69 mg).

40 Ejemplo 280: 3-{1-[3-(benciloxi)fenil]-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 274, excepto que en lugar de utilizar éter 4-bromodifenílico, se utilizó 3-(benciloxi)bromobenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (101 mg).

Ejemplo 281: Hidrocloruro de ácido 3-{1-[3-(benciloxi)fenil]-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il}propanoico

Etapa 1

45 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 280 para proporcionar ácido 3-{1-[3-(benciloxi)fenil]-3-

(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol-5-il}propanoico (106 mg).

Etapa 2

5 El compuesto obtenido arriba (15 mg) se disolvió en cloruro de metileno (1,0 ml), se agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (0,010 ml) y el disolvente se destiló al vacío para proporcionar el compuesto identificado arriba (16 mg).

Ejemplo 282: Hidrocloruro de ácido 3-[1-(3-hidroxifenil)-3-(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Etapa 1

10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 281 para proporcionar ácido 3-[1-(3-hidroxifenil)-3-(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (28 mg).

Etapa 2

El compuesto obtenido arriba (28 mg) se disolvió en cloruro de metileno (2,0 ml), se agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (0,020 ml), y el disolvente se destiló al vacío para proporcionar el compuesto identificado arriba (31 mg).

15 Ejemplo 283: N-benciloxi-3-[1-(4-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanamida

20 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 126 (111 mg) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) se agregaron hidrocloruro de O-bencilhidroxilamina (70 mg), trietilamina (0,29 ml), y una solución de anhídrido de ácido n-propilfosfónico al 50%/acetato de etilo (0,31 ml), y la mezcla se calentó y agitó a temperatura ambiente durante 2 6 horas. La mezcla de reacción se volcó en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 a 3:2) para proporcionar el compuesto identificado arriba (70 mg).

Ejemplo 284: N-hidroxi-3-[1-(4-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanamida

25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 283 para proporcionar el compuesto identificado arriba (39 mg).

Ejemplo 285: N-benciloxi-3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanamida

30 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 283, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 126, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 189 para proporcionar el compuesto identificado arriba (134 mg).

Ejemplo 286: 3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}-N-hidroxiopropanamida

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 285 para proporcionar el compuesto identificado arriba (64 mg).

35 Ejemplo 287: 3-{1-[4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó 4-(benciloxi)-3,5-difluorobromobenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (128 mg).

Ejemplo 288: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{1-[4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico (1:1)

40 Etapa 1

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 287 para proporcionar ácido 3-{1-[4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico (111 mg).

Etapa 2

45 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 190, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 189, se utilizó el compuesto obtenido arriba para proporcionar el compuesto identificado arriba (126 mg).

Ejemplo 289: Ácido 3-[1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 288 para proporcionar el compuesto identificado arriba (35 mg).

5 Ejemplo 290: 3-[1-{4-[(4-fluorofenoximetil]fenil}-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó (4-bromobencil)(4-fluorofenil)éter para proporcionar el compuesto identificado arriba (115 mg).

Ejemplo 291. Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]fenil}-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

10 Etapa 1

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 290 para proporcionar ácido 3-[1-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]fenil}-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (95 mg).

Etapa 2

15 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 190, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 189, se utilizó el compuesto obtenido arriba para proporcionar el compuesto identificado arriba (113 mg).

Ejemplo 292: 3-[1-{4-[(difluorometoxi)metil]fenil}-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 para proporcionar el compuesto identificado arriba (102 mg).

Ejemplo 293: Ácido 3-[1-{4-[(difluorometoxi)metil]fenil}-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 292 para proporcionar el compuesto identificado arriba (95 mg).

25 Ejemplo 294: 3-{1-[4-(1-acetoxietil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenceno, se utilizó 1-(4-bromofenil)acetato de etilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (136 mg).

Ejemplo 295: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{1-[4-(1-hidroxietil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

30 Etapa 1

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 294 para proporcionar ácido 3-{1-[4-(1-hidroxietil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (134 mg).

Etapa 2

35 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 190, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 189, se utilizó el compuesto obtenido arriba para proporcionar el compuesto identificado arriba (95 mg).

Ejemplo 296: 3-{1-[4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil]-3-(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 274, excepto que en lugar de utilizar éter 4-bromodifenílico, se utilizó 4-(benciloxi)-3,5-difluorobromobenceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (106 mg).

40 Ejemplo 297: Ácido 3-{1-[4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil]-3-(2-piridin-2-iletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 296 para proporcionar el compuesto identificado arriba (85 mg).

Ejemplo 298: Hidrocloruro de ácido 3-[1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]propanoico

Etapa 1

5 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 4, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 3, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 2 97 para proporcionar ácido 3-[1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]propanoico (42 mg).

Etapa 2

El compuesto obtenido arriba (42 mg) se disolvió en disolvente mixto de tetrahidrofurano (1,0 ml)-acetonitrilo (1,0 ml), se agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (0,025 ml), y el disolvente se destiló al vacío para proporcionar el compuesto identificado arriba (46 mg).

10 Ejemplo 299: 3-[1-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]fenil}-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 274, excepto que en lugar de utilizar éter 4-bromodifenílico, se utilizó (4-bromobencil)(4-fluorofenil)éter para proporcionar el compuesto identificado arriba (27 mg).

Ejemplo 300: Hidrocloruro de ácido 3-[1-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]fenil}-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]propanoico

Etapa 1

15 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 299 para proporcionar ácido 3-[1-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]fenil}-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]propanoico (18 mg).

Etapa 2

20 El compuesto obtenido arriba (18 mg) se disolvió en cloruro de metileno (1,0 ml), se agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (0,010 ml), y el disolvente se destiló al vacío para proporcionar el compuesto identificado arriba (20 mg).

Ejemplo 301: 3-[1-{4-[(difluorometoxi)metil]fenil}-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 274, excepto que en lugar de utilizar éter 4-bromodifenílico, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 para proporcionar el compuesto identificado arriba (78 mg).

Ejemplo 302: Hidrocloruro de ácido 3-[1-{4-[(difluorometoxi)metil]fenil}-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]propanoico

Etapa 1

30 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 301 para proporcionar ácido 3-[1-{4-[(difluorometoxi)metil]fenil}-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]propanoico (71 mg).

Etapa 2

El compuesto obtenido arriba (71 mg) se disolvió en cloruro de metileno (2,0 ml), se agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (0,040 ml), y el disolvente se destiló al vacío para proporcionar el compuesto identificado arriba (77 mg).

35 Ejemplo 303: 3-{1-[4-(1-acetoxietil)fenil]-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 274, excepto que en lugar de utilizar éter 4-bromodifenílico, se utilizó 1-(4-bromofenil)acetato de etilo para proporcionar el compuesto identificado arriba (123 mg).

Ejemplo 304: Hidrocloruro de ácido 3-{1-[4-(1-hidroxietil)fenil]-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]propanoico

Etapa 1

40 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 301 para proporcionar ácido 3-{1-[4-(1-hidroxietil)fenil]-3-(2-piridin-2-iletel)-1H-indol-5-il]propanoico (99 mg).

Etapa 2

45 El compuesto obtenido arriba (99 mg) se disolvió en cloruro de metileno. (3,0 ml), se agregó una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (0,060 ml), y el disolvente se destiló al vacío para proporcionar el compuesto identificado

arriba (108 mg).

Ejemplo 305: 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzeno, se utilizó 1-(4-bromobencil)pirrolidina para proporcionar el compuesto identificado arriba (72 mg).

5 Ejemplo 306: Ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-indol-5-il}propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 305 para proporcionar el compuesto identificado arriba (50 mg).

Ejemplo 307: 3-{1-[4-(morfolin-4-ilmetil) fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzeno, se utilizó 4-(4-bromobencil)morfolina para proporcionar el compuesto identificado arriba (123 mg).

Ejemplo 308: Ácido 3-{1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico

15 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 307 para proporcionar el compuesto identificado arriba (71 mg).

Ejemplo 309: 3-[1-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzeno, se utilizó 4-bromodimetilbenzamida para proporcionar el compuesto identificado arriba (54 mg).

Ejemplo 310: Ácido 3-[1-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

20 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 309 para proporcionar el compuesto identificado arriba (28 mg).

Ejemplo 311: 3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzeno, se utilizó (4-bromofenil)morfolin-4-ilmetanona para proporcionar el compuesto identificado arriba (112 mg).

Ejemplo 312: Ácido 3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 311 para proporcionar el compuesto identificado arriba (43 mg).

30 Ejemplo 313: 3-{1-[3-(dimetilcarbamoil) fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzeno, se utilizó 3-bromo-N,N-dimetilbenzamida para proporcionar el compuesto identificado arriba (54 mg).

Ejemplo 314: Ácido 3-{1-[3-(dimetilcarbamoil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico

35 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 313 para proporcionar el compuesto identificado arriba (28 mg).

Ejemplo 315: 3-{1-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzeno, se utilizó (3-bromofenil)morfolin-4-ilmetanona para proporcionar el compuesto identificado arriba (67 mg).

40 Ejemplo 316: Ácido 3-{1-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il}propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 315 para proporcionar el compuesto identificado arriba (40 mg).

Ejemplo 317: 3-[1-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

45 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzeno, se

utilizó 4-bromo-N,N-dimetilbencenosulfonamida para proporcionar el compuesto identificado arriba (98 mg).

Ejemplo 318: Ácido 3-{1-[4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il]propanoico

5 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 317 para proporcionar el compuesto identificado arriba (82 mg).

Ejemplo 319: 3-{1-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó 4-(4-bromobencenosulfonil)morfolina para proporcionar el compuesto identificado arriba (85 mg).

Ejemplo 320: Ácido 3-{1-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il}propanoico

10 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 319 para proporcionar el compuesto identificado arriba (77 mg).

Ejemplo 321: 3-{1-[3-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

15 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó 3-bromo-N,N-dimetilbencenosulfonamida para proporcionar el compuesto identificado arriba (89 mg).

Ejemplo 322: Ácido 3-{1-[3-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il}propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 321 para proporcionar el compuesto identificado arriba (71 mg).

20 Ejemplo 323: 3-{1-[3-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó 4-(3-bromobencenosulfonil)morfolina para proporcionar el compuesto identificado arriba (80 mg).

Ejemplo 324: Ácido 3-{1-[3-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il}propanoico

25 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 323 para proporcionar el compuesto identificado arriba (71 mg).

Ejemplo 325: 3-{1-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzoceno, se utilizó 1-bromo-4-(metilsulfonil)benzoceno para proporcionar el compuesto identificado arriba (110 mg).

30 Ejemplo 326: Ácido 3-{1-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il}propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 325 para proporcionar el compuesto identificado arriba (87 mg).

Ejemplo 327: 3-{1-[4-(3-hidropropoxi)fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il}propanoato de etilo

35 El compuesto obtenido en el Ejemplo 241 (130 mg), 3-bromopropanol (0,031 ml), y carbonato de potasio (52 mg) fueron disueltos en N,N-dimetilformamida (4,0 ml), y la mezcla se calentó y agitó a una temperatura de 110°C durante 10 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 3:2 a 2:3) para proporcionar el compuesto identificado arriba (90 mg).

40 Ejemplo 328: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-{1-[4-(3-hidropropoxi)fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il}propanoico (1:1)

Etapa 1

45 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 327 para proporcionar ácido 3-{1-[4-(3-hidropropoxi)fenil]-3-(2-feniletil)-1H-indol-5-il}propanoico (84 mg).

Etapa 2

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 190, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 189, se utilizó el compuesto obtenido arriba para proporcionar el compuesto identificado arriba (98 mg).

Ejemplo 329: 4-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]-1,1,1-trifluorobutan-2-ona

- 5 A una solución del compuesto obtenido del Ejemplo 189 (129 mg) en cloruro de metileno (2,5 ml), se agregó cloruro de oxalilo (0,067 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A partir de la mezcla de reacción, el disolvente se destiló al vacío, el residuo obtenido se disolvió en tolueno (3,0 ml), anhídrido de ácido trifluoroacético (0,13 ml) y piridina (0,058 ml) se agregaron bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 1N (0,1 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol de etilo = 99:1 a 23:2) para proporcionar el compuesto identificado arriba (50 mg).

Ejemplo 330: 1,1,1-trifluoro-4-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]butan-2-ona

- 15 A una solución del compuesto obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 231 (102 mg) en cloruro de metileno (2,0 ml) se agregó cloruro de oxalilo (0,050 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A partir de la mezcla de reacción, el disolvente se destiló al vacío, el residuo obtenido se disolvió en tolueno (2,5 ml), se agregaron anhídrido de ácido trifluoroacético (0,095 ml) y piridina (0,046 ml) bajo enfriamiento por hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 1N (0,1 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 25:0 a 23:2) para proporcionar el compuesto identificado arriba (33 mg).

Ejemplo 331: N-(metilsulfonil)-3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanamida

- 25 A una solución del compuesto (100 mg) obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 231 en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se agregó 1,1-carbonildimidazol (39 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregaron metanosulfonamida (23 mg) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (0,036 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 2N (0,1 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (86 mg).

Ejemplo 332: 3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]-N-(fenilsulfonil)propanamida

- 35 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 189 (109 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se agregó isocianato de bencenosulfonilo (0,035 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después a la mezcla de reacción se agregó trietilamina (0,035 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 2N (0,1 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:0 a 1:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (75 mg).

Ejemplo 333: N-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanamida

- 45 A una solución del compuesto obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 231 (74 mg) en cloruro de metileno (1,0 ml) se agregaron 4-dimetilaminopiridina (26 mg) y p-toluenosulfonamida (36 mg). La mezcla se enfrió con hielo, se agregó N,N-diciclohexilcarbodiimida (43 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 2N (0,1 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 9:11) para proporcionar el compuesto identificado arriba (68 mg).

Ejemplo 334: Ácido 3-[1-(4-metiltiofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Etapa 1

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzeno, se utilizó 4-bromotioanisol para proporcionar 3-[1-(4-metiltiofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo (46 mg).

Etapa 2

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Etapa 1 para proporcionar el compuesto identificado arriba (28 mg).

5 Ejemplo 335: Ácido 3-[1-(4-benciltiofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

Etapa 1

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 148, excepto que en lugar de utilizar 2-bromonitrobenzono, se utilizó sulfuro de bencil 4-bromofenilo para proporcionar 3-[1-(4-benciltiofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo (275 mg).

10 Etapa 2

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Etapa 1 para proporcionar el compuesto identificado arriba (171 mg).

Ejemplo 336: (2E)-3-[3-(3-fenilpropil)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de etilo

15 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 141, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 para proporcionar el compuesto identificado arriba (93 mg).

Ejemplo 337: 3-[3-(3-fenilpropil)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de etilo

20 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 336 (92 mg) en etanol (4,0 ml), se agregó una suspensión de níquel de Raney (10 mg) en etanol (4,0 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 3:2) para proporcionar el compuesto identificado arriba (88 mg).

Ejemplo 338: 3-[1-[4-(benciloxi)fenil]-3-(3-fenilpropil)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

25 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 337 (86 mg) en acetato de n-butilo (8,0 ml) se agregaron 4-(benciloxi)bromobenceno (135 mg), acetato de paladio (11 mg), 2-(di-terc-butilfosfina)bifenilo (31 mg) y fosfato tripotásico (217 mg), y la mezcla se calentó y sometió a reflujo a una temperatura de 115°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió, después las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 19:1 a 3:2) para proporcionar el compuesto identificado arriba (42 mg).

30

Ejemplo 339: Ácido 3-[1-[4-(benciloxi)fenil]-3-(3-fenilpropil)-1H-indol-5-il]propanoico

Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 338 para proporcionar el compuesto identificado arriba (26 mg).

35 Ejemplo 340: Ácido 3-[1-(4-hidroxifenil)-3-(3-fenilpropil)-1H-indol-5-il]propanoico

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 339 (15 mg) en disolvente mixto metanol (2,0 ml)-acetato de etilo (1,5 ml) se agregó paladio sobre carbono al 10% (2,0 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 48 horas. Las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 99:1 a 9:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (8,0 mg).

40

Ejemplo 341: 3-[1-[4-[2-(benciloxi)etoxi]fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 142 (446 mg) en acetato de n-butilo (30 ml), se agregaron 4-[2-(benciloxi)etoxi]bromobenceno (852 mg), acetato de paladio (62 mg), 2-(di-terc-butilfosfina)bifenilo (166 mg) y fosfato tripotásico (1,18 g), y la mezcla se calentó y sometió a reflujo a una temperatura de 120°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió, después las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 19:1 a 7:13) para proporcionar el compuesto identificado arriba (760 mg).

45

Ejemplo 342: Ácido 3-[1-[4-[2-(benciloxi)etoxi]fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

50 Se efectuó la misma reacción que en el Ejemplo 144, excepto que en lugar de utilizar el compuesto obtenido en el Ejemplo 143, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo 341 para proporcionar el compuesto identificado arriba

(83 mg).

Ejemplo 343: (2E)-3-[1-[4-[2-(benciloxi)etoxi]fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propenoato de etilo

5 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 141 (446 mg) en acetato de n-butilo (45 ml), se agregaron 4-[2-(benciloxi)etoxi]bromobenceno (1,07 g), acetato de paladio (63 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (167 mg) y fosfato tripotásico (1,2 g), y la mezcla se calentó y sometió a reflujo a una temperatura de 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, después las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 19:1 a 2:3) para proporcionar el compuesto identificado arriba (277 mg).

Ejemplo 344: (2E)-3-[1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propenoato de etilo

10 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 343 (277 mg) en cloruro de metileno (5,0 ml), se agregó una solución de tribromuro de boro 1 M/cloruro de metileno (1,0 ml), y la mezcla se agitó a una temperatura de -78°C durante 30 minutos. La solución de la reacción fue elevada a temperatura ambiente, después se agregó agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 19:1 a 2:3) para proporcionar el compuesto identificado arriba (170 mg).

Ejemplo 345: Ácido (2E)-3-[1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propenoico

20 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 344 (160 mg) en disolvente mixto tetrahidrofurano (20 ml)-etanol (6,0 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,4 ml), y la mezcla se agitó a una temperatura de 45°C durante 5 horas. Además, se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (0,1 ml), la mezcla se agitó a una temperatura de 40°C durante 12 horas, después se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,45 ml) y la mezcla se agitó a una temperatura de 55°C durante 6 horas. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 1 M (3,0 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 99:1 a 17:3) para proporcionar el compuesto identificado arriba (68 mg).

Ejemplo 346: (2E)-3-[1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propenoato de etilo

30 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 141 (200 mg) en acetato de n-butilo (15 ml), se agregaron 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno (281 mg), acetato de paladio (28 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (75 mg) y fosfato tripotásico (535 mg), y la mezcla se calentó y agitó a una temperatura de 120°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 19:1 a 9:11) para proporcionar el compuesto identificado arriba (227 mg).

Ejemplo 347: Ácido (2E)-3-[1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propenoico

35 A una solución del compuesto obtenido del Ejemplo 346 (227 mg) en disolvente mixto tetrahidrofurano (8,0 ml)-etanol (6,0 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,98 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Además, se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día adicional. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 2 M (1,5 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 99:1 a 9:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (72 mg).

Ejemplo 348: (2E)-3-[1-[4-fenoxifenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propenoato de etilo

45 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 141 (200 mg) en acetato de n-butilo (15 ml) se agregaron éter 4-bromodifenílico (312 mg), acetato de paladio (28 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (75 mg) y fosfato tripotásico (535 mg), y la mezcla se calentó y agitó a una temperatura de 120°C durante 18 horas, se agregó acetato de paladio (10 mg) y la mezcla se calentó y agitó a una temperatura de 120°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después las sustancias insolubles se separaron por filtración, el filtrado se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 19:1 a 9:11) para proporcionar el compuesto identificado arriba (227 mg).

Ejemplo 349: Ácido (2E)-3-[1-[4-fenoxifenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propenoico

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 348 (227 mg) en disolvente mixto tetrahidrofurano (8,0 ml)-etanol (6,0 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,93 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Además, se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (0,5 ml)

y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día adicional. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 2 M (1,5 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 99:1 a 9:1) para proporcionar el compuesto identificado arriba (71 mg).

Ejemplo 350: Ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico

El compuesto obtenido en el Etapa 1 del Ejemplo 231 (0,96 g) fue disuelto en acetato de etilo (1,0 ml), se agregó n-heptano (4,5 ml), la mezcla fue elevada a 85°C, después se dejó enfriar la solución y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los cristales precipitados fueron obtenidos mediante filtración para proporcionar el compuesto identificado arriba (0,79 g).

Ejemplo 351: 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de sodio (1:1)

El compuesto obtenido en el Ejemplo 350 (100 mg) se disolvió en etanol (5,0 ml), se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,217 ml) y la mezcla se agitó durante un momento a temperatura ambiente. El disolvente se destiló al vacío, se agregó acetato de etilo (5,0 ml) al residuo, la mezcla fue elevada a una temperatura de 77°C, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido precipitado fue obtenido mediante filtración para obtener el compuesto identificado arriba (75 mg).

Ejemplo 352: 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de zinc (1:2)

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 350 (100 mg) y dihidrato de acetato de zinc (23,8 mg) se disolvió en tolueno (2,0 ml), se agregó n-hexano (0,5 ml), la mezcla fue elevada a una temperatura de 70°C, se dejó enfriar la solución y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El cristal precipitado fue obtenido mediante filtración para proporcionar el compuesto identificado arriba (100 mg).

Ejemplo 353: Sal de piperazina de ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (2:1)

El compuesto obtenido del Ejemplo 350 (462 mg) se disolvió en etanol (20 ml), se agregó piperazina (43 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El cristal precipitado fue obtenido mediante filtración para proporcionar el compuesto identificado arriba (445 mg).

Ejemplo 354: Sal de N,N'-dibenciletildiamina de ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (2:1)

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo 350 (100 mg) y N,N'-dibenciletildiamina (26,0 mg) se disolvió en tolueno (1,0 ml), se agregó n-hexano (1,0 ml), la mezcla fue elevada a una temperatura de 70°C, se dejó enfriar la solución y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El cristal precipitado fue obtenido mediante filtración para proporcionar el compuesto identificado arriba (86 mg).

Ejemplo 355: Sal de L-arginina de ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

A una mezcla del compuesto obtenido del Ejemplo 350 (100 mg) y L-arginina (37,7 mg), se agregó un disolvente mixto de acetonitrilo (2,0 ml)/agua (3,0 ml), y la mezcla fue elevada a una temperatura de 80°C, después se dejó enfriar la solución y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El cristal precipitado fue obtenido por filtración para proporcionar el compuesto identificado arriba (117 mg).

Ejemplo 356: Sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico (1:1)

Etapa 1

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 142 (15,30 g) en tolueno (76 ml), se agregaron éter 4-yododifenílico (28,18 g), yoduro de cobre (I) (1,944 g), N,N'-dimetiletildiamina (3,420 g) y fosfato tripotásico (21,186 g), y la mezcla se calentó y agitó a una temperatura de 92°C durante 5 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, después se utilizó gel de sílice (15,3 g) para filtrar las sustancias insolubles y el disolvente se destiló del filtrado al vacío para proporcionar un producto crudo de 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de etilo.

Etapa 2

El compuesto obtenido en el Etapa 1 arriba se disolvió en 2-propanol (153 ml), y la mezcla se calentó a 65°C, después se agregó hidróxido de sodio (2,855 g) en forma de hojuelas, y la mezcla se agitó a 65°C durante 2 horas, después se recogió el precipitado sólido en la mezcla de reacción mediante filtración para proporcionar 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de sodio en forma de un polvo.

Etapa 3

Al compuesto obtenido en el Etapa 2 arriba se agregaron acetato de etilo (68 ml) y ácido clorhídrico 1 M (68 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un momento, después se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (29 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló al vacío para proporcionar ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico.

Etapa 4

El compuesto obtenido en el Etapa 3 arriba fue disuelto en etanol (200 ml), se agregó tris(hidroximetil)aminometano (5,76 g), después la mezcla se calentó a 60°C, después se dejó enfriar y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Además, la mezcla se enfrió y agitada durante 2 horas en un baño de agua con hielo, después el cristal precipitado fue adquirido por filtración para proporcionar el compuesto identificado arriba (24,21 g).

Ejemplo Experimental 1. Medición de la Actividad Inhibidora de cPLA₂ de Compuestos de Ensayo

La actividad inhibidora de cPLA₂ fue medida en base a el método de método descrito en el documento [véase H. Naraba et al., J. Immunol. 160, 2974-2982 (1998)] y modificado en la forma siguiente.

Una solución de DMSO de los compuestos de la presente invención fue diluida a 2,5 veces la concentración final con el amortiguador de ensayo (CaCl₂ 4mM, ditioeritritol 2mM, NaCl 150 mM, solución amortiguadora HEPES 50 mM (pH 7,5)) que contenía 0,55 mg/ml de BSA. A 20 µl de esto, se agregó cPLA₂ crudamente purificada a partir de la fracción de citoplasma de U937 en la cantidad de 10 µl después de dilución por una solución de amortiguador de ensayo que contenía 0,55 mg/ml de BSA. Un liposoma preparado por tratamiento ultrasónico de L-α-1-palmitoil-2-[¹⁴C] araquinodil-fosfatidil colina (fabricado por PerkinElmer) y ajustado por la solución de amortiguador de ensayo a una concentración de fosfatidil colina de 10 µM se agregó y agitó en una cantidad de 20 µl y la mezcla reaccionó a 37°C durante 60 minutos. El ácido [¹⁴C]-araquidónico liberado debido a la reacción fue extraído en base al método descrito en el documento [véase V. P. Dole et al., J. Biol. Chem. 235, 2595 (1960)], se agregó a Lumaplate® (fabricado por PerkinElmer), se secó y después se midió por medio de Topcount® (fabricado por PerkinElmer). Excepto por no agregar los compuestos de la presente invención, se efectuó el mismo procedimiento que arriba para obtener el control de enzima. Excepto por no agregar los compuestos de la presente invención y no agregar la enzima, se siguió el mismo procedimiento que arriba para obtener un control negativo. La actividad inhibidora fue expresada como porcentaje (%) del valor menos el control negativo en relación con el valor del control de enzima menos el control negativo. A partir de esto, se calculó la concentración inhibidora al 50% (IC₅₀, µM). Los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Ejemplo Número	IC ₅₀ (µM)	Ejemplo Número	IC ₅₀ (µM)	Ejemplo Número	IC ₅₀ (µM)	Ejemplo Número	IC ₅₀ (µM)
3	0,494	81	0,058	173	0,259	258	0,002
4	0,146	83	0,101	175	0,143	260	0,008
7	1,040	85	0,077	177	2,525	263	1,442
8	0,182	86	0,024	179	0,182	264	0,338
11	1,913	88	0,142	181	0,138	267	0,110
12	0,261	91	0,207	183	0,070	268	0,019
15	0,316	93	0,112	185	0,278	269	0,077
16	0,075	95	0,077	187	0,058	271	0,357
17	0,038	97	0,099	189	0,043	275	0,012
18	0,976	99	0,288	190	0,028	277	0,098
19	10,848	101	0,096	193	0,141	279	0,245
21	15,779	103	0,419	196	0,066	281	0,278
22	>100	105	0,036	197	0,157	282	0,582
24	12,758	107	0,195	199	0,986	284	>3,0

ES 2 422 284 T3

26	3,398	109	0,224	201	0,219	289	>3,0
27	0,385	112	0,015	203	0,010	288	0,264
28	0,258	113	1,152	205	0,133	289	0,182
29	21,317	114	0,740	207	0,064	291	0,083
33	0,662	115	0,061	209	0,244	293	0,191
35	5,808	116	2,165	211	0,790	295	0,755
36	0,330	117	0,527	213	0,015	297	0,442
37	1,450	119	0,007	214	0,005	298	0,923
39	10,839	121	0,007	216	0,086	300	0,381
40	2,297	124	0,008	217	0,047	302	0,764
41	0,634	126	0,011	219	0,147	304	>3,0
44	0,421	128	0,250	220	0,146	306	0,871
45	0,225	130	0,113	222	0,049	308	0,149
48	0,126	132	0,225	223	0,057	310	0,354
50	6,990	134	0,211	225	0,008	312	0,404
51	0,704	135	0,277	226	0,008	314	>3,0
53	5,517	138	0,034	228	0,004	316	>3,0
54	6,117	140	0,117	229	0,014	318	0,271
56	6,401	144	0,042	231	0,020	320	0,258
57	1,387	147	0,779	233	0,082	322	1,911
58	1,157	149	0,278	235	0,122	324	1,634
60	5,724	151	0,185	237	0,193	326	0,486
61	0,653	153	7,961	239	0,054	328	0,057
62	0,565	155	0,208	243	0,004	329	0,318
64	19,573	157	0,186	245	0,010	330	0,726
65	1,913	159	0,515	246	0,007	331	>3,0
66	0,718	161	0,813	248	0,007	332	>3,0
68	1,000	163	1,749	249	0,026	333	>3,0
70	1,356	165	0,154	251	0,009	334	0,011
74	0,157	167	0,049	253	0,014	335	0,009
77	0,026	169	0,205	255	0,012	339	0,460
79	0,180	171	0,210	257	0,007	340	0,568
						342	0,002

Ejemplo Experimental 2. Evaluación de Actividad de Compuestos de Ensayo en la Inhibición de la Producción de PGE₂

Para evaluar la actividad inhibidora de la producción de PGE₂, se utilizó el sistema de producción de PGE₂ inducido por lipopolisacárido (LPS) utilizando células de exudado peritoneal de ratón con referencia al método de Kim et al. (véase Kim, YK et al., Biol Pharm Bull 25: 472, 2002). Es decir, 2 ml de solución de tioglicolato (elaborado por Sigma, medio de Tioglicolato de Brewer) por ratón fueron administrados vía intraperitoneal a ratones C3H/HeN hembras de 8 semanas de edad (Charles River Japan). Después de 4 días, se utilizó 5 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) para lavar la cavidad abdominal y se recuperaron las células infiltrantes. Las células recuperadas fueron suspendidas en una concentración predeterminada en un medio RPMI1640 (Nacalai Tesque) que contiene suero bovino fetal al 10% (BioWhittaker) y 10 mg/ml de gentamicina (Invitrogen).

Se inoculó 100 µl de suspensión de fibras infiltrantes que contenía 2×10^5 células por pozo en un aplaca de cultivo de 96 pozos, después se agregaron 50 µl de solución de compuesto de ensayo o disolvente. En condiciones de 5% CO₂ y 37°C, se pre-cultivó durante 15 minutos, después se agregó 50 µl de solución LPS (elaborada por Sigma: L-4524) (concentración final de LPS de 10 µg/ml), y la mezcla se cultivó durante 6 horas adicionales. Después del final del cultivo, el sobrenadante de cultivo fue recuperado y se midió la concentración de PGE₂ utilizando un kit EIA (fabricado por Amersham). Con base en el valor de medición, se calculó la concentración de compuesto de ensayo que suprime el 50% de la producción de PGE₂ al momento de la no adición de un compuesto (valor IC₅₀) - Los valores IC₅₀ de compuestos típicos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo Número (compuesto de ensayo)	Valor de IC ₅₀ (µM)	Ejemplo Número (compuesto de ensayo)	Valor de IC ₅₀ (µM)
17	1,32	147	1,24
48	2,49	157	2,25
114	2,22	187	0,28
115	0,30	190	0,85
124	0,13	193	0,18
126	0,54	217	1,70
128	6,43	229	0,80
138	0,58	231	0,50

Ejemplo Experimental 3. Evaluación de Actividad de los Compuestos de Ensayo en la Inhibición de la Producción de PGD₂

Para evaluar la actividad de inhibición de producción de PGD₂, se utilizó el sistema de producción de PGD₂ inducido por antígeno empleando la línea de células de tipo mastocito de rata RBL-2H3 sensibilizada por una IgE específica para dinitrofenol (DNP) con referencia al método de Yamashita et al (véase Yamashita, M. et al., Br J Pharmacol 12 9: 367, 2000). Es decir, células de línea de células RBL-2H3 de tipo mastocito de rata fueron suspendidas en un medio de Eagle modificado por Dulbecco (Nacalai Tesque) que contiene 10% de suero fetal bovino (BioWhittaker) y 10 µg/ml de gentamicina (Invitrogen). Se inoculó 200 µl de suspensión de células infiltrantes que contienen 1×10^5 células por pozo a una placa de cultivo de 96 pozos y se cultivó durante la noche en condiciones de 5% de CO₂ y 37°C. Se separó el sobrenadante de cultivo, después la suspensión se cultivó durante 2 horas en presencia de anticuerpo anti-DNP-IgE (1 µg/ml) durante 2 horas para sensibilizarla. Después de la sensibilización, se separó el sobrenadante y se agregó la solución de compuesto de ensayo o disolvente. El producto resultante fue pre-cultivado durante 30 minutos, después se agregaron 10 µg/ml de antígeno (conjugado de DNP-albúmina sérica humana) para fomentar la producción de PGD₂. 30 minutos después del estímulo con antígeno, se recuperó el sobrenadante de cultivo y se midió la cantidad de PGD₂ empleando un kit Elfi (elaborado por Cayman). Con base en el valor de medición, se calculó la concentración de compuesto de ensayo que suprime en 50% la cantidad de producción de PGD₂ (valor IC₅₀). Los valores IC₅₀ de compuestos típicos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo Número (compuesto de ensayo)	Valor de IC ₅₀ (µM)	Ejemplo Número (compuesto de ensayo)	Valor de IC ₅₀ (µM)
126	1,21	217	1,12
187	0,43	229	0,89
190	1,11	231	0,76
193	0,82		

Ejemplo Experimental 4. Evaluación de Actividad de Compuestos de Ensayo en la Inhibición de LTB₄ y Cys-LTs

5 Para la evaluación de la actividad inhibidora de la producción de LTB₄ y Cys-LTs, se utilizó el sistema de producción de LTB₄ y Cys-LTs inducido por ionófero de calcio utilizando la línea de células de tipo mastocito de rata RBL-2H3 con referencia al método de Ishiwara et al (véase Ishiwara M. et al., J. Pharmacol Exp Ther 307: 583, 2003). Es decir, células de línea celular RBL-2H3 de tipo mastocito de rata fueron suspendidas en un medio de Eagle modificado por Dulbecco (Nacalai Tesque) que contiene 10% de suero fetal bovino (BioWhittaker) y 10 µg/ml de gentamicina (Invitrogen). Se inoculó 200 µl de suspensión de células infiltrantes que contienen 1x10⁵ células por pozo a una placa de cultivo de 96 pozos y se cultivo durante la noche en condiciones de 5% de CO₂ y 37°C. Se separó el sobrenadante de cultivo, después se agregaron 50 µl de solución de compuesto de ensayo o disolvente. Después 30 minutos de pre-cultivo, se agregó ionófero de calcio (A23187) a una concentración final de 5 µl para inducir la producción de leucotrienos.

15 1 hora después del estímulo con ionófero de calcio, se recuperó el sobrenadante de cultivo y se las cantidades de LTB₄ y Cys-LTs en el sobrenadante fueron medidas utilizando un kit EIA (elaborado por Amersham). Con base en los valores de medición, se calcularon las concentraciones de compuesto de ensayo que suprime en 50% de la producción de mediador al momento de la no-adición de un compuesto (valor IC₅₀). Los valores IC₅₀ de las producciones de LTB₄ y Cys-LTs de compuestos típicos se muestran en la Tabla 4 y Tabla 5.

Tabla 4

Ejemplo Número (compuesto de ensayo)	Valor de IC ₅₀ (µM)	Ejemplo Número (compuesto de ensayo)	Valor de IC ₅₀ (µM)
126	0,77	217	0,50
187	0,26	229	0,02
190	0,38	231	0,18
193	0,63		

20

Tabla 5

Ejemplo Número (compuesto de ensayo)	Valor de IC ₅₀ (µM)	Ejemplo Número (compuesto de ensayo)	Valor de IC ₅₀ (µM)
126	4,17	217	1,26
187	0,89	229	0,40
190	1,06	231	0,30
193	1,38		

Ejemplo Experimental 5. Evaluación de la Actividad de los Compuestos de Ensayo en la Inhibición de la Producción de TXB₂

5 Para evaluar la actividad de inhibición de producción de TXB₂, se utilizó el sistema de producción de TXB₂ inducido por ionófero de calcio empleando sangre entera con referencia al método de Alanko (véase Alanko J., Prostaglandins 45: 193, 1993). Es decir, sangre heparínica tomada de conejillos de indias Hartley fue diluida 2 veces por un medio RPMI1640 (nakalai Tesque) que contenía 10 e gentamicina (Invitrogen). La sangre entera después de dilución fue inoculada en una placa de cultivo de 96 pozos en cantidades de 200 µl por pozo, y después se agregó la solución de compuesto de ensayo o disolvente. Después de 30 minutos de pre-cultivo, se agregó ionófero de calcio (A23187) a una concentración final de 5 µM con el objeto de inducir la producción de TXB₂. 15 minutos después del estímulo, se recuperó el sobrenadante por separación centrífuga y la cantidad de TXB₂ en un sobrenadante fue medida utilizando un kit EIA (Amersham).

10 Con base en los valores de medición, se calculó la concentración del compuesto de ensayo que suprime el 50% de la producción de TXB₂ al momento de la no adición de un compuesto (valor IC₅₀). Los valores IC₅₀ de compuestos típicos se muestran en la Tabla 6.

15 Tabla 6

Ejemplo Número (compuesto de ensayo)	Valor de IC ₅₀ (µM)	Ejemplo Número (compuesto de ensayo)	Valor de IC ₅₀ (µM)
126	1,53	217	2,02
187	5,14	229	0,58
190	1,37	231	0,54
193	1,31		

Ejemplo Experimental 6. Efectos de Compuestos de Ensayo en el Modelo de Dermatitis de ratón Inducida por TPA

20 Se aplicó éster de forbol (TPA) a la oreja para provocar una inflamación aguda que tiene un edema en la oreja como síntoma principal. En el presente modelo de ensayo, se sabe que metabolitos de ácido araquidónico que constituyen varios mediadores lipídicos, están involucrados en la inflamación. A través de este experimento, es posible evaluar la acción anti-inflamatoria en vivo de fármacos anti-inflamatorios que actúan en la cascada del ácido araquidónico.

25 El Experimento fue efectuado con referencia al método de Chang et al (véase Chang J. Eur. J Pharmacol 142: 197, 1987). Es decir, se pintó la oreja de ratones hembras C57BL/6 (Charles River Japan) con 20 µl de TPA en solución de acetona (concentración 50 µg/ml) para inducir dermatitis en la oreja. Los espesores de oreja antes de aplicación de TPA y 6 horas después de aplicación de TPA fueron medidos utilizando un calibrador de carátula y se calculó el incremento por espesor de la oreja causado por la inflamación. El compuesto de ensayo o la solución de hidroxipropil celulosa al 0,5% como vehículo se administró oralmente a los ratones 30 minutos antes de la aplicación de TPA. Obsérvese que el número de ratones que se utilizaron en el ensayo fue de seis por grupo. Con base en el valor de medición, se evaluó la acción de cada compuesto de ensayo en la supresión del incremento del espesor de la oreja debido a la aplicación de TPA. La tasa de supresión del incremento de espesor de oreja de compuestos típicos se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7

Ejemplo Número (compuesto de ensayo)	Dosificación (mg/kg)	Tasa de supresión de incremento de espesor de oreja (%)
126	50	27,6
187	50	25,4
190	50	27,6
193	50	19,4
217	50	22,8
229	50	23,9
231	50	30,4

Ejemplo Experimental 7. Efectos de Compuestos de Ensayo en Modelo de Asma Bronquial Inducido por Antígeno de Conejillo de la India

- 5 Conejillos de indias machos Hartley (Kyudo Co., Ltd.) fueron sensibilizados mediante la inhalación de solución salina fisiológica que contiene OVA al 1% aerosolizada durante 8 días consecutivos. Una semana después de la sensibilización final, se provocó una reacción antígeno-anticuerpo mediante la inhalación de la solución salina fisiológica que contiene OVA al 2% aerosolizada. 24 horas y 1 hora antes de la provocación con antígeno, se inyectó metirapona (10 mg/kg, 1,0 ml/kg) a la vena periférica de miembros traseros. 30 minutos antes de la provocación con antígeno, se administró de manera intraperitoneal maleato de pirilamina (10 mg/kg, 1,0 ml/kg). El compuesto de ensayo (5 mg/kg y 20 mg/kg, 5,0 ml/kg) se administró una vez al día desde el día posterior a la sensibilización final hasta el día anterior a la provocación. El día de la provocación se administró oralmente 1 hora antes de la provocación y 8 horas después de la provocación. Obsérvese que el número de ratones utilizados en el ensayo fue de ocho por grupo.
- 10
- 15 Se midió la resistencia de las vías respiratorias (sRaw) utilizando un sistema de análisis de función respiratoria total (Pulmos-1, elaborado por M.I.P.S.) antes de la provocación con antígeno, 1 minuto después de haberse efectuado el reto con antígeno y 2, 4, 5, 6, 1, 8 y 22 a 24 después de la provocación con antígeno. La respuesta asmática inmediata CIAR) fue evaluada mediante el cálculo de las tasas de cambio en base a los valores de medición antes de la provocación 1 minutos después de reto y encontrando el valor obtenido restando la tasa de cambio de cada grupo que recibió compuesto de la tasa de cambio del grupo que recibió vehículo con la tasa de inhibición de control como porcentaje (%) en relación con el valor del grupo que recibió vehículo. La respuesta asmática tardía (LAR) fue evaluada calculando la AUC a partir de la tasa de cambio de 4 a 8 horas después de la inducción en base a los valores de medición y encontrando el valor obtenido restando la AUC de cada grupo que recibió compuesto de la AUC del grupo que recibió vehículo con la tasa de disminución de control como porcentaje (%) en relación con el valor del grupo que recibió vehículo, las tasas de supresión de compuestos típicos en relación con los incrementos de la resistencias en las vías respiratorias en respuesta asmática inmediata (IAR) y respuesta asmática tardía (LAR) se muestran en la Tabla 8.
- 20
- 25

Tabla 8. Resistencia de Vías Respiratorias

Ejemplo Número (compuesto de ensayo)	Dosificación (mg/kg)	Tasa de supresión IAR (%)	Tasa de supresión LAR (%)
190	5	2	46
190	20	2	42
229	5	15	22
229	20	33	37
231	5	21	45
231	20	59	78

5 Se midió la hiper-reactividad 22 a 24 horas después de la inyección. Una solución salina fisiológica y acetil colina en cantidades 0,0625, 0,125, 0,25 0,5, 1, y 2 mg/ml en soluciones salinas fisiológicas fueron atomizadas sucesivamente e inhalados por conejillos de indias 1 minuto a la vez en cada caso, después se midió sRaw a través de un sistema de análisis de función respiratoria total (Pulmos-1, elaborado por M.I.P.S.). Los resultados de la evaluación de concentraciones típicas se muestran en la Tabla 9 para concentraciones diferentes de acetil colina (PC₁₀₀Ach, mg/ml) que induce una resistencia al 100% de las vías respiratorias.

Tabla 9. Hiper-reactividad de Vías Respiratorias

Ejemplo Número (compuesto de ensayo)	Dosificación (mg/kg)	PC ₁₀₀ ACh (mg/mL)
Solución	-	1,80
Salina		
Vehículo	-	0,39
190	5	0,57
190	20	0,50
229	5	0,47
229	20	0,74
231	5	1,02
231	20	1,09

10 El número de células en fluido de lavado alveolar bronquial fue contado después de la medición de la hiper-reactividad de las vías respiratorias. Cada conejillo de la India fue exanguinado bajo anestesia, se le abrió el pecho, se insertó una cánula en la tráquea, después se inyectó una solución salina fisiológica y se succionó de los pulmones para recuperar el fluido de lavado alveolar bronquial (BALF). El BALF se separó centrifugadamente, el precipitado obtenido (pellas) fue suspendido en solución salina fisiológica y se calculó el número total de células por 1 µl a través de un sistema de conteo automático de glóbulos sanguíneos (Sysmex F-820). El número total de células fue calculado, después se separó otra vez por centrifugación la muestra y las pellas obtenidas fueron hemolizadas, diluidas, centrifugadas y secadas, después teñidas por tinción May-Greenwald's-Gisma. Utilizando un microscopio, se encontraron las proporciones de macrófagos, granulocitos eosinófilos, neutrofilos, y linfocitos en relación con el número total de glóbulos rojos (número total de células) y las proporciones serán utilizadas para calcular el número de células por µl. Se encontró la tasa de inhibición como un porcentaje (%) del valor del número de células del grupo que recibió vehículo de control menos el número de células de el grupo que recibió compuesto en relación con el valor del número de células del grupo que recibió vehículo menos el número de células del grupo de inhalación de solución salina de control negativo. Las tasas de inhibición de compuestos típicos contra las células infiltrantes se muestran en la Tabla 10.

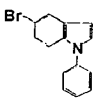
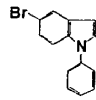
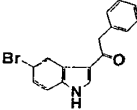
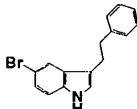
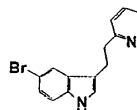
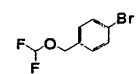
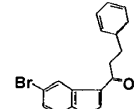
Tabla 10. Tasa de Inhibición de Células Infiltrantes en BALF

Ejemplo Número (compuesto de ensayo)	Dosificación (mg/kg)	Número total de células (%)	Macrófagos (%)
190	5	33	66
190	20	62	76
229	5	30	58
229	20	35	46
231	5	58	80
231	20	72	85

190	41	0	30
190	76	37	42
229	51	0	11
229	46	16	12
231	58	38	45
231	69	64	55

Las estructuras y datos físicos de los compuestos de acuerdo con los Ejemplos de referencia y Ejemplos de la presente invención se muestran a continuación.

Tabla 11

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
1		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,63 (d, J=3,6 Hz, 1 H) 7,26 - 7,43 (m, 4 H) 7,46 - 7,56 (m, 4 H) 7,82 (d, J=2,0 Hz, 1 H)	272,0
2		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 6,35 (s, 1 H) 6,95 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 7,45 - 7,60 (m, 2 H) 7,54 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=2,0 Hz, 1 H)	286,0
3		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,15 (s, 2 H) 7,22 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 7,26 - 7,36 (m, 4 H) 7,45 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H)	314,0
4		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,96 - 3,05 (m, 2 H) 3,01 (d, J=3,1 Hz, 2 H) 6,91 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 7,19 - 7,30 (m, 7 H) 7,70 (s, 1 H) 7,93 (br. s., 1 H)	301,1
5		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,11 - 3,19 (m, 2 H) 3,16 (s, 2 H) 6,92 (d, J=2,4 Hz, 1 H) 7,08 - 7,27 (m, 4 H) 7,55 (td, J=7,7, 2,0 Hz, 1 H) 7,69 (m, 1 H) 8,17 (br. s., 1 H) 8,57 (dd, J=4,9, 2,0 Hz, 1 H)	302 (FABMS)
6		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,85 (s, 2 H) 6,30 (t, J=7,2 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,51 (d, J=8,5 Hz, 2 H)	-
7		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,05 - 3,24 (m, 4 H) 7,18 - 7,34 (m, 6 H) 7,39 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=3,3 Hz, 1 H) 8,53 (br. s., 1 H) 8,60 (s, 1 H)	329,9

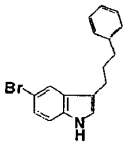
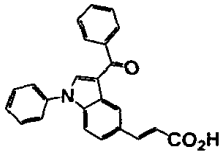
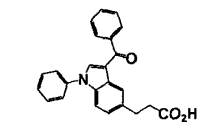
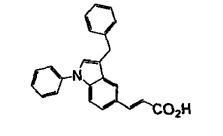
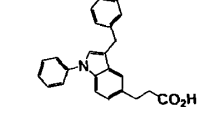
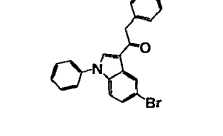
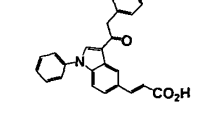
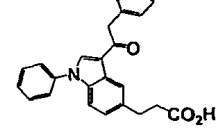
Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
8		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,03 (qd, J=7,6, 7,5 Hz, 2 H) 2,73 (ddd, J=15,3, 7,6, 7,5 Hz, 4 H) 6,99 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 7,17 - 7,32 (m, 7 H) 7,69 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 7,96 (br. s., 1 H)	314,0

Tabla 12

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
3		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,50 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,50 - 7,66 (m, 7 H) 7,75 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 7,72 (d J=7,1 Hz, 2 H) 7,92 (d J=7,1 Hz, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H)	368,1
4		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,79 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,15 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 7,22 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,41 - 7,59 (m, 9 H) 7,74 (s, 1 H) 7,87 (d J=7,1 Hz, 2 H) 8,38 (s, 1 H)	370,1
7		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,12 (s, 2 H) 6,43 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,17 (d J=7,6 Hz, 1 H) 7,27 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 7,39 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,37 (br. s., 1 H) 7,50 - 7,60 (m, 7 H) 7,65 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H)	354,1
8		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,72 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,07 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 4,15 (s, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,08 (d J=8,1 Hz, 1 H) 7,19 - 7,36(m,6H)7,39-7,52(m,6H)	356,1
9		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,18 (s, 2 H) 7,24 - 7,62 (m, 12 H) 7,95 (s, 1 H) 8,68 (d, J=2,0 Hz, 1 H)	390,0
11		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 4,28 (s, 2 H) 6,50 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,24 (d J=7,1 Hz, 1 H) 7,29 - 7,40 (m, 4 H) 7,50 - 7,67 (m, 7 H) 7,79 (d, J=16,3 Hz, 1 H) 8,52 - 8,57 (m, 2 H)	382,1
12		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,64 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 3,04 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 4,24 (s, 2 H) 7,21 (dd J=13,0, 7,9 Hz, 2H) 7,28 - 7,40 (m, 4 H) 7,41 (s, 1 H) 7,52 (d J=7,1 Hz, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 3 H) 7,60 (d J=2,0 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H)	384,1

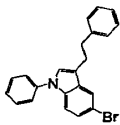
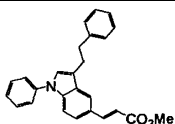
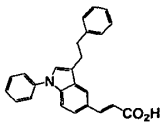
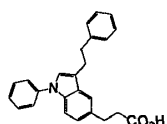
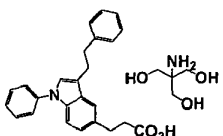
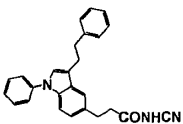
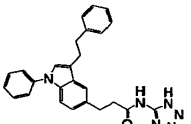
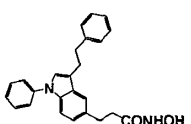
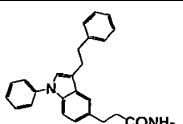
Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
13		¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,06 (d J=10,7 Hz, 1 H) 3,06 (d, J=3,1 Hz, 1 H) 3,10 (s, 2 H) 7,06 (s, 1 H) 7,21 - 7,44 (m, 10 H) 7,50 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 7,74 (s, 1 H)	378,0
14		¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,05 (br. s., 2 H) 3,10 (dd J=19,8, 7,6 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 6,44 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,21 - 7,41 (m, 6H) 7,41 - 7,55 (m, 6H) 7,76 (s, 1 H) 7,87 (d, J=15,8 Hz, 1 H)	382,1

Tabla 13

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
15		¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,99 - 3,15 (m, 4 H) 6,40 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,12 - 7,28 (m, 6 H) 7,36 (t, J=7,4 Hz, 1 H) 7,41 - 7,55 (m, 6 H) 7,70 (s, 1 H) 7,79 (d J=15,8 Hz, 1 H)	368,1
16		¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,64 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,03 (dd, J=14,8, 11,7 Hz, 2 H) 3,03 (d, J=11,2 Hz, 2 H) 3,08 (br. s., 2 H) 7,06 (d, J=8,7 Hz, 1H) 7,11 (s, 1 H) 7,14 - 7,33 (m, 6 H) 7,38 - 7,54 (m, 5 H) 7,47 (dd J=18,6, 6,9 Hz, 1 H)	370,1
17		¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,56 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,53 (s, 1 H) 2,98 - 3,11 (m, 5 H) 3,03 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 3,65 (s, 6 H) 7,08 (t, J=3,3 Hz, 2 H) 7,13 - 7,32 (m, 6 H) 7,39 - 7,52 (m, 6 H)	370,1
18		¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,86 (br. s., 2 H) 3,03 (dd, J=18,6, 6,9 Hz, 1 H) 3,08 (br. s., 5 H) 6,96 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,14 - 7,30 (m, 6 H) 7,30 - 7,48 (m, 6 H)	394,2
19		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,67 (d, J=2,0 Hz, 2 H) 3,02 (br. s., 4 H) 7,00 - 7,57 (m, 14 H) 9,20 (br. s., 1 H) 10,43 (br. s., 1 H)	437,3
21		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,31 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 3,02 (s, 4 H) 7,04 (d J=8,7 Hz, 1 H) 7,20 (t, J=6,6 Hz, 1 H) 7,27 - 7,37 (m, 5 H) 7,40 - 7,58 (m, 7 H) 8,69 (br. s., 1 H) 10,36 (br. s., 1 H)	385,1
22		¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,60 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 3,02 - 3,13 (m, 6 H) 5,30 (br. s., 2 H) 6,98-7,14(m,2H)7,19-7,34(m,6H)7,42-7,51 (m, 6 H)	369,2

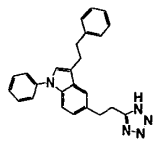
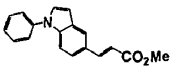
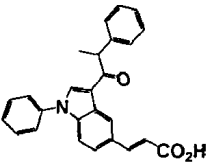
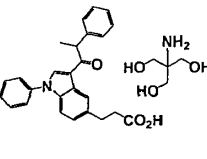
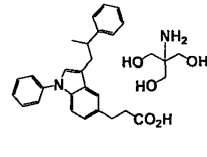
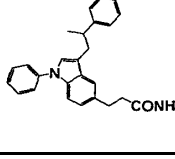
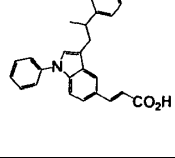
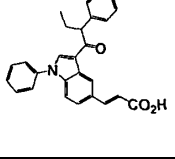
Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
24		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,00 - 3,12 (m, 4 H) 3,20 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,38 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 6,98 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,16 - 7,36 (m, 7 H) 7,41 - 7,55 (m, 5 H)	394,2
25		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,82 (s, 3 H) 6,44 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 6,72 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 7,36 - 7,57 (m, 6 H) 7,84 (d J=2,0 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H)	278,1

Tabla 14

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
26		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1,55 (d, J=7,1 Hz, 3 H) 4,73 (t, J=6,9 Hz, 1 H) 6,49 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,12 - 7,23 (m, 1 H) 7,29 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 7,40 - 7,63 (m, 10 H) 7,80 (d, J=16,3 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H)	396,1
27		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1,53 (d J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 3,03 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 3,06 (s, 1 H) 3,60 (s, 6 H) 4,70 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J=7,1, 4,6 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,28 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,45 - 7,53 (m, 5 H) 7,59 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 8,21 - 8,31 (m, 2 H)	398,1
28		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1,32 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,51 (s, 1 H) 2,54 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 3,00 (t, J=6,9 Hz, 4 H) 3,14 (d J=6,6 Hz, 1 H) 3,64 (s, 6 H) 6,89 (s, 1 H) 7,05 (d, J=9,7 Hz, 2 H) 7,13 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 7,18 - 7,50 (m, 10 H)	384,1
29		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,34 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,59 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 2,97 (m, 1 H) 3,03 - 3,18 (m, 4 H) 5,29 (br. s., 2 H) 6,93 (s, 1 H) 7,06 (d, J=9,7 Hz, 1 H) 7,18 - 7,34 (m, 6 H) 7,39 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 4 H) 7,46 (d, J=5,1 Hz, 1 H)	383,3
33		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,38 (d, J=7,1 Hz, 3 H) 3,00 - 3,20 (m, 1 H) 3,10 (d, J=6,6 Hz, 2 H) 6,43 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,20 - 7,37 (m, 5 H) 7,44 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 5 H) 7,50 (dd, J=7,9, 5,9 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,92 (d, J=16,3 Hz, 1 H)	382,1
35		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,96 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,93 (ddd, J=13,9, 7,1, 6,7 Hz, 1 H) 2,32 (ddd, J=14,0, 7,4, 7,1 Hz, 1 H) 4,22 (t, J=7,4 Hz, 1 H) 6,53 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,19 - 7,52 (m, 10 H) 7,60 (s, 1 H) 7,57 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,87 - 7,99 (m, 2 H) 8,78 (s, 1 H)	410,1

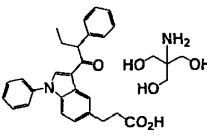
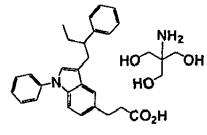
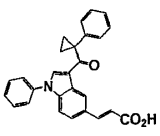
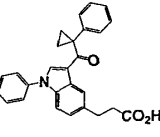
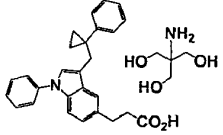
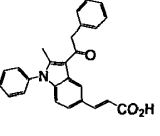
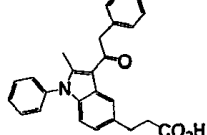
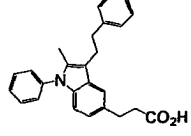
Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
36		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 0,96 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,87 (m, 1 H) 2,25 (m, 1 H) 2,55 (t, J=8,7 Hz, 2 H) 3,05 (t, 2 H) 3,50 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 3,63 (s, 6 H) 4,48 (t, J=7,4 Hz, 1 H) 7,16 - 7,64 (m, 11 H) 8,27 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H)	412,1
37		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 0,82 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,73 (dd, J=9,7, 7,1 Hz, 1 H) 1,86 (dd, J=7,4, 4,8 Hz, 1 H) 2,53 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 2,86 (br. s., 1 H) 2,99 (m, J=10,2 Hz, 3 H) 3,14 (d, J=6,1 Hz, 1 H) 3,59 (s, 6 H) 6,85 (s, 1 H) 7,05 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,12 - 7,31 (m, 6 H) 7,38 (m, 4 H) 7,47 (t, J=7,9 Hz, 2 H)	398,1

Tabla 15

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
39		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1,34 (d, J=10,7 Hz, 1 H) 1,34 (d, J=3,1 Hz, 1 H) 1,77 (d, J=10,7 Hz, 1 H) 1,77 (d, J=3,1 Hz, 1 H) 6,48 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 7,21 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 7,30 - 7,53 (m, 9 H) 7,72 - 7,82 (m, 2 H) 8,61 (s, 1 H)	408,1
40		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 (d, J=10,7 Hz, 1 H) 1,29 (d, J=3,1 Hz, 1 H) 1,81 (d, J=10,7 Hz, 1 H) 1,81 (d, J=3,1 Hz, 1 H) 2,74 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,09 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 6,72 (s, 1 H) 7,11 - 7,15 (m, 3 H) 7,26 - 7,48 (m, 8 H) 8,39 (s, 1 H)	410,1
41		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 0,77 - 0,89 (m, 2 H) 0,89 - 0,96 (m, 2 H) 2,50 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,47 (s, 1 H) 2,97 (s, 1 H) 2,94 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 3,12 (s, 2 H) 3,62 (s, 6 H) 6,92 (s, 1 H) 7,03 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,10 - 7,32 (m, 7 H) 7,39 (d, J=6,6 Hz, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 7,48 (t, J=7,9 Hz, 2 H)	396,1
44		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,58 (s, 3 H) 4,44 (s, 2 H) 6,45 (d, 1 H) 7,01 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,23 - 7,36 (m, 5 H) 7,44 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 7,64 (m, 3 H) 7,79 (d, J=16,3 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H)	396,0
45		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,57 (s, 3 H) 2,71 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,08 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 4,38 (s, 2H) 6,92 - 6,98 (m, 1 H) 6,99 - 7,08 (m, 1 H) 7,23 - 7,39 (m, 7 H) 7,47 - 7,62 (m, 2 H) 7,56 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H)	398,1
48		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,96 (s, 3 H) 2,74 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 2,95 (d, J=7,6 Hz, 6 H) 3,06 (ddd, J=16,0, 7,9, 7,6 Hz, 4 H) 6,92 - 6,98 (m, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 1 H) 7,16 - 7,30 (m, 8 H) 7,41 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,50 (t, J=7,6 Hz, 2 H)	384,1

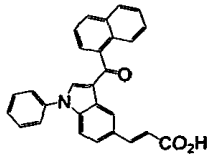
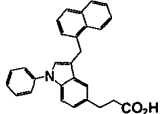
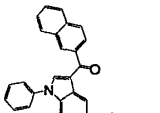
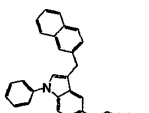
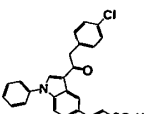
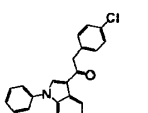
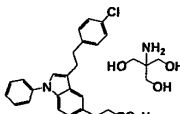
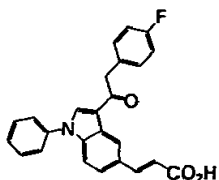
Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
50		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,53 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 7,54 - 7,67 (m, 8 H) 7,78 (d, J=4,1 Hz, 1 H) 7,75 (br. s., 1 H) 7,87 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,13 (t, J=7,4 Hz, 2 H) 8,62 (s, 1 H)	418,1
51		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,75 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 3,09 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 7,11 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,35 - 7,53 (m, 11 H) 7,76 (d, J=3,6 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,13 3 (d, J=9,7 Hz, 1 H)	406,1
53		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,5 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,53 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 7,59 - 7,71 (m, 5 H) 7,76 (d, J=7,6 Hz, 3 H) 7,95 - 8,10 (m, 3 H) 7,98 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,59 (s, 2 H)	418,1

Tabla 16

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
54		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,70 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,05 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 4,30 (s, 2 H) 7,04 (s, 1 H) 7,08 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 1 H) 7,39-7,53(m,9H)7,73-7,84(m,3H)7,79(d, J=2,5 Hz, 1 H)	406,1
56		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,18 (s, 2 H) 6,51 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,24 - 7,34 (m, 2 H) 7,30 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,43 - 7,56 (m, 6 H) 7,60 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 7,62 (br. s., 1 H) 7,92 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H)	416
57		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 3,10 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 4,16 (s, 2 H) 7,17 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,24 - 7,33 (m, 4 H) 7,38 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=7,6 Hz, 2 H) 7,46 (br. s., 1 H) 7,56 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,59 (br. s., 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H)	418
58		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,56 (s, 1 H) 2,53 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,95 - 3,13 (m, 5H) 3,02 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 3,62 (s, 6 H) 7,03 - 7,12 (m, 2 H) 7,15 - 7,27 (m, 4 H) 7,30 (t, J=7,4 Hz, 1 H) 7,37 - 7,56 (m, 6 H)	404,1
60		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,18 (s, 2 H) 6,51 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,03 (t, J=8,7 Hz, 2 H) 7,31 (dd, J=8,7, 5,6 Hz, 3 H) 7,51 (t, J=7,4 Hz, 2 H) 7,43 - 7,56 (m, 4 H) 7,59 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 7,62 (br. s., 1 H) 7,92 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H)	400,1

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
61		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 3,09 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 4,16 (s, 2 H) 7,01 (t, J=8,7 Hz, 2 H) 7,16 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 3 H) 7,42 - 7,60 (m, 5 H) 7,95 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H)	402,1
62		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,54 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 2,96 - 3,09 (m, 6 H) 3,60 (s, 6 H) 6,96 (t, J=8,9 Hz, 2 H) 7,05 - 7,12 (m, 2 H) 7,21 (dd, J=8,65, 5,59 Hz, 2 H) 7,30 (t, J=7,4 Hz, 1 H) 7,40 - 7,52 (m, 6 H)	388,1
64		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,79 (s, 3 H) 4,14 (s, 2 H) 6,51 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,28 (s, 2 H) 7,42 - 7,54 (m, 5 H) 7,61 (br. s., 1 H) 7,58 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=16,3 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H)	412,1
65		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,10 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 4,13 (s, 2 H) 6,87 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,16 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,27 (br. s., 4 H) 7,38 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,46 (br. s., 2 H) 7,56 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,58 (br. s., 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H)	414,1

Tabla 17

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
66		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,54 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 3,01 (dd, J=19,3, 3,1 Hz, 1 H) 2,89 - 3,08 (m, 5 H) 3,61 (s, 6 H) 3,76 (s, 3 H) 6,82 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,13 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,04 - 7,15 (m, 3 H) 7,30 (m, 1 H) 7,39 - 7,53 (m, 6 H)	400,1
68		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,54 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 2,97 - 3,10 (m, 6 H) 3,61 (s, 6 H) 3,71 (s, 3 H) 6,70 - 6,77 (m, 2 H) 6,82 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 7,16 (t, J=8,1 Hz, 1 H) 7,30 (t, J=7,4 Hz, 1 H) 7,39 - 7,56 (m, 6 H)	400,2
70		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,54 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 2,93 - 3,08 (m, 6 H) 3,61 (s, 6 H) 3,69 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 6,71 (s, 1 H) 6,75 - 6,81 (m, 1 H) 6,83 - 6,89 (m, 1 H) 7,04 - 7,12 (m, 2 H) 7,30 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 7,38 - 7,54 (m, 6 H)	430,1

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
71		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,99 - 3,11 (m, 2 H) 3,05 (dd, J=18,6, 7,4 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 6,41 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 7,18-7,35 (m, 6 H) 7,38 - 7,48 (m, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,84 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 8,02 (br. s, 1 H)	306,1
72		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,56 - 2,75 (m, 1 H) 2,69 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 2,98 - 3,09 (m, 6 H) 3,68 (s, 3 H) 6,91 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 7,04 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 6 H) 7,39 (s, 1 H) 7,84 (br. s., 1 H)	308,1
74		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,02 - 3,16 (m, 4 H) 3,88 (s, 3 H) 6,43 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,03 (d, J=4,6 Hz, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 7,20 - 7,36 (m, 7 H) 7,43 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,94 (d, J=15,8 Hz, 1 H)	398,1
77		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,54 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 2,98 - 3,13 (m, 6 H) 3,62 (s, 6 H) 3,85 (s, 3 H) 7,05 (d, J=9,2 Hz, 3 H) 6,99 (s, 1 H) 7,13 - 7,36 (m, 8 H) 7,42 (s, 1 H)	400,1
79		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,60 - 2,68 (m, 2 H) 2,95 - 3,12 (m, 6 H) 7,08 - 7,30 (m, 7 H) 7,40 (s, 1 H) 7,50 - 7,62 (m, 3 H) 8,10 - 8,20 (m, 2 H)	414,1
81		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,63 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 2,96 - 3,13 (m, 6 H) 7,10 - 7,27 (m, 7 H) 7,42 (s, 1 H) 7,56 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,84 (d, J=8,7 Hz, 2 H)	395,1

Tabla 18

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
83		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,58 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,4 Hz, 2 H) 3,03 (s, 4 H) 7,18 (dd, J=17,8, 7,6 Hz, 2 H) 7,25 - 7,35 (m, 4 H) 7,52 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,66 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=9,2 Hz, 2 H) 8,38 (d, J=9,2 Hz, 2 H)	415,1
85		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,62 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 2,94 - 3,08 (m, 12 H) 6,88 (d, J=9,2 Hz, 2 H) 6,98 (s, 1 H) 7,00 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,13 - 7,29 (m, 8 H) 7,37 (s, 1 H)	413,3

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
86		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,54 (d, J=5,9 Hz, 1 H) 2,52 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,94 - 3,07 (m, 12 H) 3,60 (s, 6 H) 6,89 (d, J=9,2 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=4,4 Hz, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,03 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,13 - 7,28 (m, 8 H) 7,41 (s, 1 H)	413,3
88		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 (t, J=7,0 Hz, 6 H) 2,74 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,08 (d, J=19,0 Hz, 4 H) 3,07 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 3,40 (q, J=7,0 Hz, 4 H) 6,75 (d, J=9,2 Hz, 2 H) 7,04 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,96 - 7,10 (m, 1 H) 7,18 - 7,39 (m, 8 H) 7,43 (s, 1 H)	441,2
91		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,54 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 2,98 - 3,12 (m, 5 H) 3,04 (d, J=6,1 Hz, 1 H) 3,62 (s, 6 H) 7,04 - 7,10 (m, 2 H) 7,13 - 7,28 (m, 4 H) 7,23 (d, J=4,1 Hz, 1 H) 7,40 (t, J=12,7 Hz, 1 H) 7,33 - 7,47 (m, 3 H) 7,68 (d, J=8,7 Hz, 2 H)	427,1
93		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1,32 (s, 9 H) 2,54 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 2,95 - 3,13 (m, 6 H) 3,61 (s, 6 H) 7,04 - 7,10 (m, 2 H) 7,13 - 7,28 (m, 5 H) 7,39 (d, J=8,7 Hz, 3 H) 7,43 (s, 1 H) 7,67 (d, J=8,7 Hz, 2 H)	469,2
95		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 2,54 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 2,98 - 3,13 (m, 6 H) 3,61 (s, 6 H) 7,04 (s, 1 H) 7,06 (d, J=10,2 Hz, 2 H) 7,15 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,17 (br. s., 1 H) 7,20 - 7,38 (m, 7 H) 7,43 (s, 1 H)	384,1
97		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 2,54 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 2,98 - 3,12 (m, 5 H) 3,03 (dd, J=9,9, 6,9 Hz, 1 H) 3,61 (s, 6 H) 7,05 - 7,27 (m, 10 H) 7,40 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,33 - 7,42 (m, 1H) 7,43 (s, 1 H)	384,2
99		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1,96 (s, 3 H) 2,55 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,52 (s, 1 H) 2,99 - 3,08 (m, 4 H) 3,03 (s, 1 H) 3,09 (br. s., 1 H) 3,62 (s, 6 H) 6,77 - 6,83 (m, 2 H) 7,01 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,11 - 7,25 (m, 5 H) 7,20 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 7,27 - 7,38 (m, 3 H) 7,46 (s, 1 H)	384,2

Tabla 19

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
101		H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,32 (d, J=6,6 Hz, 6 H) 2,54 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 2,96 - 3,14 (m, 6 H) 3,61 (s, 6 H) 7,02 (s, 1 H) 7,06 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 7,11 - 7,28 (m, 8 H) 7,36 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H)	398,2

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
103		¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,54 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 2,97 - 3,10 (m, 5 H) 3,03 (dd, J=11,0, 6,9 Hz, 1 H) 3,61 (s, 6 H) 7,03 - 7,10 (m, 2 H) 7,13 - 7,28 (m, 4 H) 7,23 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 3 H) 7,37 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=8,1 Hz, 2 H)	426,2
105		¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 2,54 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 2,98 - 3,09 (m, 6 H) 3,61 (s, 6 H) 7,07 - 7,27 (m, 7 H) 7,39 - 7,51 (m, 6 H)	404,1
107		¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 2,55 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 2,52 (s, 1 H) 2,97 - 3,10 (m, 6 H) 3,63 (s, 6 H) 3,83 (s, 3 H) 6,86 (d, J=9,2 Hz, 1 H) 6,95 - 7,10 (m, 4 H) 7,13 - 7,27 (m, 5 H) 7,32 - 7,48 (m, 3 H)	400,1
109		¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 2,56 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,53 (s, 1 H) 2,97 - 3,09 (m, 6 H) 3,64 (s, 6 H) 3,73 (s, 3 H) 6,91 - 7,08 (m, 4 H) 7,13 - 7,29 (m, 7 H) 7,41 (s, 1 H) 7,36 (t, J=7,1 Hz, 1 H)	400,2
112		¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 1,42 (t, J=6,9 Hz, 3 H) 2,53 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,50 (s, 1 H) 2,92 - 3,10 (m, 6 H) 3,60 (s, 6 H) 4,09 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,98 - 7,07 (m, 3 H) 7,03 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,13 - 7,34 (m, 8 H) 7,42 (s, 1 H)	414,1
113		¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) μ ppm 3,02 - 3,13 (m, 8 H) 7,04 (d, J=10,2 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,19 - 7,35 (m, 5 H) 7,37 - 7,52 (m, 7 H)	422 (FABMS)
114		¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,99 - 3,14 (m, 8 H) 4,09 (q, J=6,8 Hz, 2 H) 7,01 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 6,98 (s, 1 H) 7,19 - 7,39 (m, 9 H)	466 (FABMS)
115		¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 1,37 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 - 2,65 (m, 2 H) 2,95 - 3,10 (m, 6 H) 4,07 (q, J=6,8 Hz, 2 H) 6,98 - 7,06 (m, 4 H) 7,10 - 7,33 (m, 8 H) 7,40 (s, 1 H)	438,3

Tabla 20

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
116		¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,80 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 3,02 - 3,13 (m, 4 H) 3,07 (d, J=6,1 Hz, 2 H) 3,19 (s, 3 H) 3,62 (s, 3 H) 4,08 (q, J=6,8 Hz, 2 H) 6,96 - 7,03 (m, 2 H) 7,08 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,19 - 7,39 (m, 9 H) 7,47 (s, 1 H)	457,2

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
117		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,83 (d, J=15,3 Hz, 1 H) 2,83 (s, 1 H) 3,00 - 3,13 (m, 4 H) 3,07 (d, J=7,6 Hz, 2 H) 4,09 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,93 - 7,08 (m, 2 H) 7,01 (d, J=4,6 Hz, 2 H) 7,19 - 7,41 (m, 9 H) 9,86 (s, 1 H)	398,2
119		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,07 (t, J=7,5 Hz, 3 H) 1,73 - 1,90 (m, J=14,1, 7,1, 7,0, 6,9 Hz, 2 H) 2,74 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 2,75 (br. s., 1 H) 3,03 - 3,12 (m, 4 H) 3,07 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 3,97 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 6,98 - 7,07 (m, 4 H) 7,19 - 7,39 (m, 8 H) 7,44 (s, 1 H)	428,3
121		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,38 (d, J=6,2 Hz, 6 H) 2,73 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,01 - 3,12 (m, 4 H) 3,07 (d, J=6,6 Hz, 2 H) 4,58 (dt, J=12,1, 6,0 Hz, 1 H) 6,95 - 7,08 (m, 4 H) 7,19 - 7,39 (m, 8 H) 7,43 (s, 1 H)	428,3
122		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,70 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 2,67 (s, 1 H) 3,01 - 3,09 (m, 6 H) 3,68 (s, 3 H) 5,12 (s, 2 H) 6,99 - 7,11 (m, 4 H) 7,21 - 7,43 (m, 12 H) 7,48 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 7,46 (s, 1 H)	490,2
123		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,73 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,00 - 3,12 (m, 4 H) 3,07 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 5,11 (s, 2 H) 7,07 (d, J=9,2 Hz, 2 H) 6,99 - 7,14 (m, 2 H) 7,23 - 7,48 (m, 14 H)	476,1
124		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,53 (d, J=6,1 Hz, 1 H) 2,51 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,92 - 3,10 (m, 4 H) 3,01 (dd, J=17,5, 6,5 Hz, 2 H) 3,61 (s, 6 H) 5,14 (s, 2 H) 6,95 - 7,50 (m, 18 H)	476,1
125		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,70 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,01 - 3,12 (m, 6 H) 3,69 (s, 3 H) 5,27 (br. s., 1 H) 6,90 (dd J=9,0, 2,7 Hz, 1 H) 6,90 (br. s., 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,04 (dd J=8,6, 1,7 Hz, 1 H) 7,19 - 7,36 (m, 8 H) 7,42 (s, 1 H)	400,1
126		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,61 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 2,96 - 3,13 (m, 4 H) 3,01 (dd, J=16,7, 7,9 Hz, 2 H) 6,79 - 6,93 (m, 1 H) 6,90 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,02 (dd, J=8,4, 1,5 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,13 - 7,29 (m, 8 H) 7,38 (s, 1 H)	386,1

Tabla 21

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
128		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,58 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,02 (s, 4 H) 7,10 - 7,24 (m, 2 H) 7,28 - 7,35 (m, 4 H) 7,47 - 7,58 (m, 3 H) 7,72 (dd, J=8,4, 4,8 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=9,5 Hz, 1 H) 8,61 (m, 1 H) 8,90 (d, J=2,6 Hz, 1 H)	371,1

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
130		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,73 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,99 - 3,13 (m, 4 H) 3,08 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 6,87 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,07 (d, J=9,7 Hz, 1 H) 7,18 - 7,35 (m, 6 H) 7,44 (s, 1 H) 7,64 (dd, J=8,7, 2,6 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=2,4 Hz, 1 H)	401,1
132		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,59 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 2,98 - 3,07 (m, 2 H) 3,03 (s, 2 H) 7,12 - 7,35 (m, 7 H) 7,47 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,94 (m, 1 H) 8,31 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,52 (m, 1 H)	371,1
134		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,60 (br. s., 1 H) 2,57 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,94 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,99 - 3,13 (m, 2 H) 3,03 (d, J=2,2 Hz, 2 H) 7,21 (dd, J=6,8, 4,6 Hz, 1 H) 7,18 (br. s., 1 H) 7,25 - 7,39 (m, 2 H) 7,32 (d, J=2,6 Hz, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,94 (d, J=9,2 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,54 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 8,65 (dd, J=9,2, 2,9 Hz, 1 H) 9,34 (d, J=2,9 Hz, 1 H)	416,1
135		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,60 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 2,96 - 3,09 (m, 6 H) 4,56 (s, 2 H) 7,07 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1 H) 7,15 (td, J=6,1, 2,4 Hz, 1 H) 7,21 - 7,29 (m, 7 H) 7,37 (s, 1 H) 7,68 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=1,6 Hz, 1 H)	386,1
138		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,59 - 2,70 (m, 2 H) 2,98 - 3,11 (m, 6 H) 3,66 (s, 6 H) 7,05 - 7,47 (m, 10 H) 7,73 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H)	414,2
140		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 2,67 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 2,98 - 3,15 (m, 6 H) 7,15 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,19 - 7,45 (m, 8 H) 7,96 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 8,31 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1 H) 8,47 (d, J=2,4 Hz, 1 H)	428,1
141		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,35 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,99 - 3,12 (m, 4 H) 4,27 (q, J=6,9 Hz, 2 H) 6,41 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 7,18 - 7,36 (m, 6 H) 7,42 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,84 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 8,01 (br. s., 1 H)	320,2
142		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,66 (t, J=8,1 Hz, 2 H) 2,97 - 3,11 (m, 6 H) 4,14 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 6,90 (d, J=2,4 Hz, 1 H) 7,04 (d, J=8,1 Hz, 3 H) 7,17 - 7,32 (m, 6 H) 7,40 (s, 1 H) 7,84 (br. s., 1 H)	322,3

Tabla 22

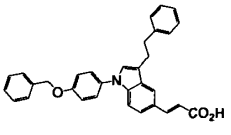
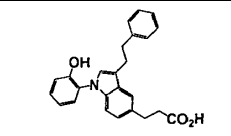
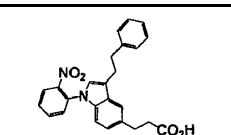
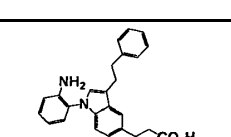
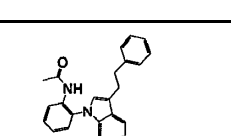
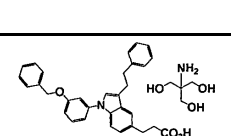
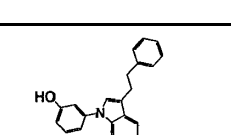
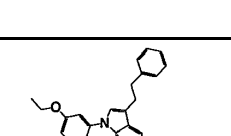
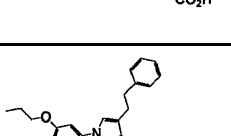
Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
144		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,02 - 3,23 (m, 4 H) 5,14 (s, 2 H) 6,43 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,10 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,22 - 7,49 (m, 12 H) 7,43 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 7,94 (d, J=15,8 Hz, 1 H)	474,2
147		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,03 - 3,14 (m, 4 H) 3,08 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 6,88 (s, 1 H) 6,98 - 7,13 (m, 4 H) 7,19 - 7,35 (m, 7 H) 7,48 (s, 1 H)	386,2
149		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,73 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,00 - 3,13 (m, 6 H) 6,85 (s, 1 H) 7,05 (s, 2 H) 7,18 - 7,35 (m, 5 H) 7,42 (s, 1 H) 7,53 (dd, J=7,5, 3,0 Hz, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 1 H) 7,66 - 7,78 (m, 1 H) 7,98 - 8,07 (m, 1 H)	415,1
151		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,73 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,99 - 3,16 (m, 4 H) 3,07 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 6,79 - 6,91 (m, 3 H) 7,04 (s, 2 H) 7,12 - 7,31 (m, 7 H) 7,46 (s, 1 H)	385,2
153		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,87 (s, 3 H) 2,74 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,01 - 3,19 (m, 6 H) 6,80 - 6,91 (m, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 6,98 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,07 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,17 - 7,35 (m, 6 H) 7,36 - 7,53 (m, 2 H) 8,42 (br. s., 1 H)	427,2
155		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,54 (d, J=7,7 Hz, 2 H) 2,94 - 3,10 (m, 6 H) 3,60 (s, 6 H) 5,16 (s, 2 H) 6,95 (br. s., 1 H) 7,04 (d, J=7,7 Hz, 2 H) 7,00 (br. s., 3 H) 7,15 (br. s., 1 H) 7,19 - 7,49 (m, 11 H)	476,2
157		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,73 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,01 - 3,11 (m, 4 H) 3,06 (d J=5,3 Hz, 2 H) 6,76 (dd, J=7,9, 2,2 Hz, 1 H) 6,93 (t, J=2,2 Hz 1 H) 7,00 - 7,09 (m, 3 H) 7,19 - 7,34 (m, 6 H) 7,42 (s, 1 H) 7,51 (d, J=8,5 Hz. 1 H)	386,2
159		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,44 (t, J=6,9 Hz, 3 H) 2,74 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,02 - 3,12 (m, 4 H) 3,07 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 4,07 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,84 (m, 1 H) 6,96 - 7,12 (m, 4 H) 7,19 - 7,38 (m, 6 H) 7,43 (s, 1 H) 7,52 (d, J=8,5 Hz, 1 H)	414,2
161		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,06 (t, J=7,5 Hz, 3 H) 1,84 (q, J=6,9 Hz, 2 H) 2,74 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,02 - 3,12 (m, 4 H) 3,07 (d, J=5,3 Hz, 2 H) 3,96 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 6,84 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1 H) 6,96 - 7,10 (m, 4 H) 7,19 - 7,38 (m, 6 H) 7,43 (s, 1 H) 7,52 (d, J=8,5 Hz, 1 H)	428,3

Tabla 23

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
163		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,37 (d, J=6,1 Hz, 6 H) 2,73 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,02 - 3,11 (m, 4 H) 3,07 (d, J=5,3 Hz, 2 H) 4,58 (dt, J=12,2, 6,1 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J=7,9, 2,2 Hz, 1 H) 6,96 (t, J=2,0 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,04 - 7,10 (m, 2 H) 7,19 - 7,37 (m, 6 H) 7,43 (s, 1 H) 7,51 (d, J=8,1 Hz, 1 H)	428,3
165		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,75 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,03 - 3,18 (m, 6 H) 7,08 (s, 1 H) 7,13 - 7,16 (m, 1 H) 7,19 - 7,37 (m, 5 H) 7,45 (s, 1 H) 7,51 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,66 (t, J=8,1 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=9,3 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 8,31 (t, J=2,2 Hz, 1 H)	415,1
167		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,65 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 2,99 - 3,12 (m, 6 H) 6,67 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 6,82 (t, J=2,0 Hz, 1 H) 6,75 - 6,85 (m, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,04 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 7,15 - 7,29 (m, 6 H) 7,40 (s, 1 H) 7,49 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,73 (s, 2 H)	385,2
169		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,62 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,98 - 3,15 (m, 6 H) 7,07 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,13 - 7,29 (m, 7 H) 7,38 - 7,47 (m, 2 H) 7,40 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=2,0 Hz, 1 H)	427,2
171		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1,32 (s, 9 H) 2,61 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 2,96 - 3,17 (m, 6 H) 7,09 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,13 - 7,31 (m, 8 H) 7,35 - 7,49 (m, 1 H) 7,43 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H)	469,2
173		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,63 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,00 - 3,14 (m, 6 H) 7,11 - 7,28 (m, 7 H) 7,48 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,58 - 7,74 (m, 2 H) 7,79 - 7,89 (m, 2 H)	395,2
175		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,00 - 3,18 (m, 4 H) 3,09 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 7,06 - 7,16 (m, 2 H) 7,19 - 7,37 (m, 5 H) 7,45 (s, 1 H) 7,50 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,64 - 7,77 (m, 1 H) 7,67 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=7,30 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 10,08 (s, 1 H)	398,2
177		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,64 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,97 - 3,14 (m, 6 H) 7,08 - 7,28 (m, 7 H) 7,46 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,56 - 7,70 (m, 1 H) 7,60 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=2,0 Hz, 1 H)	414,2
179		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 2,97 - 3,13 (m, 6 H) 6,67 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H) 6,73 - 6,80 (m, 2 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 7,18 - 7,34 (m, 6 H) 7,43 (s, 1 H) 7,53 (d, J=8,5 Hz, 1 H)	413,3

Tabla 24

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
181		1H NMR (400 MHz. CLOROFORMO-d) δ ppm 2,73 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,08 (d J=4,1 Hz, 2 H) 3,00 - 3,20 (m, 4 H) 7,03 (s, 1 H) 7,10 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,21 - 7,50 (m, 9 H) 7,44 (d, J=7,7 Hz, 2 H)	404,1
183		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,99 - 3,20 (m, 4 H) 3,08 (d, J=5,7 Hz, 2 H) 6,98 - 7,07 (m, 2 H) 7,11 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,15 - 7,35 (m, 6 H) 7,37 - 7,58 (m, 4 H)	388,2
185		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,73 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 2,99 - 3,15 (m, 6 H) 6,57 (t, J=72 Hz, 2 H) 7,04 (s, 1 H) 7,08 (dd J=16,0, 1,8 Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,19 - 7,35 (m, 7 H) 7,47 (dd, J=14,0, 8,3 Hz, 1 H) 7,41 - 7,54 (m, 2 H)	436,1
186		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,68 (t, J=8,5 Hz, 2 H) 2,98 - 3,12 (m, 6 H) 4,14 (q, J=6,9 Hz, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 7,08 (d, J=9,7 Hz, 1 H) 7,13 - 7,33 (m, 6 H) 7,35 - 7,46 (m, 3 H) 7,38 (dd, J=6,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J=8,5, 5,3 Hz, 1 H)	416,2
187		1 H NMR (400 MHz. CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,05 (br. s., 1 H) 3,05 - 3,15 (m, 3 H) 3,07 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 7,08 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,15 - 7,34 (m, 7 H) 7,37 - 7,45 (m, 2 H) 7,39 (d, J=8,5 Hz, 2 H)	388,1
188		1 H NMR (400 MHz. CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,68 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,01 - 3,12 (m, 6 H) 4,15 (q, J=6,9 Hz, 2 H) 6,55 (t, J=72 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,08 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1 H) 7,19 - 7,33 (m, 7 H) 7,43 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,38 - 7,52 (m, 2 H)	464,2
189		1 H NMR (400 MHz. CLOROFORMO-d) δ ppm 2,73 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,00 - 3,12 (m, 4 H) 3,07 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 6,55 (t, J=72 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,08 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1 H) 7,19 - 7,33 (m, 7 H) 7,42 (d, J=8,9 Hz, 4 H)	436,2
190		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,54 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,50 (s, 1 H) 2,97 - 3,16 (m, 6 H) 3,62 (s, 6 H) 6,86 (t, J=72 Hz, 1 H) 7,04 - 7,18 (m, 3 H) 7,20 - 7,32 (m, 6 H) 7,48 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,34 - 7,53 (m, 2 H)	436,2
191		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,68 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,00 - 3,12 (m, 6 H) 4,15 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 7,09 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1 H) 7,19 - 7,37 (m, 7 H) 7,39 - 7,52 (m, 4 H)	482,2

Tabla 25

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
192		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 2,98 - 3,15 (m, 6 H) 7,02 (s, 1 H) 7,10 (d, J=1,6Hz, 1 H) 7,18 - 7,38 (m, 7 H) 7,42 - 7,52 (m, 2 H) 7,45 (t, J=4,1 Hz, 2 H)	454,1
193		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,54 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 2,52 (d, J=9,7 Hz, 1 H) 2,99 - 3,10 (m, 6 H) 3,62 (s, 6 H) 7,09 - 7,27 (m, 7 H) 7,41 (s, 2 H) 7,43 (dd, J=8,3, 3,0 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 7,55 (t, J=5,1 Hz, 1H)	454,2
196		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,61 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,01 (dd, J=15,6, 7,5 Hz, 2 H) 3,05 (s, 4 H) 5,49 (s, 2H) 6,83 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,00 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1 H) 7,12 - 7,27 (m, 8 H) 7,37 (s, 1 H)	385,1
197		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,62 (t, J=7,7 Hz, 2H) 2,99 - 3,13 (m, 6 H) 3,51 (s, 3 H) 4,07 (s, 2 H) 7,09 (s, 1 H) 7,06 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1 H) 7,14 - 7,27 (m, 5 H) 7,39 - 7,45 (m, 2 H) 7,40 (d, J=5,3 Hz, 2 H) 7,75 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 7,73 - 7,78 (m, 1 H)	457,2
199		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,59 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,94 - 3,11 (m, 4 H) 3,00 (d, J=5,7 Hz, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 6,71 (d, J=9,3 Hz, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 6,99 - 7,08 (m, 1 H) 7,10 - 7,28 (m, 6 H) 7,30 - 7,44 (m, 6 H) 7,66 (dd, J=9,7, 2,8 Hz, 1 H) 7,84 - 7,90 (m, 1 H)	477,2
201		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=6,9 Hz, 2 H) 3,00 - 3,15 (m, 4 H) 3,07 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 3,39 (s, 3 H) 3,66 (t, J=6,9 Hz, 2 H) 6,98 - 7,14 (m, 1 H) 7,06 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,19 - 7,39 (m, 9 H) 7,48 (s, 1 H) 7,45 (d, J=8,5 Hz, 1 H)	428,3
203		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,62 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,98 - 3,09 (m, 6 H) 3,44 (s, 3 H) 3,78 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 3,77 (d, J=6,5 Hz, 1 H) 4,18 (s, 1 H) 4,16 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 7,01 - 7,10 (m, 4 H) 7,13 - 7,36 (m, 6 H) 7,38 (s, 1 H)	444,2
205		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,00 - 3,19 (m, 6 H) 7,15 - 7,46 (m, 9 H) 7,97 (br. s., 1 H) 8,29 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 8,76 (br. s., 1 H)	439,1
207		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,05 - 3,15 (m, 6H) 7,07 (s, 1 H) 7,11 (d, J=9,3 Hz, 1 H) 7,19 - 7,38 (m, 5 H) 7,44 (s, 1 H) 7,56 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,48 - 7,63 (m, 2 H) 7,74 (d, J=8,1 Hz, 2 H)	438,2

Tabla 26

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
209		1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,74 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,99 - 3,13 (m, 4 H) 3,07 (d, J=6,9 Hz, 2 H) 3,93 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 7,05 (s, 1 H) 7,08 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,20 - 7,40 (m, 9 H) 7,48 (s, 1 H) 7,45 (d, J=8,5 Hz, 1 H)	414,2
211		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,00 - 3,21 (m, 6 H) 3,90 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 6,91 - 7,13 (m, 5 H) 7,17 - 7,36 (m, 5 H) 7,39 (s, 1 H) 7,43 (d, J=10,6 Hz, 1 H)	430,2
213		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1,56 - 1,78 (m, 3 H) 1,81 - 1,95 (m, 1 H) 1,87 (td, J=8,4, 4,7 Hz, 1 H) 1,97 - 2,07 (m, 1 H) 2,62 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 2,95 - 3,12 (m, 6 H) 3,63 (d, J=11,0 Hz, 1 H) 3,88 - 4,00 (m, 1 H) 5,47 (t, J=3,3 Hz, 1 H) 7,05 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,12 - 7,29 (m, 8 H) 7,34 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H)	470,2
214		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1,58 - 1,76 (m, 3 H) 1,81 - 1,94 (m, 2 H) 2,02 (d, J=17,9 Hz, 1 H) 2,02 (dd, J=5,7, 3,7 Hz, 1 H) 2,53 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 2,50 (s, 1 H) 2,97 - 3,09 (m, 6 H) 3,59 - 3,67 (m, 1 H) 3,62 (s, 6 H) 3,93 (ddd, J=11,5, 9,0, 3,0 Hz, 1 H) 5,47 (t, J=3,5 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,06 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1 H) 7,14 - 7,36 (m, 10 H) 7,43 (s, 1 H)	470,2
215		1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,68 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,02 - 3,12 (m, 4 H) 3,07 (d, J=4,1 Hz, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 4,15 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 7,00 - 7,11 (m, 2H) 7,20 - 7,33 (m, 5 H) 7,41 - 7,52 (m, 4 H) 7,44 (d, J=4,5 Hz, 2 H)	442,3
216		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,73 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,00 - 3,14 (m, 4 H) 3,07 (d, J=6,9 Hz, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 4,51 (s, 2 H) 6,99 - 7,11 (m, 2 H) 7,19 - 7,33 (m, 5H) 7,40 - 7,50 (m, 4H) 7,44 (d, J=5,3 Hz, 2 H)	414,2
217		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,53 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,52 (d, J=10,6 Hz, 1 H) 2,98 - 3,10 (m, 6 H) 3,41 (s, 3 H) 3,61 (s, 6 H) 4,51 (s, 2 H) 7,07 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,13 - 7,18 (m, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 2 H) 7,23 (d, J=2,4 Hz, 2 H) 7,41 - 7,50 (m, 4 H) 7,46 (d, J=6,5 Hz, 2 H)	414,2
219		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,73 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,05 - 3,15 (m, 6 H) 4,76 (s, 2 H) 6,97 - 7,15 (m, 2 H) 7,17 - 7,38 (m, 6 H) 7,38 - 7,61 (m, 5 H)	400,2
220		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,53 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 2,50 (s, 1 H) 2,98 - 3,10 (m, 6 H) 3,62 (s, 6 H) 4,64 (s, 2 H) 7,06 - 7,10 (m, 2 H) 7,13 - 7,30 (m, 3 H) 7,23 (d, J=2,4 Hz, 2 H) 7,40 - 7,52 (m, 6 H)	400,2

Tabla 27

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
222		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,79 - 1,96 (m, 4H) 2,63 - 2,71 (m, 2H) 2,80 - 3,10 (m, 12H) 3,96 (t, J=5,5 Hz, 2 H) 6,60 - 6,65 (m, 1 H) 6,64 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,80 (br. s., 1 H) 6,95 - 7,10 (m, 1 H) 7,03 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,10 - 7,31 (m, 6 H) 7,47 (br. s., 1 H)	483,4
223		1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,92 (br. s., 4 H) 2,57 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 3,01 (s, 4 H) 3,44 - 3,60 (br. s., 2H) 4,36 (br. s., 2 H) 7,05 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=6,5 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,26 - 7,37 (m, 4 H) 7,31 (t, J=5,5 Hz, 2 H) 7,42 - 7,51 (m, 3 H)	483,3
225		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1,71 - 1,80 (m, 2 H) 2,07 (t, J=12,4 Hz, 1 H) 2,07 (ddd, J=13,5, 1,8, 1,7 Hz, 1 H) 2,62 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,98 - 3,09 (m, 4 H) 3,02 (dd, J=17,3, 7,5 Hz, 2 H) 3,61 (ddd, J=11,7, 8,6, 2,8 Hz, 2 H) 3,95 - 4,04 (m, 2H) 4,55 - 4,64 (m, 1 H) 7,02 - 7,11 (m, 4 H) 7,13 - 7,27 (m, 5 H) 7,30 - 7,40 (m, 2 H) 7,34 (d, J=8,9 Hz, 2 H)	470,2
226		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1,66 - 1,84 (m, 2 H) 2,02 - 2,13 (m, 2 H) 2,53 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,52 (d, J=102 Hz, 1 H) 2,98 - 3,12 (m, 6 H) 3,56 - 3,71 (m, 2 H) 3,61 (s, 6 H) 3,98 (dd, J=17,0, 4,06 Hz, 1 H) 3,98 (br. s., 1 H) 4,55 - 4,70 (m, 1 H) 7,00 - 7,37 (m, 12 H) 7,43 (s, 1 H)	470,2
227		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,69 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,66 (s, 1 H) 3,00 - 3,14 (m, 6 H) 4,00 (br. s., 1 H) 4,01 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 4,15 (q, J=6,9 Hz, 2 H) 4,14 (d, J=4,9 Hz, 2 H) 6,88 - 7,06 (m, 2 H) 7,03 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 7,07 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 7,20 - 7,39 (m, 8 H) 7,44 (s, 1 H)	458,2
228		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,02 - 3,12 (m, 6 H) 4,01 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 4,00 (s, 1 H) 4,16 (s, 1 H) 4,14 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 6,99 - 7,11 (m, 4 H) 7,19 - 7,39 (m, 8 H) 7,44 (s, 1 H)	430,2
229		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,53 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,52 (d, J=10,2 Hz, 1 H) 2,97 - 3,09 (m, 6 H) 3,62 (s, 6 H) 3,91 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 3,89 (s, 1 H) 4,11 (s, 1 H) 4,10 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 7,00 - 7,18 (m, 5 H) 7,20 - 7,36 (m, 7 H) 7,42 (s, 1 H)	430,2
230		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,69 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 2,66 (s, 1 H) 3,01 - 3,15 (m, 6 H) 4,15 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 6,99 - 7,45 (m, 18 H)	490,2
231		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,51 (d, J=10,2 Hz, 1 H) 2,53 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 2,98 - 3,10 (m, 6 H) 3,61 (s, 6 H) 7,04 - 7,27 (m, 12 H) 7,34 - 7,48 (m, 6 H)	462,3

Tabla 28

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
233		1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,54 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 2,96 - 3,09 (m, 4 H) 3,02 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 3,61 (s, 6 H) 4,29 (s, 4 H) 6,84 - 7,00 (m, 4 H) 7,05 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1 H) 7,12 - 7,27 (m, 5 H) 7,32 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=1,6 Hz, 1 H)	428,3
235		1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,57 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,90 (br. s., 1 H) 2,93 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 3,00 (s, 4 H) 4,33 (br. s., 2 H) 7,03 - 7,57 (m, 13 H) 7,63 (br. s., 1 H) 7,70 (br. s., 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,72 (br. s., 1 H)	461,1
237		1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,57 (d, J=7,7 Hz, 2 H) 2,90 - 3,00 (m, 1 H) 3,01 (s, 4 H) 4,25 (s, 2 H) 7,06 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,31 (s, 2 H) 7,30 (d, J=3,7 Hz, 2 H) 7,36 - 7,55 (m, 8 H) 7,79 (br. s., 2 H) 8,73 (d, J=5,7 Hz, 2 H)	461,2
239		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 3,00 - 3,15 (m, 4 H) 6,39 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 6,85 - 6,95 (m, 1 H) 6,93 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,14 - 7,27 (m, 7 H) 7,33 - 7,39 (m, 1 H) 7,42 - 7,47 (m, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,78 (d, J=15,8 Hz, 1 H)	384,1
243		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1,45 - 1,75 (m, 5 H) 1,90 - 1,96 (m, 1 H) 2,54 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 2,97 - 3,09 (m, 4 H) 3,03 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,53 (td, J=11,0, 3,3 Hz, 1 H) 3,62 (s, 6 H) 3,67 - 3,80 (m, 1 H) 3,94 - 4,04 (m, 1 H) 3,98 (d, J=6,5 Hz, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 7,06 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,02 - 7,08 (m, 1 H) 7,13 - 7,34 (m, 8 H) 7,42 (s, 1 H)	484,2
245		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,61 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,96 - 3,18 (m, 6 H) 5,24 (s, 2 H) 7,05 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,13 - 7,28 (m, 7 H) 7,31 - 7,42 (m, 5 H) 7,65 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,90 (td, J=7,7, 1,6 Hz, 1 H) 8,56 (d, J=4,5 Hz, 1 H)	477,2
246		1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,57 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 3,00 (s, 4 H) 5,36 (s, 2 H) 7,04 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,17 - 7,36 (m, 8 H) 7,46 (d, J=8,9 Hz, 3 H) 7,58 - 7,61 (m, 1 H) 7,77 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,12 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 8,73 (d, J=4,9 Hz, 1 H)	477,2
248		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,68 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 2,65 (s, 1 H) 2,97 - 3,15 (m, 4 H) 3,07 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 5,15 (s, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 7,08 (d, J=8,9 Hz, 3 H) 7,21 - 7,43 (m, 8 H) 7,45 (s, 1 H) 7,87 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,57 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H)	477,2
249		1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,57 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 3,01 (s, 4 H) 5,31 (s, 2 H) 7,05 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 7,18 - 7,36 (m, 7 H) 7,32 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,5 Hz, 3 H) 7,75 (br. s., 1 H) 7,78 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H)	477,2

Tabla 29

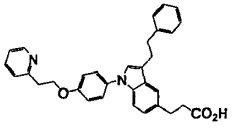
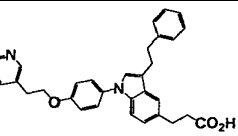
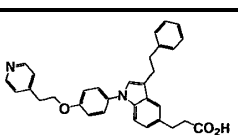
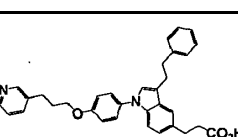
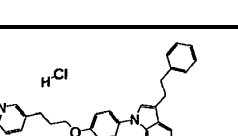
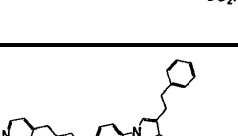
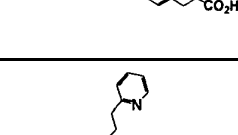
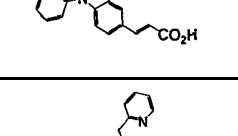
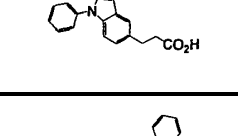
Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
251		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,60 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,03 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 2,97 - 3,17 (m, 6 H) 4,40 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 6,99 - 7,10 (m, 4 H) 7,14 - 7,35 (m, 9 H) 7,38 (s, 1 H) 7,46 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,80 (td, J=7,7,1,6 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H)	491,2
253		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,73 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 2,99 - 3,17 (m, 8H) 4,23 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 6,87 - 7,01 (m, 3 H) 7,05 (d J=8,5 Hz, 1 H) 7,18-7,36 (m, 9 H) 7,43 (s, 1 H) 7,67 (d J=8,1 Hz, 1 H) 8,51 (d J=3,3 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H)	491,2
255		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,60 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,97 - 3,10 (m, 6H) 3,18 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 4,33 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 7,01 - 7,10 (m, 3 H) 7,12 - 7,48 (m, 13H) 8,47 (s, 1 H)	491,2
257		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,07 - 2,20 (m, 2 H) 2,62 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,92 (s, 1 H) 2,89 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,97 - 3,10 (m, 6 H) 4,04 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 7,02 - 7,09(m, 4 H) 7,14 - 7,27(m, 5H) 7,30 - 7,42 (m, 5 H) 7,77 (d J=7,7 Hz, 1 H) 8,38 (br. s., 1 H) 8,44 (s, 1 H)	505,2
258		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 - 1,39 (m, 2 H) 2,15 - 2,30 (m, 2H) 2,73 (t J=7,7 Hz, 2 H) 2,95 - 3,15 (m, 6 H) 4,06 (br. s., 2 H) 6,91 - 7,12 (m, 3 H) 7,00 (s, 1 H) 7,19 - 7,39 (m, 8 H) 7,44 (s, 1 H) 7,78 (br. s., 1 H) 8,21 (br. s., 1 H) 8,63 (br. s, 1 H) 8,70 (br. s, 1 H)	505,2
260		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,14 - 2,22 (m, 1 H) 2,17 (dd J=9,1, 6,3 Hz, 1 H) 2,63 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 2,93 (s, 1 H) 2,91 (d J=8,1 Hz, 1 H) 2,99 - 3,14 (m, 4 H) 3,03 (d, J=6,9 Hz, 2 H) 4,05 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 7,00 - 7,08 (m, 4 H) 7,15 - 7,36 (m, 10 H) 7,40 (s, 1 H) 8,43 (d, J=4,9 Hz, 2 H)	505,2
263		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 3,19 - 3,27 (m, 4 H) 6,44 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,24 - 7,40 (m, 4 H) 7,45 - 7,57 (m, 6 H) 7,69 - 7,81 (m, 3 H) 8,48 (d, J=4,5 Hz, 1 H)	369,1
264		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,62 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,20 (d, J=17,9 Hz, 2 H) 3,20 (s, 2 H) 7,04 - 7,07 (m, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,20 - 7,34 (m, 3H) 7,39 - 7,53 (m, 6H) 7,71 (td, J=7,7, 2,0 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=4,1 Hz, 1 H)	371,1
267		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,23 (s, 4 H) 5,14 (s, 2 H) 6,42 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,05 - 7,21 (m, 5 H) 7,31 - 7,49 (m, 9 H) 7,63 (td, J=7,7, 2,0 Hz, 1 H) 7,78 (S, 1 H) 7,84 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 8,53 (d, J=4,5 Hz, 1 H)	475,2

Tabla 30

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ES) [M+H] ⁺
268		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,67 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,06 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,16 - 3,27 (m, 4H) 5,12 (s, 2 H) 7,00 - 7,14 (m, 2 H) 7,08 (d J=8,9 Hz, 2 H) 7,14 - 7,25 (m, 1 H) 7,17 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 7,29 - 7,49 (m, 9 H) 7,63 (td, J=7,7,1,6 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=4,9 Hz, 1 H)	477,2
269		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,53 - 2,62 (m, 2 H) 2,99 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 3,47 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 6,92 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,03 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,20 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,76 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 7,88 (s, 2 H) 8,28 (br. s., 1 H) 8,72 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 9,36 (br. s., 1 H)	387,1
271		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,23 (s, 4 H) 6,44 (s, J=15,8 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 7,25 (d, J=8,5 Hz, 4 H) 7,35 - 7,46 (m, 7 H) 7,68 - 7,78 (m, 2 H) 8,48 (br. s., 1 H)	385,1
275		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,57 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,20 (br. s., 1 H) 3,23 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 3,60 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 7,10 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 7,07 (m, 2 H) 7,14 - 7,25 (m, 2 H) 7,17 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,39 - 7,57 (m, 7 H) 7,77 (br. s., 1 H) 7,89 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,35 (br. s., 1 H) 8,76 (d, J=5,7 Hz, 1 H)	463,3
277		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,56 - 2,61 (m, 2 H) 2,97 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 3,61 (s, 2 H) 7,07 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=72 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,16 - 7,34 (m, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,42 (d, J=3,3 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,68 (br. s., 1 H) 7,79 (br. s., 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 8,73 (d, J=5,3 Hz, 1 H)	437,1
279		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,96 (br. s., 2 H) 3,22 (br. s., 2 H) 3,82 (br. s., 2 H) 4,11 (br. s., 2 H) 7,00 - 7,60 (m, 8H) 7,84 (br. s., 1 H) 7,95 (br. s., 1 H) 8,39 (br. s., 1 H) 8,82 (br. s., 1 H)	431,2
281		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,56 (d J=7,7 Hz, 1 H) 2,59 (br. s. 1 H) 2,91 (d, J=6,9 Hz, 2 H) 3,21 (br. s., 2 H) 5,21 (s, 2 H) 6,98 - 7,20 (m, 3 H) 7,06 (dd J=14,2, 8,1 Hz, 2 H) 7,32 - 7,54 (m, 8 H) 7,69 (br. s, 1 H) 7,82 (br. s., 1 H) 8,27 (br. s., 1 H) 8,74 (br. s., 1 H)	477,1
282		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,58 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,21 (br. s., 1 H) 3,23 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 3,60 (t, J=6,7 Hz, 1 H) 3,58 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 6,87 - 7,00 (m, 2 H) 7,08 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,32 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,37 - 7,51 (m, 3 H) 7,82 (br. s., 1 H) 7,93 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,40 (br. s., 1 H) 8,78 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 9,85 (br. s., 1 H)	387,1

Tabla 31

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
284		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,30 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,00 (s, 4 H) 6,91 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 6,99 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 7,17 - 7,34 (m, 9 H) 7,42 (s, 1 H) 8,73 (br. s., 1 H) 10,37 (br. s., 1 H)	401,2
286		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,53 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 3,01 - 3,19 (m, 4 H) 3,09 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 6,56 (t, J=72 Hz, 1 H) 6,99 - 7,16 (m, 2 H) 7,20 - 7,36 (m, 7 H) 7,42 (d, J=8,5 Hz, 4 H) 7,92 (br. s., 1 H)	451,1
288		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,53 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 2,50 (s, 1 H) 2,96 - 3,09 (m, 6 H) 3,61 (s, 6 H) 5,18 (s, 2 H) 7,05 - 7,27 (m, 9 H) 7,31 - 7,49 (m, 7 H)	512,1
289		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,62 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,97 - 3,09 (m, 4 H) 3,01 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 7,01 - 7,10 (m, 4 H) 7,14 - 7,27 (m, 5 H) 7,39 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H)	422,0
291		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,55 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 2,98 - 3,11 (m, 6 H) 3,63 (s, 6 H) 5,09 (s, 2 H) 6,98 - 7,11 (m, 6 H) 7,12 - 7,28 (m, 5 H) 7,40 - 7,49 (m, 4 H) 7,56 (d, J=8,5 Hz, 2 H)	494,2
293		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,73 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,07 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 3,09 (br. s., 4 H) 4,94 (s, 2 H) 6,34 (t, J=72 Hz, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,07 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,17 - 7,38 (m, 4 H) 7,38 - 7,58 (m, 6 H)	450,0
295		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1,49 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 2,54 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,52 (d, J=9,7 Hz, 1 H) 2,98 - 3,17 (m, 4 H) 3,03 (dd, J=11,2, 6,7 Hz, 2 H) 3,61 (s, 6H) 7,05 - 7,12 (m, 2 H) 7,13 - 7,31 (m, 3 H) 7,23 (d, J=2,4 Hz, 2 H) 7,43 (t, J=4,7 Hz, 2 H) 7,40 (d, J=4,9 Hz, 2 H) 7,51 (d, J=8,5 Hz, 2 H)	414,1
297		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,78 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 3,16 (d, J=7,7 Hz, 2 H) 2,99 - 3,18 (m, 2 H) 3,19 (br. s., 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,87 - 7,04 (m, 3 H) 7,12 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,17 - 7,29 (m, 2 H) 7,30 - 7,52 (m, 6 H) 7,56 - 7,74 (m, 2 H) 8,66 (d, J=4,1 Hz, 1 H)	513,1
298		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,57 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 3,19 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 7,08 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=4,5 Hz, H) 7,27 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=2,8 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=4,1 Hz, 2 H) 7,77 (br. s., 1 H) 7,89 (br. s., 1 H) 8,34 (br. s., 1 H) 8,76 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 10,36 (br. s., 1 H)	423,0

Tabla 32

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
300		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,57 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 2,54 (s, 1 H) 2,92 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,21 (t, J=7,5 Hz, 4 H) 5,15 (s, 2 H) 7,04 - 7,18 (m, 5 H) 7,40 - 7,56 (m, 3 H) 7,46 (d, J=2,8 Hz, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,70 (br. s., 1 H) 7,82 (br. s., 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 8,73 (d J=5,3 Hz, 1 H)	495,1
302		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,60 (br. s., 1 H) 2,57 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 2,92 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 3,24 (d, J=6,9 Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,84 (t, J=72 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=4,9 Hz, 2 H) 7,47 (br. s., 1 H) 7,56 (m, 4 H) 7,78 (d, J=6,9 Hz, 1 H) 7,91 (br. s., 1 H) 8,36 (br. s., 1 H) 8,77 (d, J=4,9 Hz, 1 H)	451,1
304		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,37 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 2,57 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 3,18 (br. s., 1 H) 3,21 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 4,79 (q, J=6,2 Hz, 1 H) 7,07 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 7,39 - 7,55 (m, 7 H) 7,68 (br. s. 1 H) 7,82 (br. s., 1 H) 8,26 (br. s., 1 H) 8,73 (d, J=5,3 Hz, 1 H)	415,1
306		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,85-1,92 (m, 4 H) 2,74-2,87 (m, 6 H) 2,99 - 3,1 1 (m, 4 H) 3,13 - 3,18 (m, 2 H) 3,80 (s, 2 H) 6,45 (d, J=8,3 Hz 2 H) 6,71 (s, 1 H) 6,79 (d, J=8,3 Hz 2 H) 7,1 - 7,31 (m, 7 H) 7,66 (s, 1 H)	453 (FABMS)
308		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,55 (br.s., 4 H) 2,76 (t, J=7,3 Hz 2 H) 2,99 - 3,15 (m, 6 H) 3,54 (s, 2 H) 3,73 (t, J=4,5 Hz, 4 H) 6,91 (s, 1 H) 6,96 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,09 - 7,31 (m, 9 H) 7,39 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H)	469,2
310		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,4 Hz, 2 H) 2,97 - 3,20 (m, 12 H) 7,07 (s, 1 H) 7,09 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,18 - 7,33 (m, 5 H) 7,39 - 7,59 (m, 6 H)	441,2
312		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 3,02 - 3,14 (m, 6 H) 3,46 - 3,89 (m, 8 H) 7,06 (s, 1 H) 7,10 (dd, J=1,7, 8,6 Hz, 1 H) 7,19 - 7,34 (m, 5 H) 7,44 (d, J=1,1 Hz 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 5 H)	483,3
314		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,72 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 3,02 - 3,19 (m, 12 H) 7,03 - 7,10 (m, 2 H) 7,18 - 7,38 (m, 6 H) 7,42 (s, 1 H) 7,47 - 7,60 (m, 4 H)	441,2
316		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,73 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 3,02 - 3,15 (m, 6 H) 3,43 - 3,91 (m, 8 H) 7,05 - 7,13 (m, 2 H) 7,21 - 7,37 (m, 6 H) 7,44 - 7,59 (m, 5 H)	483,3

Tabla 33

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
318		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,78 (s 6 H) 3,02 - 3,14 (m, 6 H) 7,09 (s, 1 H) 7,13 (dd, J=1,6, 8,5 Hz, 1 H) 7,19 - 7,36 (m, 5H) 7,44 (d, J=1,1 Hz 1 H) 7,56 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,89 (d, J=8,7 Hz 2 H)	477,2
320		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,98 - 3,14 (m, 10 H) 3,73 - 3,82 (m, 4 H) 7,08 (s, 1 H) 7,13 (dd, J=1,7, 8,6 Hz, 1 H) 7,20 - 7,35 (m, 5 H) 7,44 (d, J=1,2 Hz 1 H) 7,56 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,86 (d, J=8,6 Hz 2 H)	519,2
322		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,71 - 2,81 (m, 8 H) 3,03 - 3,14 (m, 6 H) 7,08 (s, 1 H) 7,12 2 (dd J= 1,4, 8,5 Hz, 1 H) 7,21 - 7,36 (m. 5 H) 7,44 (s, 1 H) 7,50 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,65 - 7,74 (m, 3 H) 7,85 (d, J=1,4 Hz 1 H)	477,1
324		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 2,98 - 3,15 (m, 10 H) 3,74 - 3,82 (m, 4 H) 7,07 (s, 1 H) 7,12 (dd, J=1,6,8,5 Hz, 1 H) 7,19 - 7,35 (m, 5 H) 7,44 (d, J=1,0 Hz 1 H) 7,49 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,64 - 7,79 (m, 3 H) 7,82 - 7,85 (m, 1 H)	519,2
326		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 3,02 - 3,15 (m, 6 H) 3,12 (s, 3 H) 7,08 (s, 1 H) 7,12-7,16 (m, 1 H) 7,19 - 7,34 (m, 5 H) 7,44 (s, 1 H) 7,56 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 8,05 (d, J=8,5 Hz 2 H)	448,2
328		1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1,97-2,06 (m. 2 H) 2,50 - 2,56 (m. 2 H) 2,98 - 3,11 (m, 6 H) 3,62 (s, 6 H) 3,77 (t, J=6,2 Hz 2 H) 4,13 (t. J=6,3 Hz 2H) 6,99 (s, 1H) 7,03 - 7,08 (m, 3 H) 7,14 - 7,20 (m, 1 H) 7,22 - 7,34 (m, 7 H) 7,43 (s, 1 H)	447,2

Tabla 34

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
329		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,98 - 3,19 (m, 8 H) 6,56 (t, 1 H) 6,99 - 7,15 (m, 2 H) 7,06 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,19 - 7,36 (m, 6 H) 7,42 (t, J=9,5 Hz, 4 H)	-

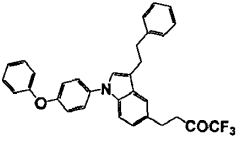
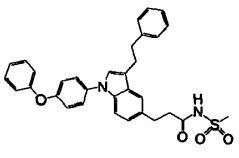
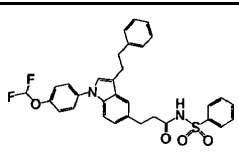
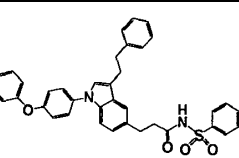
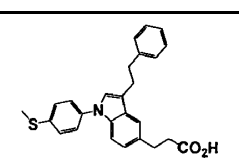
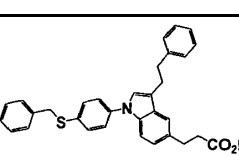
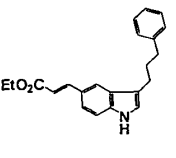
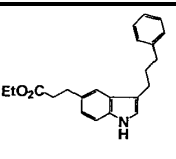
Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
330		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,00 - 3,15 (m, 8 H) 7,03 - 7,17 (m, 9 H) 7,21 - 7,33 (m, 3 H) 7,36 - 7,42 (m, 6 H)	-
331		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,68 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 3,12 (t, J=7,5 Hz, 4 H) 3,07 (d, J=5,7 Hz, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 7,03 - 7,17 (m, 9 H) 7,21 - 7,34 (m, 3 H) 7,36 - 7,46 (m, 6 H)	539,2
332		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,61 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 2,96 - 3,09 (m, 6 H) 6,57 (t, 1 H) 6,93 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 2 H) 7,03 (s, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,20 - 7,36 (m, 6 H) 7,39 - 7,52 (m, 4 H) 7,59 (t, J=7,3 Hz, 1 H) 7,79 (br. s., 1 H) 7,99 (d, J=7,3 Hz, 2 H)	575,0
333		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 2,60 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,95 - 3,10 (m, 6 H) 6,91 (dd J=8,5, 1,6 Hz, 1 H) 7,03 - 7,20 (m, 8 H) 7,21 - 7,41 (m, 10 H) 7,74 (s, 1 H) 7,86 (d, J=8,5 Hz, 2 H)	615,2
334		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,51 (br. s., 3 H) 2,73 (br. s., 2 H) 3,02 (br. s., 6 H) 6,99 (br. d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,26 (br. s., 11 H)	416,0
335		1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 3,00 - 3,12 (m, 4 H) 3,07 (d, J=6,1 Hz, 2 H) 4,14 (s, 2 H) 7,03 (s, 1 H) 7,08 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 7,20 - 7,35 (m, 12 H) 7,43 (t, J=8,7 Hz, 3 H) 7,39 (s, 1 H)	492,0

Tabla 35

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
336		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,35 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,02 - 2,10 (m, J=7,7, 7,7, 7,7, 7,7 Hz, 2 H) 2,70 - 2,84 (m, 2 H) 2,76 (d, J=13,0 Hz, 2 H) 4,27 (q, J=6,9 Hz, 2 H) 6,41 (d, J=15,8 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,18 - 7,44 (m, 7 H), 7,72 (s, 1 H), 7,84 (d, J=15,8 Hz, 1 H), 8,04 (br. s., 1 H)	334,2
337		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 2,00 - 2,10 (m, 2 H) 2,64 - 2,81 (m, 6 H) 3,07 (s, 1 H) 3,04 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 4,13 (q, J=6,9 Hz, 2 H) 6,96 - 7,06 (m, 2 H), 7,17 - 7,31 (m, 6 H), 7,38 (s, 1 H). 7,86 (br. s., 1 H)	336,2

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
338		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,02 - 2,13 (m, 2 H) 2,65 - 2,84 (m, 6 H) 3,03 - 3,09 (m, 2 H) 4,14 (q, J=6,9 Hz, 2 H) 5,12 (s, 2 H) 6,97 - 7,14 (m, 4 H) 7,19 - 7,50 (m, 14 H)	518,1
339		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,05 - 2,15 (m, 2 H) 2,72 - 2,84 (m, 6 H) 3,05 - 3,15 (m, 2 H) 5,12 (s, 2 H) 7,02 - 7,15 (m, 4 H) 7,21 - 7,50 (m, 14 H)	490,1
340		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,99 - 2,13 (m, 2 H) 2,70 - 2,78 (m, 2 H) 2,74 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,81 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 3,05 - 3,12 (m, 2 H) 7,03 - 7,50 (m, 13 H)	400,1
341		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,30 (t, 3 H) 2,65 - 2,75 (m, 2 H) 2,99 - 3,13 (m, 4 H) 3,82 - 3,92 (m, 1 H) 3,86 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 4,09 - 4,24 (m, 4 H) 4,63 - 4,71 (s, 2 H) 6,96 - 7,10 (m, 3 H) 7,20 - 7,60 (m, 15 H)	548,1
342		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=8,1 Hz, 2 H) 3,02 - 3,13 (m, 4 H) 3,07 (d, J=5,7 Hz, 2 H) 3,87 (t, J=4,1 Hz, 2 H) 4,21 (t, J=4,1 Hz, 2 H) 4,66 (s, 2 H) 6,99 - 7,11 (m, 2 H) 7,03 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,19 - 7,40 (m, 14 H)	520,2

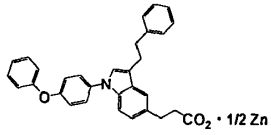
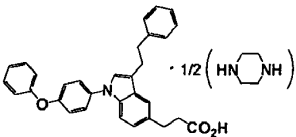
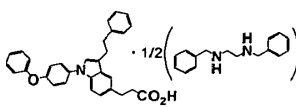
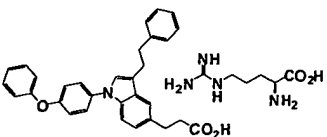
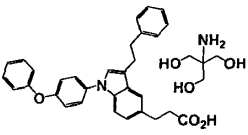
Tabla 36

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
343		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,35 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 3,02 - 3,14 (m, 4 H) 3,87 (d, J=3,7 Hz, 1 H) 3,89 (br. s., 1 H) 4,16 - 4,23 (m, 2 H) 4,27 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,65 (s, 2 H) 6,42 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 6,92 - 7,08 (m, 2 H) 7,03 (d, J=5,7 Hz, 2 H) 7,22 - 7,41 (m, 13 H) 7,75 (s, 1 H) 7,84 (d, J=15,9 Hz, 1 H)	546,2
344		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,35 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 3,09 (dd, J=19,3, 7,9 Hz, 2 H) 3,02 - 3,15 (m, 2 H) 4,02 (ddd, J=6,3, 4,7, 4,5 Hz, 2 H) 4,14 - 4,19 (m, 2 H) 4,28 (q, J=7,1 Hz, 2H) 6,42 (d, J=15,9 Hz, 1H) 7,01 - 7,06 (m, 1 H) 7,05 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,20 - 7,42 (m, 9 H) 7,75 (s, 1 H) 7,85 (d, J=15,9 Hz, 1 H)	456,1

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
345		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,04 - 3,16 (m, 4 H) 4,03 (d, J=4,9 Hz, 2 H) 4,02 (s, 1 H) 4,18 (s, 1 H) 4,16 (d, J=4,9 Hz, 2 H) 6,43 (d, J=15,9 Hz, 1 H) 7,06 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,03 - 7,09 (m, 1 H) 7,22 - 7,47 (m, 8 H) 7,44 (d, J=6,1 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=15,9 Hz, 1 H)	428,1
346		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 3,00 - 3,15 (m, 4 H) 4,28 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 6,43 (d, J=15,9 Hz, 1 H) 6,57 (t, J=73,4 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,06 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 7,16 - 7,36 (m, 6 H) 7,40 - 7,52 (m, 4 H), 7,76 (s, 1 H) 7,84 (d, J=15,9 Hz, 1 H)	462,1
347		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,03 - 3,18 (m, 4 H) 6,44 (d, J=15,9 Hz, 1 H) 6,57 (t, J=73,4 Hz, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 7 H) 7,41 - 7,49 (m, 4 H) 7,76 (s, 1 H), 7,92 (d, 15,9 Hz, 1 H)	434,0
348		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 3,00 - 3,15 (m, 4 H) 4,28 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,43 (d, J=15,9 Hz, 1 H) 7,04 - 7,50 (m, 17 H) 7,76 (s, 1 H) 7,85 (d, J=15,9 Hz, 1 H)	488,1
349		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,01 - 3,19 (m, 4 H) 6,44 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,02 - 7,50 (m, 17 H) 7,77 (s, 1 H) 7,94 (d, J=15,8 Hz, 1 H)	460,1

Tabla 37

Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
350		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=8,1 Hz, 2 H) 3,01 - 3,17 (m, 6 H) 7,01 - 7,46 (m, 16 H) 7,37 (d, J=6,5 Hz, 2 H)	462,2
351		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,47 - 2,54 (m, 2 H) 2,98 - 3,12 (m, 4 H) 3,03 (dd, J=11,8, 5,3 Hz, 2 H) 7,04 - 7,27 (m, 12 H) 7,35 - 7,45 (m, 6 H)	484,0

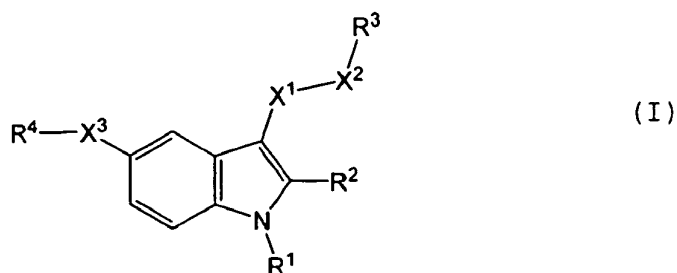
Ejemplo Número	Estructura	¹ H-NMR	MS(ESI) [M+H] ⁺
352		1H NMR (400 MHz, MeOD/DMSO-d6(3:2)) δ ppm 2,52 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,02 - 3,08 (br. s., 4 H) 7,05 - 7,20 (m, 7 H) 7,23 - 7,31 (m, 5 H) 7,38 - 7,51 (m, 6 H)	462,1
353		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,57 (t, J=8,5 Hz, 2 H) 2,98 - 3,10 (m, 6 H) 3,03 (s, 8 H) 7,04 - 7,17 (m, 8 H) 7,20 - 7,27 (m, 2 H) 7,23 (d, J=4,1 Hz, 2 H) 7,36 - 7,45 (m, 6 H)	462,1
354		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,57 (t, J=8,5 Hz, 2 H) 2,93 (s, 2 H) 3,03 (m, 6 H) 3,92 (s, 2 H) 7,02 - 7,47 (m, 23 H)	462,1
355		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,46 - 1,70 (m, 4 H) 2,37 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 2,99 - 3,16 (m, 4 H) 3,01 (s, 4 H) 7,04 - 7,21 (m, 7 H) 7,27 - 7,47 (m, 9 H) 7,53 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=4,5 Hz, 1 H)	462,1
356		1 H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2,51 (d, J=10,2 Hz, 1 H) 2,53 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 2,98 - 3,10 (m, 6 H) 3,61 (s, 6 H) 7,04 - 7,27 (m, 12 H) 7,34 - 7,48 (m, 6 H)	462,3

Explotación Industrial

Como se muestra en los Ejemplos Experimentales arriba, los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan una actividad inhibidora de enzimas CPLA₂, presentan una actividad que inhibe la producción de varios tipos de mediadores lipídicos colocado corriente abajo en la cascada metabólica y tiene una acción anti-inflamatoria. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la cPLA₂, es decir, enfermedades en las cuales el incremento en la cantidad de expresión de CPLA₂ o el incremento de la actividad de las enzimas participa en la exacerbación de la condición y enfermedad en donde se produce un incremento en la cantidad de mediadores lipídicos en base a la actividad de enzimas cPLA₂ y cambio de equilibrio. Específicamente, los compuestos de la presente invención son útiles para la prevención y el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, dismenorrea, dolor agudo, asma bronquial y otros tipos de asma, rinitis alérgica, inflamación crónica y aguda de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar aguda, esclerosis múltiple, lesión por isquemia cerebral/reperusión, dermatitis, urticaria, eczema, prurigo, pancreatitis, psoriasis, colitis inflamatoria, alergia alimentaria, colitis alérgica, osteoporosis y aterosclerosis.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo, representado por la Fórmula (I):



5 en donde R¹ indica (1) un grupo hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄, (2) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que incluye de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, átomos distintos de carbono o (3) un grupo policíclico condensado bicíclico o tricíclico formado por la condensación del grupo heterocíclico aromático arriba mencionado y el anillo cíclico de hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ arriba mencionado,

10 en donde dichos grupos (1) a (3) de R¹ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos seleccionados de (i) un átomo de halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un alquilo C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un aciloxi C₁ a C₇, un hidroxilo, un heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (v) un alqueno C₂ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (vi) un alquino C₂ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (vii) un cicloalquilo C₃ a C₆, (viii) un hidroxilo (ix) un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de átomo de halógeno, alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, aralquilo C₇ a C₁₆, un hidroxilo, mono- o dialquilamino C₁ a C₆, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁ a C₆, mono- o di-aralquilcarbamoilo C₇ a C₁₆, carboxilo, alcocarbonilo C₁ a C₆, aciloxi C₁ a C₆, un heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (x) un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alquilo C₁ a C₆, un alcoxi C₁ a C₆ y un hidroxilo, (xi) un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (xii) un alquilendioxi C₁ a C₅, (xiii) un alquiltio C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alcoxi C₁ a C₆, un hidroxilo, un mono- o dialquilamino C₁ a C₆, un carbamoilo, un mono- o dialquilcarbamoilo C₁ a C₆, un mono- o di-aralquilcarbamoilo C₇ a C₁₆, un carboxilo, un alcocarbonilo C₁ a C₆, un aciloxi C₁ a C₆, un heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno y un hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (xiv) un heterocicliltio de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (xv) un amino, (xvi) un monoalquilamino C₁ a C₆, (xvii) un dialquilamino C₁ a C₆, (xviii) un amino cíclico de 5 a 6 miembros, (xix) un acilo C₁ a C₆, (xx) un carboxilo, (xxi) un alcocarbonilo de C₁ a C₆, (xxii) un carbamoilo, (xxiii) un tiocarbamoilo, (xxiv) un monoalquilcarbamoilo C₁ a C₆, (xxv) un dialquilcarbamoilo C₁ a C₆, (xxvi) un carbonilo heterocíclico de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (xxvii) un sulfo, (xxviii) un alquil sulfonilo C₁ a C₆, (xxix) un acilamino C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con un alcoxi C₁ a C₆, (xxx) un alcocarbonilamino C₁ a C₆, (xxxi) un aminosulfonilo, (xxxii) un mono- o dialquilaminosulfonilo C₁ a C₆ y (xxxiii) un heterociclilsulfonilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno y

R² indica (1) un átomo de hidrógeno, (2) un alquilo C₁ a C₆, (3) un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ y (4) un átomo de halógeno,

45 R³ indica (1) un grupo hidrocarbilo aromático C₆ a C₁₄ o (2) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que incluye 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, átomos distintos de carbono,

50 en donde los grupos (1) a (2) de dicho R³ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos seleccionados de (i) un átomo de halógeno, (ii) un alquilo C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (iii) un cicloalquilo C₃ a C₆, (iv) un hidroxilo (v) un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (vi) un alquilendioxi C₁ a C₅, (vii) un alquiltio C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (viii) un amino, (ix) un monoalquilamino C₁ a C₆, y (x) un dialquilamino C₁ a C₆,

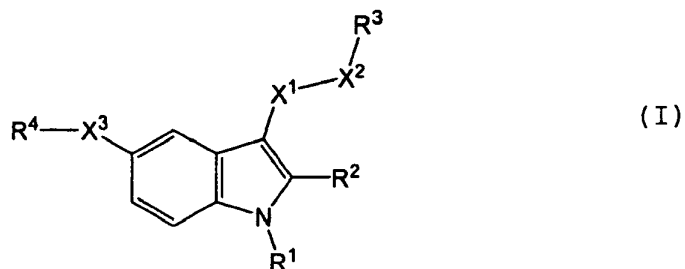
- 5 R^4 indica (1) $-CO_2R^5$ en donde R^5 indica un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1 a C_6 o un aralquilo C_7 a C_{16} , (2) $-COC(R^6)_3$ en donde R^6 indica un átomo de halógeno, (3) $-CONR^7R^8$ en donde R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes e indican un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un alquilo C_1 a C_6 , un aralquilo C_7 a C_{16} , un alcoxi C_1 a C_6 , un aralquilo C_7 a C_{16} , un ciano o un tetrazol, (4) $-CHO$, (5) $-CONHSO_2R^9$ en donde R^9 indica un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1 a C_6 , un fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres alquilos C_1 a C_3 o un aralquilo C_7 a C_{16} , (6) un ciano, (7) un tetrazol, (8) un isoxazol, (9) un isotiazol, o (10) un hidroxitiadiazol,
- X^1 indica (1) un grupo carbonilo o (2) metileno,
- X^2 indica (1) un alquilenos C_1 a C_6 de cadena lineal, ramificado o cíclico o (2) un enlace de conexión, y
- 10 X^3 indica (1) un alquilenos C_1 a C_6 de cadena lineal o ramificado, (2) un alquilenos C_2 a C_6 de cadena lineal o ramificado o (3) un alquilenos C_2 a C_6 de cadena lineal o ramificado.
2. Un compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es (1) un grupo hidrocarbilo aromático C_6 a C_{14} o (2) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que incluye uno a cuatro heteroátomos seleccionados dentro del grupo que consiste de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, átomos distintos de carbono.
- 15 3. Un compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde en donde el grupo hidrocarburo aromático o el grupo heterocíclico aromático de R^1 está no sustituido o sustituido por uno a tres grupos seleccionados de (i) un átomo de halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un alquilo C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alcoxi C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un aciloxi C_1 a C_7 , un hidroxilo, un heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un hidrocarbilo aromático C_6 a C_{14} no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un hidrocarbilo aromático C_6 a C_{14} no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (v) un alquilenos C_2 a C_6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (vi) un alquilenos C_2 a C_6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (vii) un cicloalquilo C_3 a C_6 , (viii) un hidroxilo (ix) un alcoxi C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de átomo de halógeno, alcoxi C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un aralquilo C_7 a C_{16} , un hidroxilo, mono- o dialquilamino C_1 a C_6 , carbamoilo, mono- o di-alkuilcarbamoilo C_1 a C_6 , mono- o di-alkuilcarbamoilo C_7 a C_{16} , carboxilo, alcocarbonilo C_1 a C_6 , aciloxi C_1 a C_6 , un heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un hidrocarbilo aromático C_6 a C_{14} no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un hidrocarbilo aromático C_6 a C_{14} no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (x) un hidrocarbilo aromático C_6 a C_{14} no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un alquilo C_1 a C_6 , un alcoxi C_1 a C_6 y un hidroxilo, (xi) un heterocicliloxi de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (xii) un alquilendioxo C_1 a C_5 , (xv) un amino, (xvi) un monoalquilamino C_1 a C_6 , (xvii) un dialquilamino C_1 a C_6 , (xviii) un amino cíclico de 5 a 6 miembros, (xix) un acilo C_1 a C_6 , (xx) un carboxilo, (xxi) un alcocarbonilo de C_1 a C_6 , (xxii) un carbamoilo, (xxiv) un monoalquilcarbamoilo C_1 a C_6 , (xxv) un dialquilcarbamoilo C_1 a C_6 , (xxvi) un carbonilo heterocíclico de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (xxvii) un sulfo, (xxviii) un alquilsulfonilo C_1 a C_6 , (xxix) un acilamino C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con un alcoxi C_1 a C_6 , (xxx) un alcocarbonilamino C_1 a C_6 , (xxxi) un aminosulfonilo, (xxxii) un mono- o dialquilaminosulfonilo C_1 a C_6 y (xxxiii) un heterociclilsulfonilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.
- 20 4. Un compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es (1) un átomo de hidrógeno o (2) un alquilo C_1 a C_6 .
- 25 5. Un compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde
- 30 R^3 indica (1) un grupo hidrocarbilo aromático C_6 a C_{14} o (2) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que incluye uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, átomos distintos de carbono,
- 35 en donde los grupos (1) a (2) del R^3 arriba mencionado pueden estar sustituidos con uno a tres grupos seleccionados de (i) un átomo de halógeno, (ii) un alquilo C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (iii) un hidroxilo y (iv) un alcoxi C_1 a C_6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.
- 40 6. Un compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo, de acuerdo con lo reclamado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^4 es (1) $-CO_2R^5$ en donde R^5 indica un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1 a C_4 o un aralquilo C_7 a C_8 , (2) $-COC(R^6)_3$ en donde R^6 indica un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un átomo de bromo, (3) $-CONR^7R^8$ en donde uno de R^7 y R^8 es un átomo de hidrógeno y el otro es un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un alquilo C_1 a C_4 , un aralquilo C_7 a C_8 , un alcoxi C_1 a C_4 , un aralquilo C_7 a C_8 , un ciano o un tetrazol, (4) $-CHO$, (6) un ciano o (7) un tetrazol.
- 55

7. Un compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo, de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^4 se muestra como $-\text{CO}_2R^5$ en donde R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1 a C_4 o un aralquilo C_7 a C_8 .
8. Un compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde X^2 es (1) un alquileo C_1 a C_6 de cadena lineal o (2) un enlace de conexión.
- 5 9. Un compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde X^3 es (1) un alquileo C_1 a C_6 de cadena lineal o (2) un alquileo C_2 a C_6 de cadena lineal.
10. Un compuesto, o una sal del mismo, o un solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es por lo menos un miembro seleccionado dentro del grupo que consiste de:
- ácido 3-[1-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico,
- 10 ácido 3-{1-[4-(benciloxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico,
- ácido 3-[1-(4-hidroxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico
- ácido 3-[1-(4-fluorofenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico,
- ácido 3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico,
- ácido 3-{3-(2-feniletíl)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-5-il]propanoico,
- 15 ácido 3-{1-[4-(metoximetil)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico,
- ácido 3-{1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico,
- ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico y
- ácido (2E)-3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico
- y sus sales o sus solvatos.
- 20 11. Una sal de un compuesto, o un solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha sal es 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoato de sodio, sal de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol de ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico, y/o sal de L-arginina de ácido 3-[1-(4-fenoxifenil)-3-(2-feniletíl)-1H-indol-5-il]propanoico.
- 25 12. Un inhibidor de $c\text{PLA}_2$, un inhibidor de producción de ácido araquidónico, un inhibidor de producción de prostanoide, un inhibidor de producción de prostaglandina, un inhibidor de producción de leucotrieno, un inhibidor de producción de prostaglandina E_2 , un inhibidor de producción de prostaglandina D_2 , un inhibidor de producción de tromboxano A_2 o B_2 , un inhibidor de producción de cisteinil leucotrienos, un inhibidor de producción leucotrieno B_4 , un inhibidor de producción de factor de activación plaquetaria (PAF) que comprende, como ingrediente activo, un compuesto o una sal del mismo o un solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 30 13. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto o una sal del mismo farmacológicamente aceptable o un solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad en la que está implicada la $c\text{PLA}_2$.
- 35 15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad en la que está implicada $c\text{PLA}_2$ es una enfermedad inflamatoria o una enfermedad alérgica.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, 14 o 15, que es para la prevención o el tratamiento de:
- una enfermedad respiratoria inflamatoria, p.ej. seleccionada de asma, rinitis alérgica, inflamación crónica y aguda de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar aguda y fibrosis pulmonar;
- 40 una enfermedad inflamatoria alérgica de las vías respiratorias seleccionada de asma bronquial y rinitis alérgica;
- una enfermedad en la que está implicada $c\text{PLA}_2$ seleccionada de artritis reumatoide, osteoartritis, dismenorrea y dolor agudo;
- una enfermedad causada por la producción PGE_2 , seleccionada de artritis reumatoide, osteoartritis y dolor agudo; o
- 45 en la que está implicada PLA_2 seleccionada de esclerosis múltiple, lesión por isquemia cerebral/reperfusión, dermatitis, urticaria, eczema, prurigo, pancreatitis, psoriasis, colitis inflamatoria, alergia alimentaria, colitis alérgica,

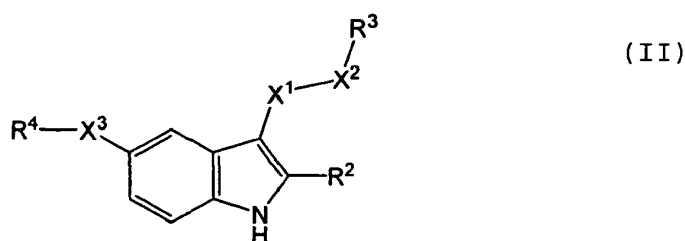
osteoporosis o aterosclerosis.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para la prevención o el tratamiento de artritis reumatoide o asma bronquial.

18. Un método para la producción de un compuesto, o una sal del mismo, de fórmula (I):



en donde R¹, R², R³, X¹, X² y X³ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende hacer reaccionar un compuesto (II), o una sal del mismo, de fórmula (II):

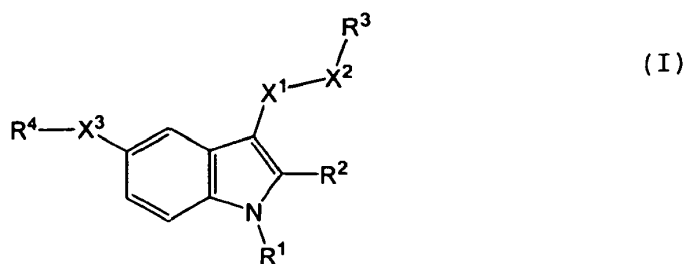


con un compuesto o una sal del mismo, que tiene la fórmula (III):

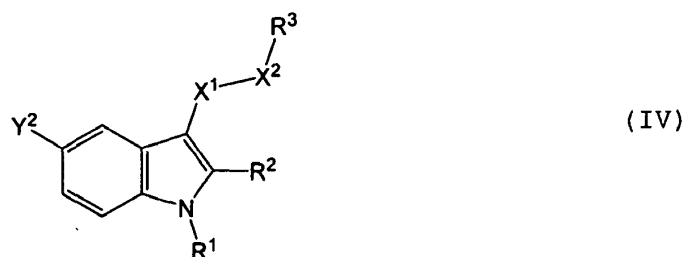


en donde Y¹ es un átomo de halógeno o un triflato y, en caso necesario, separar y/o reducir los grupos protectores.

19. Un método para la producción de un compuesto, o una sal del mismo, de fórmula (I):



15 en donde R¹, R², R³, R⁴, X¹, X² y X³ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende hacer reaccionar un compuesto (IV), o una sal del mismo, de fórmula (IV):

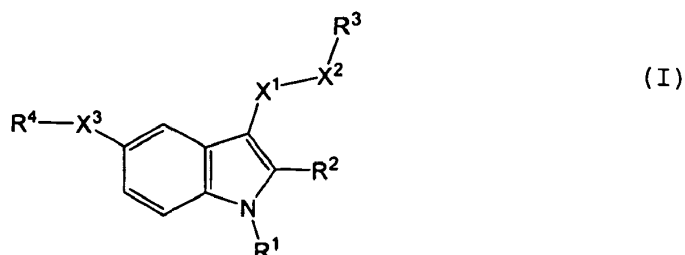


en donde Y² es un átomo de halógeno, con un compuesto (V), o una sal del mismo, de fórmula (V):

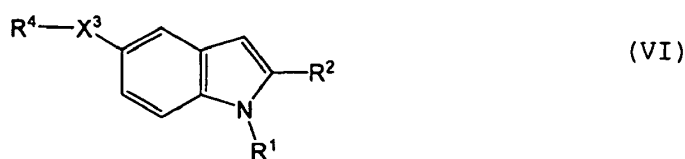


y, en caso necesario, separar y/o reducir los grupos protectores.

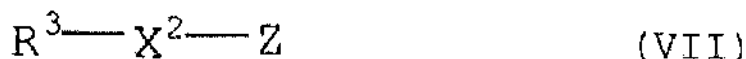
20. Un método para producir un compuesto, o una sal del mismo, de fórmula (I):



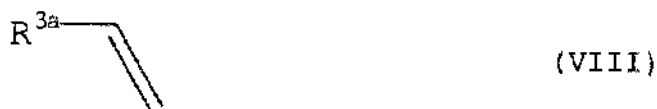
5 en donde R¹, R², R³, R⁴, X¹, X² y X³ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende hacer reaccionar un compuesto, o una sal del mismo, de fórmula (VI):



con un compuesto de fórmula (VII):

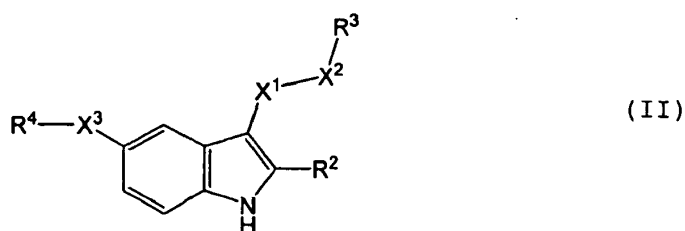


10 en donde Z es un grupo halocarbonilo o un grupo (1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)carbonilo o un compuesto, una sal del mismo, de fórmula (VIII):



15 en donde R^{3a} es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que incluyen uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, átomos distintos de carbono, y pueden opcionalmente estar sustituidos con uno a cinco grupos seleccionados de (i) un átomo de halógeno, (ii) un alquilo C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (iii) un cicloalquilo C₃ a C₆, (iv) un hidroxilo (v) un alcoxi C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno (vi) un alquilendioxi C₁ a C₅, (vii) un alquiltio C₁ a C₆ no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (viii) un amino, (ix) un monoalquilamino C₁ a C₆, y (x) un dialquilamino C₁ a C₆ y, en caso necesario, separar y/o reducir los grupos protectores.

20 21. Un compuesto, o una sal del mismo, de fórmula (II):



en donde R², R³, R⁴, X¹, X² y X³ son como se definen en la reivindicación 1, y opcionalmente como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, pero sin incluir los siguientes compuestos:

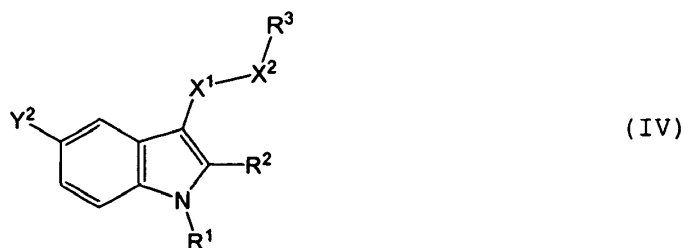
25 (i) un compuesto en donde R² es un átomo de hidrógeno o un metilo, R³ es un piridilo no sustituido, R⁴ es COOR⁵ en donde R⁵ es hidrógeno, t-butilo o bencilo, X¹ es metileno, X² es un enlace de conexión, X³ es alquenileno C₂ o

alquileo C₃;

(ii) un compuesto en donde R² es metilo, R³ es imidazol no sustituido, R⁴ es COOR⁵ en donde R⁵ es bencilo, X¹ es metileno, X² es un enlace de conexión, X³ es alquileo C₂; y

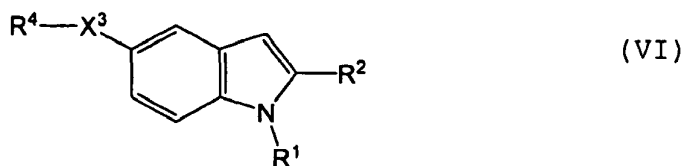
5 (iii) un compuesto en donde R es un átomo de hidrogeno, R es fenilo, R⁴ es COOR⁵, en donde R⁵ es un átomo de hidrógeno, X¹ es metileno, X² es alquileo C₁, X³ es alquileo C₁.

22. Un compuesto, o una sal del mismo, de fórmula (IV):



en donde R¹, R², R³, X¹ y X² son como se definen en la reivindicación 1 y opcionalmente como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 8 y 9, e Y es un átomo de halógeno.

10 23. Un compuesto, o una sal del mismo, de fórmula (VI):



en donde R¹, R², R⁴, y X³ son como se definen en la reivindicación 1 y opcionalmente como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4, 6, 7 y 9, pero sin incluir los compuestos siguientes:

15 (i) un compuesto en donde R¹ es 4-fluorofenilo, R² es un átomo de hidrógeno, R⁴ es ciano o tetrazol, X³ es alquileo C₁;

(ii) un compuesto en donde R¹ es 3-piridilo no sustituido, R es un átomo de hidrógeno, R⁴ es COOR⁵ en donde R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₂, X³ es alquilenilo C₂.