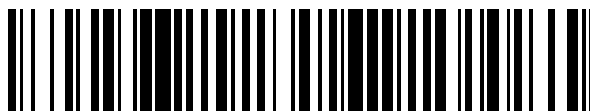


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 268**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/42** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 405/06** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 409/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2007 E 07756963 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 1984334**

54 Título: **Compuestos de amida, éster, tioamida y tioléster de ácido indol-3-carboxílico que portan grupos arilo o heteroarilo que tienen actividad biológica antagonista del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P)**

30 Prioridad:

**15.02.2006 US 774102 P**

**11.01.2007 US 884470 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.05.2014**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 DUPONT DRIVE  
IRVINE CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**BEARD, RICHARD L.;  
DONELLO, JOHN E.;  
YUAN, HAIQING;  
LIU, XIAOXIA;  
DUONG, TIEN;  
COLON, DIANA F. y  
HU, YIHUI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 461 268 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de amida, éster, tioamida y tioletéster de ácido indol-3-carboxílico que portan grupos arilo o heteroarilo que tienen actividad biológica antagonista del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P)

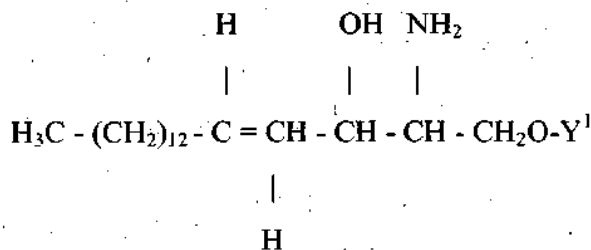
## Fundamento de la invención

## 5 1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados y/o análogos de esfingosina y composiciones farmacéuticas, que incluyen dichos derivados y/o análogos, que son útiles como fármacos para el tratamiento de infecciones por hongos, enfermedades alérgicas, trastornos inmunes, etc.

## 2. Compendio de la técnica

- 10 La esfingosina es un compuesto que tiene la estructura química mostrada en la fórmula general descrita posteriormente, en que Y<sup>1</sup> es hidrógeno. Se sabe que varios esfingolípidos, que tienen esfingosina como un constituyente, se distribuyen ampliamente en el cuerpo vivo incluyendo en la superficie de membranas celulares de células en el sistema nervioso.



- 15 Un esfingolípido es uno de los lípidos que tienen importantes papeles en el cuerpo vivo. Una enfermedad llamada lipodosis está provocada por acumulación de un esfingolípido especificado en el cuerpo. Los esfingolípidos presentes en membranas celulares funcionan para regular el crecimiento celular; participar en el desarrollo y diferenciación de células; funcionan en nervios; están implicados en la infección y malignidad de células; etc. Muchos de los papeles fisiológicos de los esfingolípidos faltan por resolverse. Recientemente se ha indicado la posibilidad de que la
- 20 ceramida, un derivado de esfingosina, tenga un papel importante en el mecanismo de la transducción de señal celular, y se han presentado estudios sobre su efecto en la apoptosis y el ciclo celular.

La esfingosina-1-fosfato es un importante metabolito celular, derivado de la ceramida que se sintetiza de nuevo o como parte del ciclo de la esfingomielina (en células animales). Se ha encontrado también en insectos, levaduras y plantas.

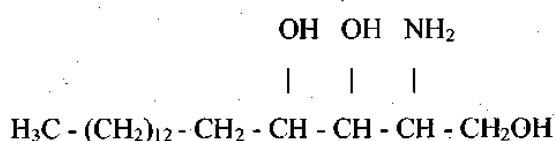
- 25 La enzima, ceramidasa, actúa sobre las ceramidas para liberar esfingosina, que se fosforila por la esfingosina quinasa, una enzima ubicua en el citosol y retículo endoplasmático, para formar esfingosina-1-fosfato. La reacción inversa puede darse también mediante la acción de esfingosina fosfatasas, y las enzimas actúan en concierto para controlar las concentraciones celulares del metabolito, cuyas concentraciones son siempre bajas. En plasma, dicha concentración puede alcanzar de 0,2 a 0,9 μM, y el metabolito se encuentra en asociación con las lipoproteínas, especialmente la HDL. Debería anotarse también que la formación de esfingosina-1-fosfato es una etapa esencial en el catabolismo de bases esfingoides.

- 35 Como sus precursores, la esfingosina-1-fosfato es una potente molécula mensajera que opera quizás únicamente tanto intra- como inter-celularmente, aunque con funciones muy diferentes de ceramidas y esfingosina. El equilibrio entre estos varios metabolitos esfingolípidos puede ser importante para la salud. Por ejemplo, en la célula, la esfingosina-1-fosfato promueve la división celular (mitosis) en oposición a la muerte celular (apoptosis), que inhibe. Intracelularmente, también funciona para regular la movilización del calcio y el crecimiento celular en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares. La opinión habitual parece sugerir que el equilibrio entre niveles de esfingosina-1-fosfato y ceramida y/o esfingosina en las células es crítica para su viabilidad. En común con los lisofosfolípidos, especialmente ácido lisofosfatídico, con el que tiene algunas similitudes estructurales, la esfingosina-1-fosfato ejerce muchos de sus efectos extra-celulares a través de la interacción con cinco receptores específicos acoplados con proteína G en las superficies celulares. Estos son importantes para el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, maduración vascular, desarrollo cardíaco e inmunidad, y para el movimiento celular dirigido. Así, los ligandos de esfingosina serían útiles en el tratamiento de trastornos angiogénicos tales como degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) y varios cánceres, etc.

- 45 La esfingosina-1-fosfato se almacena en concentraciones relativamente altas en plaquetas humanas, que carecen de las enzimas responsables para su catabolismo, y se libera en la corriente sanguínea por activación de estímulos fisiológicos, tales como factores de crecimiento, citoquinas, y agonistas de receptor y antígenos. Puede tener

también un papel crítico en la agregación de plaquetas y trombosis y podría agravar la enfermedad cardiovascular. Por otro lado, la concentración relativamente alta del metabolito en lipoproteínas de alta densidad (HDL) puede tener implicaciones beneficiosas para la aterogénesis. Por ejemplo, hay sugerencias recientes de que la esfingosina-1-fosfato, junto con otros lípidos tales como esfingosilfosforilcolina y lisosulfatida, son responsables de los efectos clínicos beneficiosos de HDL estimulando la producción de la potente molécula de señalización antiaterogénica óxido nítrico por el endotelio vascular. Además, como ácido lisofosfatídico, es un marcador para ciertos tipos de cáncer, y hay evidencia de que su papel en la división o proliferación celular puede tener una influencia en el desarrollo de cánceres. Estos son temas habituales que están atrayendo gran interés entre los investigadores médicos, y el potencial para intervención terapéutica en el metabolismo de esfingosina-1-fosfato está bajo activa investigación.

Los hongos y plantas tienen esfingolípidos y la principal esfingosina contenida en estos organismos tiene la fórmula descrita posteriormente. Se sabe que estos lípidos tienen papeles importantes en el crecimiento celular de hongos y plantas, aunque los detalles de los papeles tienen que resolverse.



Recientemente se ha sabido que los derivados de esfingolípidos y sus compuestos relacionados muestran una variedad de actividades biológicas a través de la inhibición o estimulación de las rutas del metabolismo. Estos compuestos incluyen inhibidores de proteína quinasa C, inductores de apoptosis, compuestos inmuno-supresores, compuestos fungicidas y similares. Las sustancias que tienen estas actividades biológicas se espera que sean compuestos útiles para varias enfermedades.

Los derivados de esfingosina se han preparado en varias patentes. Por ejemplo, véase las Patentes de EE.UU. 4.952.683; 5.110.987; 6.235.912 B1 y 6.239.297 B1.

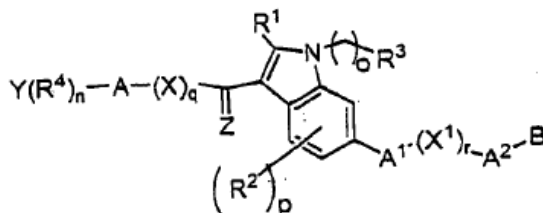
Además, los compuestos que son similares a ciertos derivados de esfingosina, pero que no se presentan como que son ligandos para los receptores de esfingosina, se presentan en varias patentes y solicitudes de patente publicadas. Véase por ejemplo, las Patentes de EE.UU. 5.294.722; 5.102.901; 5.403.851 y 5.580.878. La Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. núm. U.S. 2003/0125371 A2. Mientras ciertos de los compuestos presentados en las patentes anteriores son indoles, no parece que los compuestos de indol se hayan presentado como siendo ligandos para el receptor de esfingosina o teniendo actividad como agonistas o antagonistas de esfingosina.

El documento WO 01/98301 describe compuestos de pirazolopiridina para usar en la modulación de esfingosina-1-receptor.

### Compendio de la invención

La presente invención proporciona unos compuestos que son agonistas y/o antagonistas del receptor de esfingosina-1-fosfato, y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

Estos compuestos se representan por la fórmula I:



Fórmula I

en donde:  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 12 carbonos, alqueno que tiene 2 a 6 carbonos y 1 o 2 dobles enlaces, alquino que tiene 2 a 6 carbonos y 1 o 2 triples enlaces, grupos hidrocarburo carbocíclicos que tienen de 3 a 20 átomos de carbono,

grupos heterocíclicos que tienen hasta 20 átomos de carbono y al menos uno de oxígeno, nitrógeno y/o azufre en el anillo, halo, haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, arilalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>20</sub>, alquil C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub> carbonilo, formilo, oxicarbonilo, carboxi, carboxilato de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, alquil C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub> amida, aminocarbonilo, amino, ciano, diazo, nitro, tio, sulfoxilo y grupos sulfonilo;

5 X es NH;

X<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en NR<sup>5</sup>, O y S;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, un grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos, fenilo o alquilfenilo en donde el grupo alquilo tiene 1-7 átomos de carbono;

Y es un grupo fenilo o un grupo piridilo, cada uno de los cuales puede estar unido a A en cualquier posición;

10 Z es O;

n es 0 o un número entero de 1 a 5;

o es 0 o un número entero de 1 a 3;

p es 0 o un número entero de 1 a 3;

q es 1;

15 r es 0 o 1;

A es CH<sub>2</sub>;

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>

20 en donde v es 0 o un número entero de 1 a 12, alquilo de cadena ramificada que tiene 3 a 12 carbonos, cicloalquilo que tiene 3 a 12 carbonos, alqueno que tiene 2 a 10 carbonos y 1-3 dobles enlaces y alquino que tiene 2 a 10 carbonos y 1 a 3 triples enlaces; B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OR<sup>6</sup>, COOR<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, COR<sup>10</sup>, CH=NOR<sup>11</sup>, CH=NNR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>

25 en donde R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 12 carbonos, alqueno que tiene 2 a 6 carbonos y 1 o 2 dobles enlaces, alquino que tiene 2 a 6 carbonos y 1 o 2 triples enlaces, un grupo hidrocarburo carbocíclico que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, un grupo heterocíclico que tiene hasta 20 átomos de carbono y al menos uno de oxígeno, nitrógeno y/o azufre en el anillo, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 12 carbonos, alqueno que tiene 2 a 6 carbonos y 1 o 2 dobles enlaces, alquino que tiene 2 a 6 carbonos y 1 o 2 triples enlaces, un grupo hidrocarburo carbocíclico que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, un grupo heterocíclico que tiene hasta 20 átomos de carbono y al menos uno de oxígeno, nitrógeno y/o azufre en el anillo, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> y/o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, juntos, pueden formar un radical carbono divalente de 2 a 5 carbonos para formar un anillo heterocíclico con nitrógeno, en donde cualquiera de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> o R<sup>13</sup> pueden estar sustituidos con, uno o más radicales halógeno, hidroxilo, alquilo, ciano, nitro, mercapto o tior; con tal que sin embargo, cuando v sea 0, y r sea 0, B no sea hidrógeno; o B es un grupo hidrocarburo carbocíclico que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico que tiene hasta 20 átomos de carbono y al menos uno de oxígeno, nitrógeno y/o azufre en el anillo, y en donde cuando dicho B es un grupo B carbocíclico o heterocíclico puede estar unido a A<sup>2</sup> en cualquier posición, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

En la realización preferida de la presente invención:

Preferiblemente, n es 0 o un número entero de 1 o 2 y R<sup>4</sup> es fluoro.

40 Preferiblemente, R<sup>1</sup> es i-propilo.

Preferiblemente, R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en fenilo, que puede estar sustituido con uno o dos grupos fluoro, y piridilo.

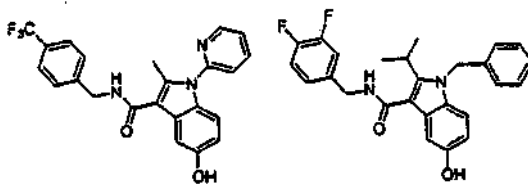
Preferiblemente, p es 0.

Preferiblemente, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> están ausentes, es decir, el índice v es 0 tanto para A<sup>1</sup> como para A<sup>2</sup>.

45 Preferiblemente, B es OR<sup>6</sup> o COOR<sup>7</sup>.

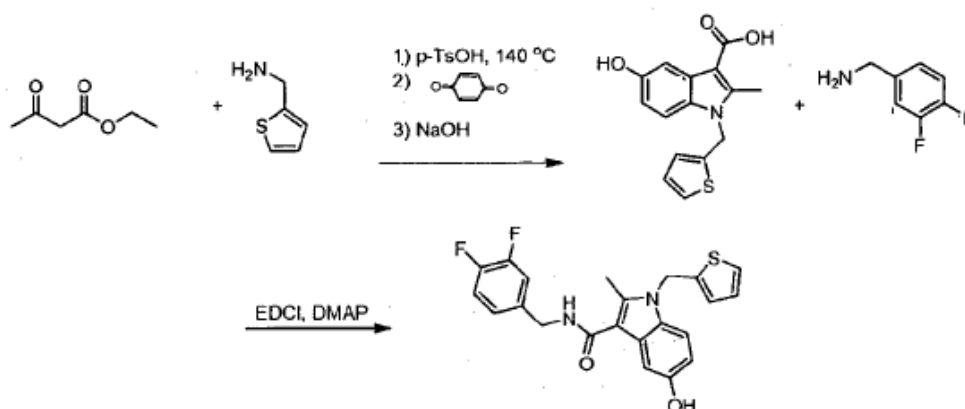
Preferiblemente, B es CR<sup>10</sup>=NOR<sup>11</sup>R<sup>10</sup> en donde R<sup>10</sup> es H y R<sup>11</sup> es metilo o i-butilo o B es CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> en donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo y propilo, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con N, forman un anillo de 5 miembros. Preferiblemente, A<sup>1</sup> está ausente, r es 0, A<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub> y B es OR<sup>6</sup>, en donde R<sup>6</sup> es H.

Ejemplos específicos de los compuestos de fórmula I incluyen

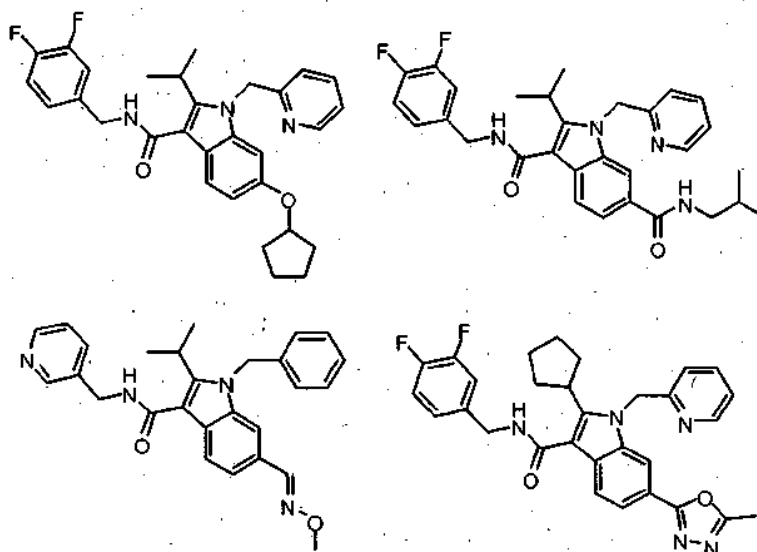


Estos compuestos pueden sintetizarse como se ilustra por el esquema de síntesis posterior:

Esquema 1



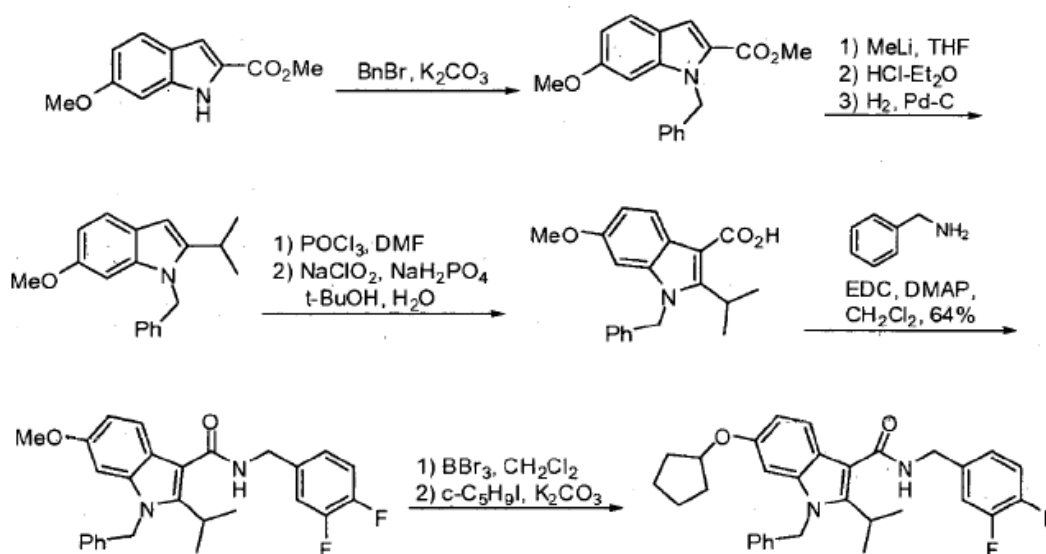
- 5 En general, se trata un beta-cetoéster (por ejemplo, acetoacetato de etilo) con una amina (por ejemplo, 2-tiofenometilamina) en presencia de un ácido orgánico (por ejemplo, ácido para-toluensulfónico) y 1,4-benzoquinona para producir un ácido 5-hidroxiindol-3-carboxílico (por ejemplo, ácido 5-hidroxi-2-metil-1-(2-tiofenometil)indol-3-carboxílico) después de la hidrólisis del éster con una base fuerte tal como hidróxido sódico en un disolvente adecuado tal como etanol. El ácido carboxílico se hace reaccionar adicionalmente con una amina en presencia de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) para producir 5-hidroxiindol-3-carboxamida (por ejemplo, 3,4-difluorofenilmetil-5-hidroxi-2-metil-1-(2-tiofenometil)indol-3-carboxamida). El ácido carboxílico puede tratarse también
- 10 con un alcohol o tiol en presencia de EDC para producir derivados de éster y tioletéster, respectivamente. Ejemplos específicos de los compuestos de una de las realizaciones preferidas incluyen



- 15 Algunos compuestos en el alcance de la invención pueden prepararse como se representa en el Esquema 1. Así, se trata 6-metoxiindol-2-carboxilato de metilo con un compuesto electrófilo (por ejemplo, bromuro de bencilo) en

5 presencia de una base débil (por ejemplo, carbonato de potasio) para producir un indol N-alquilado (por ejemplo, 1-bencil-6-metoxiindol-2-carboxilato de metilo). El grupo 2-carboxilato se convierte a un grupo alquilo mediante un procedimiento de tres etapas: reacción de Grignard, eliminación e hidrogenación. El 2-alquilindol resultante se carboxila en la posición 3 por tratamiento con dimetilformamida y oxiclورو de fósforo seguido por oxidación con hipoclorito sódico del aldehído resultante. El ácido carboxílico puede funcionalizarse adicionalmente por tratamiento con una amina en presencia de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) para producir un derivado de 6-metoxiindol-3-carboxamida (por ejemplo, 3,4-difluorofenilmetil-6-metoxi-2-isopropil-1-bencilindol-3-carboxamida). El ácido carboxílico puede tratarse también con un alcohol o tiol en presencia de EDC para producir derivados de éster y tioléster, respectivamente. El grupo 6-metoxi puede entonces desprotegerse usando tribromuro de boro y el hidróxido resultante someterse a reactivos alquilantes (por ejemplo, yoduro de ciclopentilo/carbonato de potasio) o acilantes (por ejemplo, cloruro de pivaloilo/piridina) para producir una gran variedad de homólogos y derivados de indol 6-sustituido dentro del alcance de la invención.

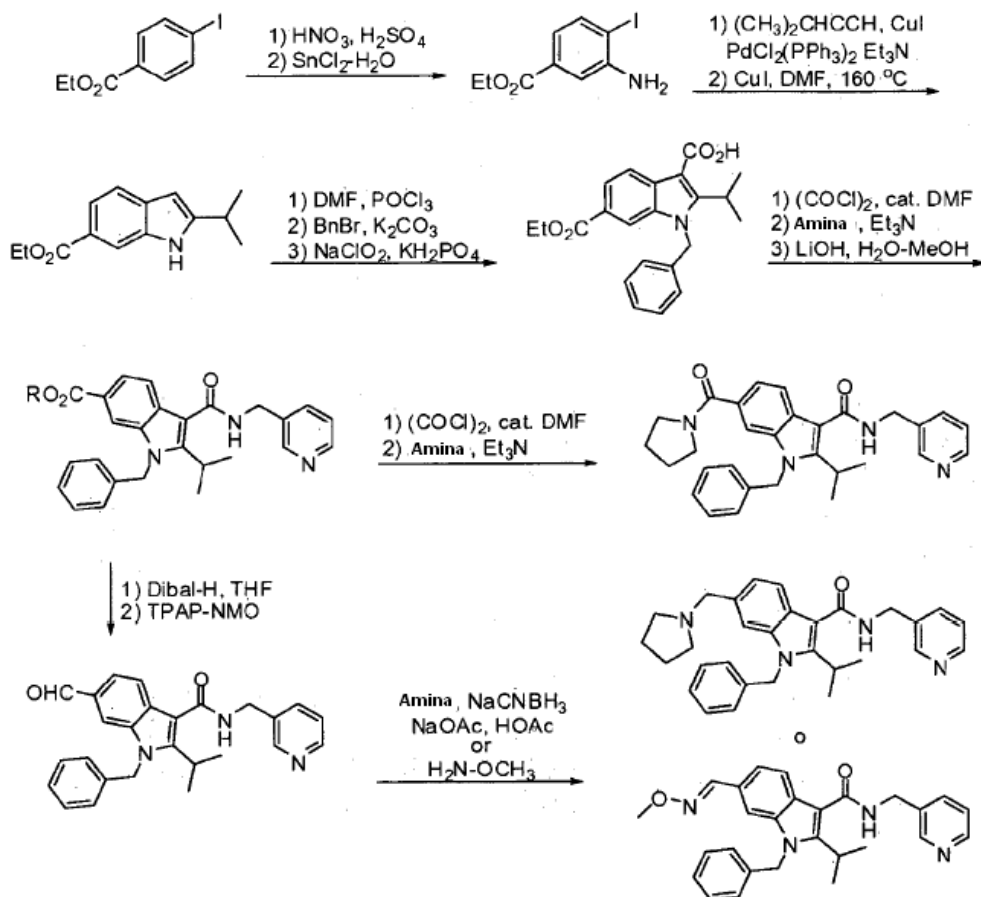
Esquema 2



15 Muchos otros compuestos dentro del alcance de la invención pueden prepararse como se representa en el Esquema 2. Así, el 4-yodobenzoato de etilo puede nitrarse en la posición 3 con ácido nítrico fumante y el nitrocompuesto resultante reducirse en condiciones suaves (por ejemplo, SnCl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O) para producir 3-amino-4-yodobenzoato de etilo. Este compuesto puede convertirse al indol por tratamiento con un alquino terminal (por ejemplo, 3-metilbutino) en presencia de un catalizador de paladio y yoduro de cobre seguido por calentamiento del arilalquino en presencia de yoduro de cobre. El 2-alquilindol resultante puede entonces carbonilarse en la posición 3 por tratamiento con dimetilformamida y oxiclورو de fósforo y N-alquilarse como se describe anteriormente (bromuro de bencilo, carbonato de potasio), seguido por oxidación con hipoclorito sódico para producir un ácido N-alquilindol-3-carboxílico. El ácido carboxílico puede funcionalizarse adicionalmente por tratamiento con una amina en presencia de EDC para

20

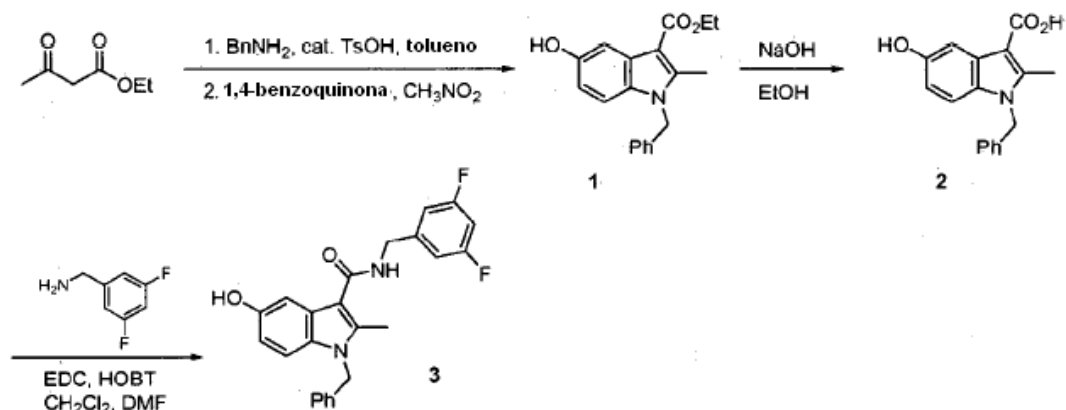
Esquema 3



producir un derivado de 6-metoxiindol-3-carboxamida (por ejemplo, 3-piridilmetil 1-bencil-6-carboetoxi-2-isopropilindol-3-carboxamida). El ácido carboxílico puede tratarse también con un alcohol o tiol en presencia de EDC para producir unos derivados de éster y tioletéster, respectivamente. El grupo 6-carboetoxi puede funcionalizarse adicionalmente para producir una gran variedad de homólogos y derivados de indol 6-sustituído dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, el grupo 6-carboetoxi puede hidrolizarse con base fuerte y el ácido carboxílico resultante convertirse al cloruro de ácido carboxílico, que podría hacerse reaccionar con varios alcoholes o aminas en presencia de base para producir derivados de éster o amida, respectivamente, tal como 3-piridilmetil 1-bencil-2-isopropil-6-(1-pirrolidinilcarbamoil)indol-3-carboxamida. De forma alternativa, el grupo 6-carboetoxi podría reducirse a un alcohol y re-oxidarse a un intermedio aldehído, que puede entonces tratarse con una amina en condiciones reductoras para dar derivados amina tal como 3-piridilmetil 1-bencil-2-isopropil-6-(1-pirrolidinilmetil)-indol-3-carboxamida. El aldehído puede también tratarse con compuestos de oxima o hidrazina para producir derivados de oxima e hidrazona, respectivamente. Así, muchos compuestos dentro del alcance de la invención pueden producirse por la ruta general representada en el Esquema 3.

15 Los compuestos bencilamino correspondientes pueden prepararse según el Esquema 4, posterior.

Esquema 4



### Descripción detallada de la invención

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos como se usan a lo largo de esta memoria tienen los siguientes significados:

- 5 "Me" se refiere a metilo.
- "Et" se refiere a etilo.
- "tBu" se refiere a t-butilo.
- "iPr" se refiere a i-propilo.
- "Ph" se refiere a fenilo.
- 10 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a esas sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres y que se obtienen por reacción con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares.
- 15 "Alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal, ramificado o cíclico. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene 1 a 12 carbonos. Más preferiblemente, es un alquilo inferior de 1 a 7 carbonos, lo más preferiblemente 1 a 4 carbonos. Grupos alquilo típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo y similares. El grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alcoxi, =O, =S,  $\text{NO}_2$ , halógeno, dimetilamino y SH.
- 20 "Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal, ramificado o cíclico que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Preferiblemente, el grupo alquenilo tiene 2 a 12 carbonos. Más preferiblemente, es un alquenilo inferior de 2 a 7 carbonos, lo más preferiblemente 2 a 4 carbonos. El grupo alquenilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alcoxi, O, S,  $\text{NO}_2$ , halógeno, dimetilamino y SH.
- 25 "Alquinilo" se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal, ramificado o cíclico que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Preferiblemente, el grupo alquinilo tiene 2 a 12 carbonos. Más preferiblemente, es un alquinilo inferior de 2 a 7 carbonos, lo más preferiblemente 2 a 4 carbonos. El grupo alquinilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alcoxi, O, S,  $\text{NO}_2$ , halógeno, dimetilamino y SH.
- 30 "Alcoxi" se refiere a un grupo "O-alquilo".
- "Ariilo" se refiere a un grupo aromático que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugados e incluye grupos ariilo carbocíclico, ariilo heterocíclico y biarilo. El grupo ariilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trihalometilo, hidroxilo, SH, OH,  $\text{NO}_2$ , amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo y amino.
- 35 "Alcarilo" se refiere a un alquilo que está unido de forma covalente a un grupo ariilo. Preferiblemente, el alquilo es un alquilo inferior.



"Arioxi" se refiere a un grupo "O-arilo".

"Arialaquioxo" se refiere a un grupo "O-alcarilo".

"Arilo carbocíclico" se refiere a un grupo arilo en donde los átomos del anillo son carbonos.

5 "Arilo heterocíclico" se refiere a un grupo arilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos como átomos del anillo, siendo carbono el resto de los átomos del anillo. Los heteroátomos incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno.

"Hidrocarbilo" se refiere a un radical hidrocarbonado que tiene solo átomos de carbono e hidrógeno. Preferiblemente, el radical hidrocarbilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono y lo más preferiblemente de 1 a 7 átomos de carbono.

10 "Hidrocarbilo sustituido" se refiere a un radical hidrocarbilo en donde uno o más, aunque no todos, los átomos de hidrógeno y/o carbono están sustituidos por un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo o un radical que incluye un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, por ejemplo, fluoro, cloro, ciano, nitro, hidroxilo, fosfato, tiol, etc.

"Amida" se refiere a  $-C(O)-NH-R'$ , en donde R' es alquilo, arilo, alquilarilo o hidrógeno.

"Éster" se refiere a  $-C(O)-O-R'$ , en donde R' es alquilo, arilo o alquilarilo.

15 "Tioamida" se refiere a  $-C(S)-NH-R'$ , en donde R' es alquilo, arilo, alquilarilo o hidrógeno.

"Tioléster" se refiere a  $-C(O)-S-R'$ , en donde R' es alquilo, arilo, alquilarilo o hidrógeno.

"Amina" se refiere a un grupo  $-N(R'')R'''$ , en donde R'' y R''' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo y alquilarilo.

"Tioéter" se refiere a  $-S-R''$ , en donde R'' es alquilo, arilo o alquilarilo.

20 "Sulfonilo" se refiere a  $-S(O)_2-R''''$ , donde R'''' es arilo,  $C(CN)=C$ -arilo,  $CH_2CN$ , alquilarilo, sulfonamida, NH-alquilo, NH-alquilarilo o NH-arilo.

Además, alternativamente el sustituyente del resto fenilo, como se muestra posteriormente, se denomina como un sustituyente o, m o p o un sustituyente 2, 3 o 4, respectivamente.

(Obviamente, el sustituyente 5 es también un sustituyente m y el sustituyente 6 es un sustituyente o).

25 Los compuestos específicos de la invención se presentan en la Tabla I, posterior.

Los compuestos pueden evaluarse por su capacidad para activar o bloquear la activación del receptor S1P3 humano en las células T24 que expresan de forma estable el receptor S1P3 humano. En este ensayo se ponen en platos diez mil células/pocillo en platos recubiertos de poli-D-lisina de 384 pocillos un día antes de usar. El medio de crecimiento para la línea celular que expresa el receptor S1P3 es medio de McCoy 5A suplementado con 10% de suero bovino fetal (FBS) tratado con carbón vegetal, 1% de antibiótico-antimicótico y 400 µg/ml de geneticina. En el día del experimento, las células se lavaron dos veces con Solución Salina Equilibrada de Hank suplementada con HEPES 20 mM (tampón HBSS/Hepes). Las células se cargan entonces con tinte con Fluo-4 2 µM diluido en el tampón HBSS/Hepes con Probenecid 1,25 mM y se incuban a 37°C durante 40 minutos. El tinte extracelular se elimina lavando los platos de células cuatro veces antes de colocar los platos en el FLIPR (Lector de Platos por Imágenes Fluorimétricas, Molecular Devices). Los ligandos se diluyen en tampón HBSS/Hepes y se preparan en microplatos de 384 pocillos. El control positivo, Esfingosina-1-fosfato (S1P), se diluye en tampón HBSS/Hepes con 4 mg/ml de albúmina de suero bovino libre de ácidos grasos. El FLIPR transfiere 12,5 µl del microplato de ligando al plato de células y toma medidas fluorescentes durante 75 segundos, tomando lecturas cada segundo, y después durante 2,5 minutos, tomando lecturas cada 10 segundos. Los fármacos se ensayan sobre el intervalo de concentración de 0,61 nM a 10.000 nM. Los datos para respuestas de  $Ca^{+2}$  se obtienen en unidades de fluorescencia arbitrarias y no se traducen a concentraciones de  $Ca^{+2}$ . Los valores  $IC_{50}$  se determinan a través de un análisis de regresión lineal usando el algoritmo de Levenburg Marquardt.

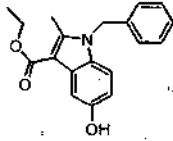
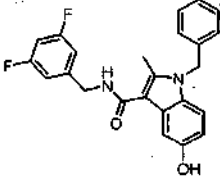
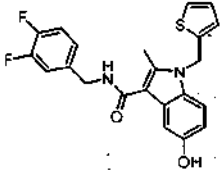
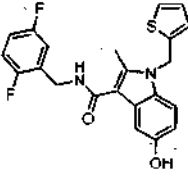
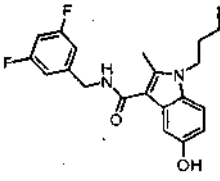
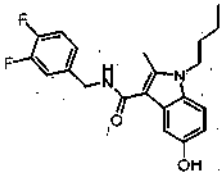
30

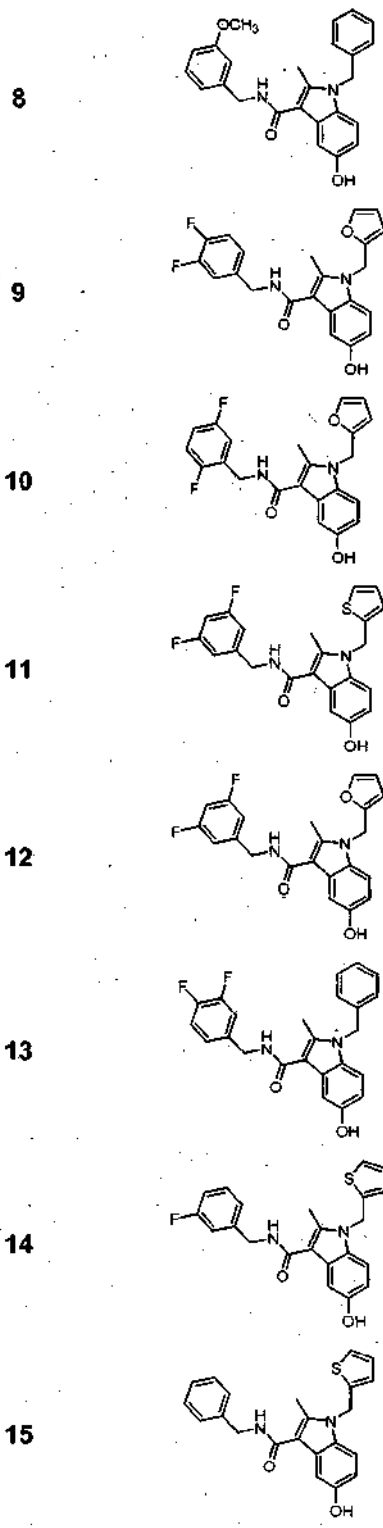
35

40

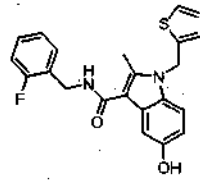
45

Tabla I Actividad antagonista del receptor S1P

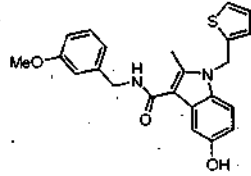
Número de compuesto	Estructura
1	
3	
4	
5	
6	
7	



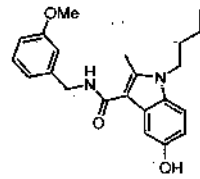
16



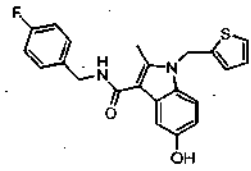
17



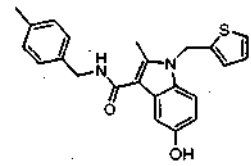
18



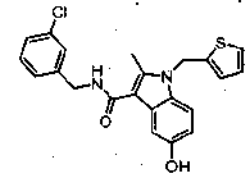
19



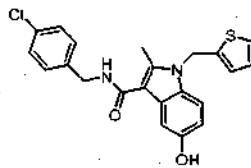
20



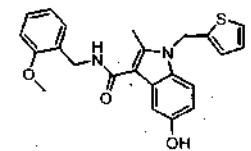
21

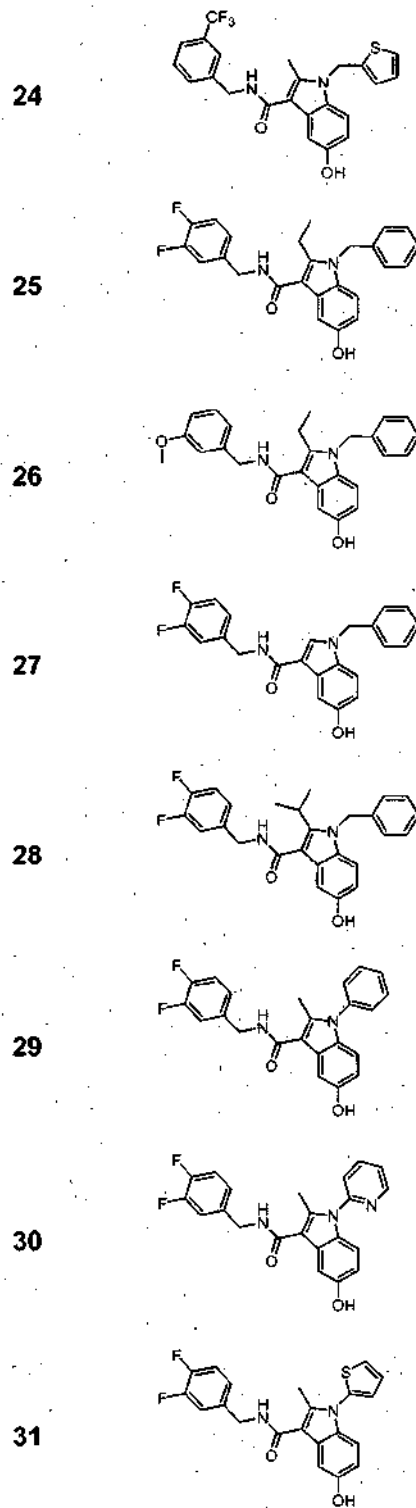


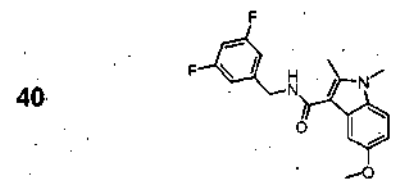
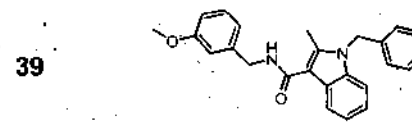
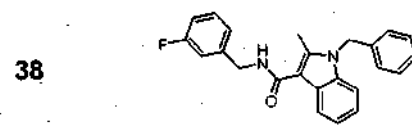
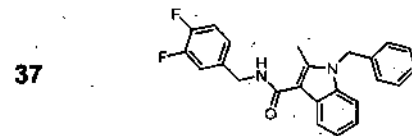
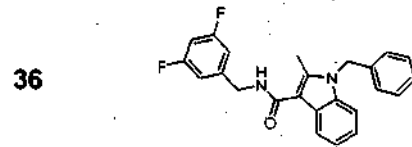
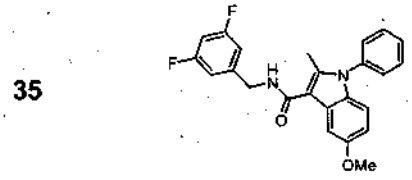
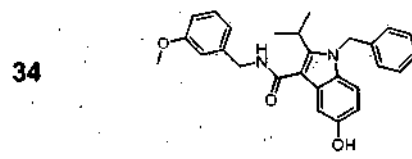
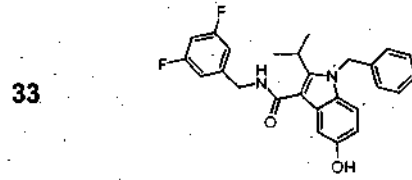
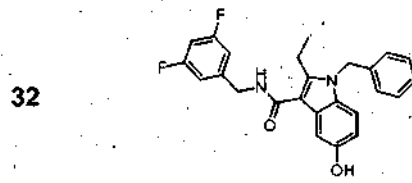
22



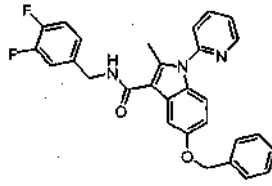
23







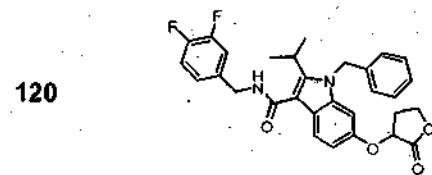
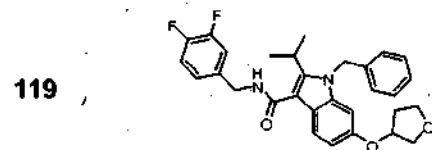
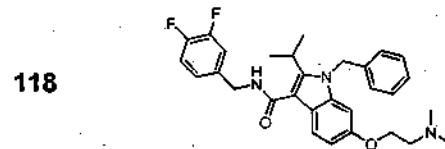
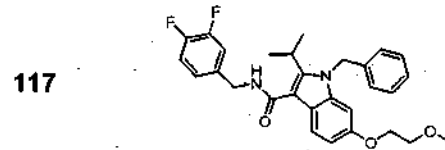
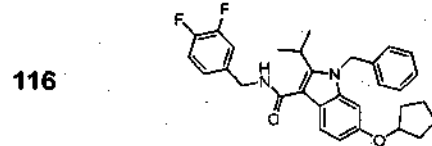
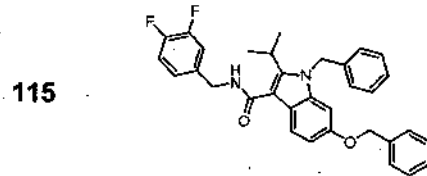
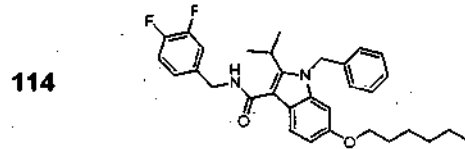
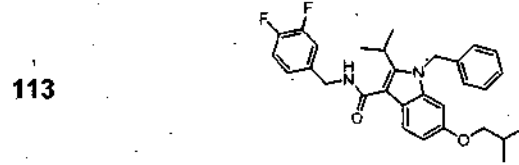
49



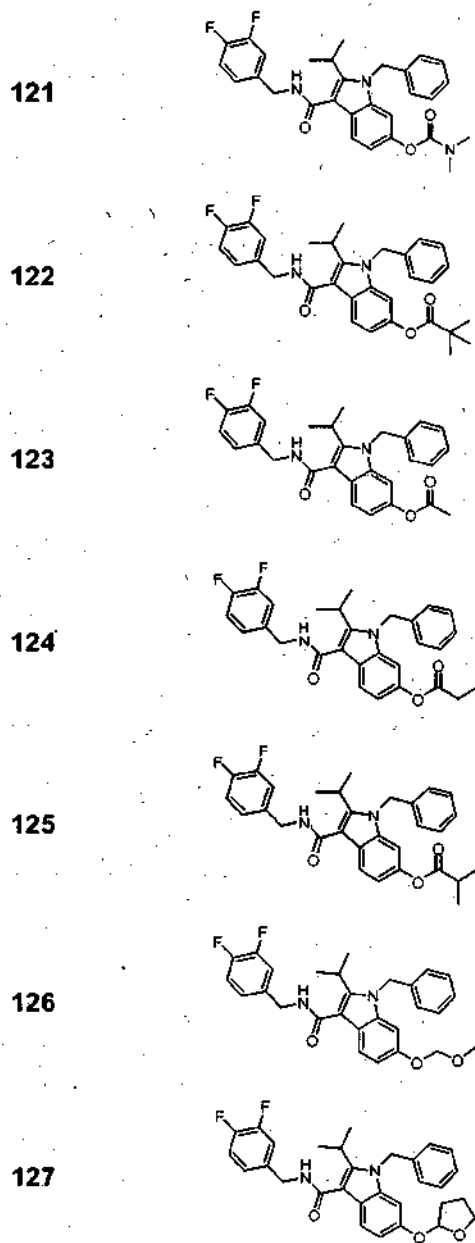
Los compuestos preferidos de la invención se describen en la Tabla 2 posterior:

Tabla 2

Número de compuesto	Estructura
107	
108	
109	
110	
111	
112	







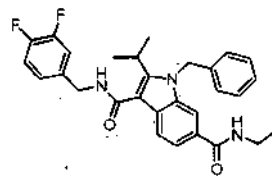
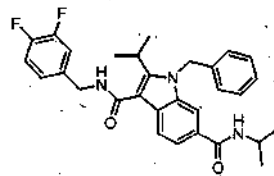
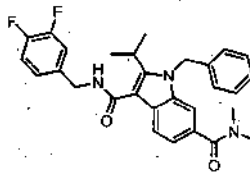
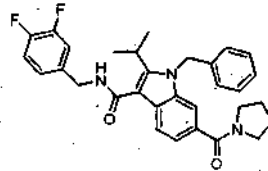
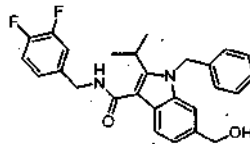
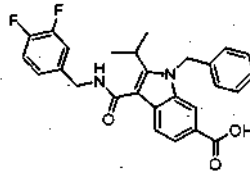
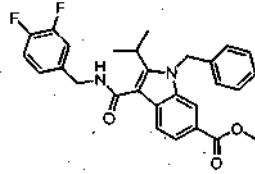
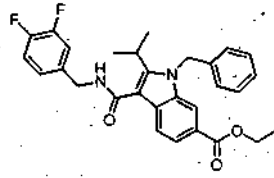
Los compuestos de la Tabla 3 se preparan según procedimientos análogos a los procedimientos de los Esquemas 1 a 4 y/o los Ejemplos posteriores.

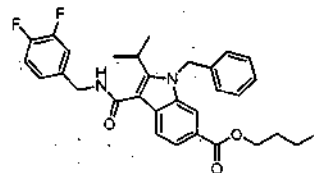
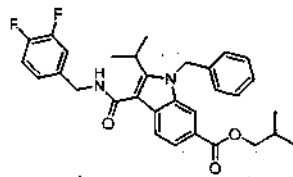
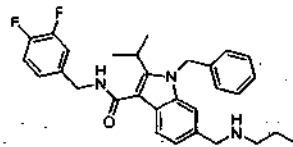
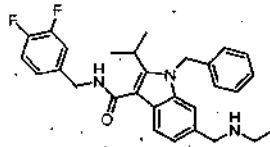
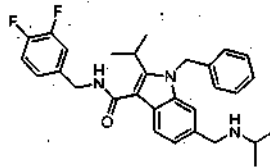
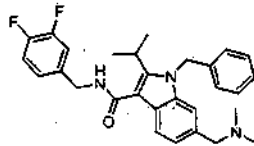
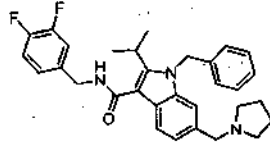
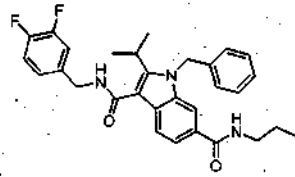
5

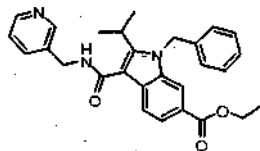
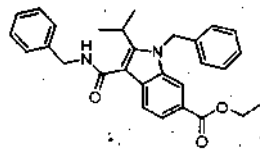
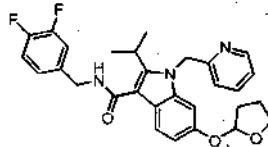
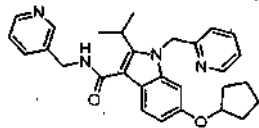
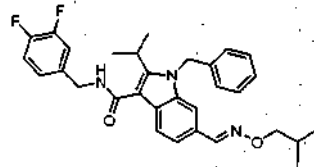
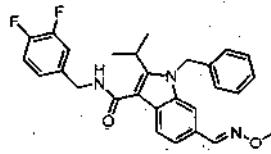
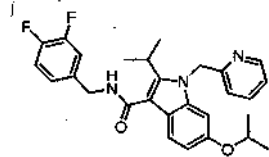
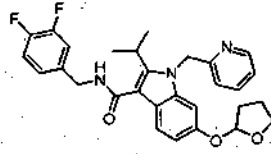
10

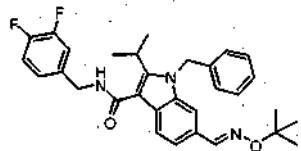
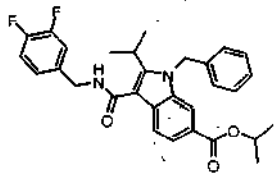
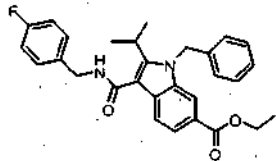
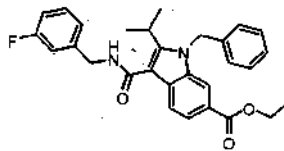
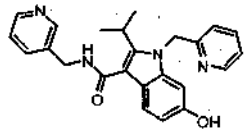
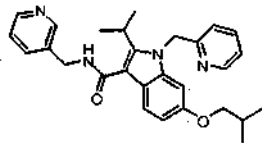
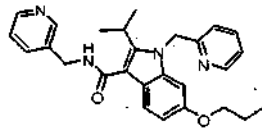
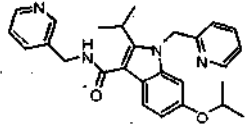
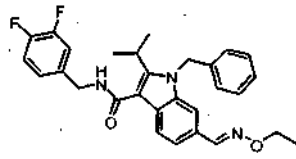
Tabla 3

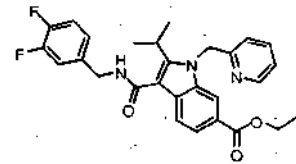
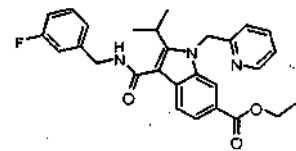
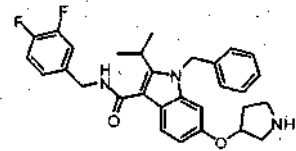
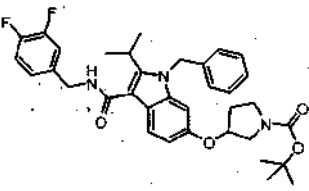
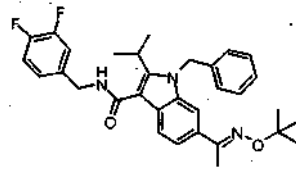
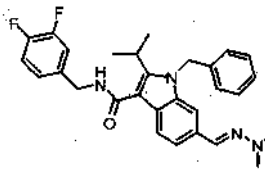
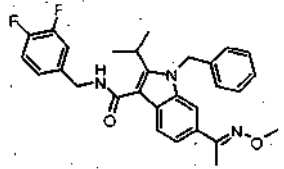
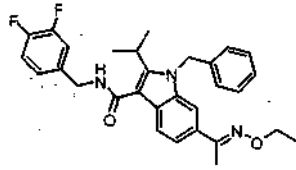
Número de compuesto      Estructura

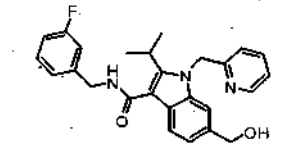
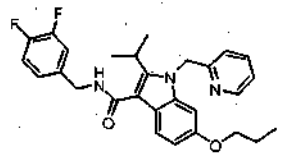
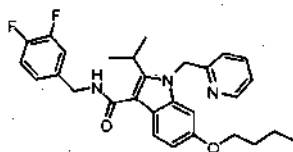
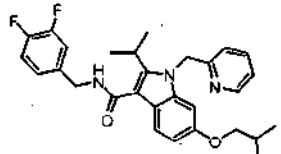
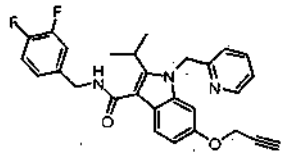
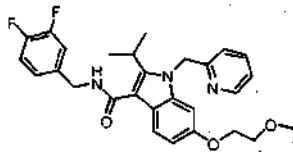
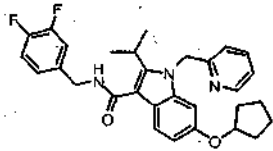
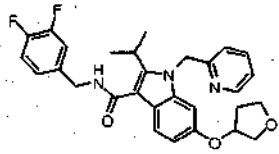


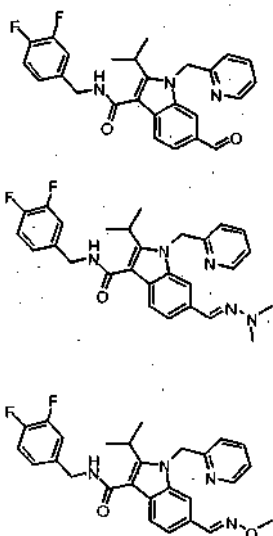












Como resultado de la actividad de los compuestos, es decir, como ligandos de esfingosina, los compuestos anteriores pueden usarse en el tratamiento de las siguientes enfermedades y procesos por las siguientes razones.

#### Glaucoma

- 5 Los subtipos de S1P3 se expresan en células de la red trabecular humana primaria y S1P disminuye el flujo de salida en >30% en ojos porcinos perfundidos (Véase IOVS 45, 2263; 2004) alterando la permeabilidad paracelular.

#### Ojo seco/Inmunología

Induce el secuestro de linfocitos sin afectar a la proliferación de células T.

#### Trastornos de angiogénesis

- 10 El subtipo de receptor S1P3 se expresa en células endoteliales vasculares y la interferencia de siARN de S1P1 y S1P3 inhibe la angiogénesis. S1P además promueve la migración de células endoteliales vasculares y promueve el montaje e integridad de la barrera.

#### Cardiovascular (S1P3)

Los ratones con S1P3 "inactivado" no tienen edema pulmonar inducido por S1P.

- 15 Potencial clínico adicional de ligandos agonistas y antagonistas selectivos de receptores S1P de la invención

El bloqueo de S1P3 para proteger la integridad epitelial en enfermedad pulmonar como síndrome de distrés respiratorio agudo

- 20 El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una reacción seria a varias formas de daños del pulmón. Este es el trastorno más importante que da por resultado el edema pulmonar con permeabilidad aumentada. La incidencia anual de SDRA es entre 1,5 a 13,5 personas por 100.000 en la población general. Ventilación mecánica, sepsis, neumonía, shock, aspiración, trauma (especialmente contusión pulmonar), cirugía mayor, transfusiones masivas, inhalación de humo, reacción o sobredosis de fármacos, embolia grasa y edema pulmonar por reperfusión después de trasplante pulmonar o embolectomía pulmonar pueden todos desencadenar SDRA. La neumonía y la sepsis son los desencadenantes más comunes, y la neumonía está presente en hasta el 60% de los pacientes. La neumonía y sepsis pueden ser o bien causas o complicaciones de SDRA. Es difícil encontrar un buen método para tratar el SDRA en clínica. El tratamiento más fiable es la ventilación con presión espiratoria final positiva (PEEP).

- 30 Las patologías pulmonares que incluyen síndrome de distrés respiratorio adulto se caracterizan por la interrupción de la integridad pulmonar y edema que compromete la función respiratoria. La esfingosina-1-fosfato (S1P) es un mediador lipídico sintetizado y/o almacenado en mastocitos, plaquetas y células epiteliales, con producción sobre-regulada por las citoquinas pro-inflamatorias IL-1 y TNF. La administración de S1P por medio de las vías aéreas aunque no por medio de la vasculatura induce la pérdida pulmonar. Usando ratones sin receptores, los resultados muestran que S1P, que actúa en el receptor S1P<sub>3</sub> expresado en células epiteliales alveolares tanto de tipo I como de tipo II, pero no en el endotelio vascular, induce el edema pulmonar por apertura aguda de la unión estrecha. Los ratones TS pero no sin S1P<sub>3</sub> mostraron interrupción de uniones estrechas epiteliales pulmonares y la aparición de



5 huecos paracelulares entre las células epiteliales por microscopia electrónica en 1 h de exposición de las vías respiratoria a S1P. S1P muestra actividad sinérgica con la citoquina proinflamatoria TNF, mostrando tanto edema pulmonar como mortalidad a dosis de S1P por debajo del umbral. Específicamente, la pre-exposición de ratones a dosis por debajo del umbral de TNF, que sola no indujo el edema pulmonar, exacerbó el edema inducido por S1P y disminuyó la supervivencia. S1P, actuando a través de S1P<sub>3</sub>, regula la integridad epitelial y actúa de forma aditiva con TNF en comprometer la función de la barrera respiratoria. Porque los ratones sin S1P<sub>3</sub> son resistentes a la pérdida pulmonar inducida por S1P, o bien solo o en presencia de TNF, el antagonismo de S1P<sub>3</sub> puede ser útil en la protección de integridad epitelial en enfermedad pulmonar.

10 En base a los datos que muestran que S1P, que actúa a través del receptor S1P<sub>3</sub> expresado en el epitelio pulmonar, es un regulador agudo de la integridad epitelial por interrupción de las uniones estrechas. Se cree que los bloqueantes de S1P<sub>3</sub> son útiles para tratar SDRA.

Regulación de la ruta del receptor de EDG que señala S1P para mejorar el proceso de fallo cardiaco congestivo

15 La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), también denominada fallo cardiaco congestivo (FCC) o solo insuficiencia cardiaca, es un proceso que puede resultar de cualquier trastorno cardiaco estructural o funcional que afecta a la capacidad del corazón para llenarse con o bombear una cantidad suficiente de sangre a través del cuerpo. La causa más común de insuficiencia cardiaca es la enfermedad cardiaca isquémica (infarto de miocardio de enfermedad de la arteria coronaria). La insuficiencia cardiaca izquierda aumentará la hipertensión en el sistema pulmonar, y fallará al eliminar el fluido de la circulación pulmonar que lleva al edema pulmonar.

20 Hay un círculo vicioso en la insuficiencia cardiaca izquierda y el edema pulmonar. La isquemia cardiaca y el infarto reducen la contracción del miocardio que induce la insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar y edema pulmonar. El edema pulmonar aumenta la barrera de oxígeno desde el pulmón a la sangre de la circulación pulmonar, entonces la Po<sub>2</sub> en la arteria disminuirá bruscamente. El suministro de oxígeno al corazón será corto para lo que se necesita para mantener la fuerza de contracción, entonces impone la insuficiencia cardiaca.

25 La causa más común de ICC en los Estados Unidos es la enfermedad cardiaca isquémica. El tratamiento de ICC en clínica incluye mejorar la función cardiaca, reducir la precarga y poscarga cardiaca. La investigación demostró que la ruta del receptor de Edg que señala S1P puede estar implicada en la regulación de sistemas cardiovasculares y pérdida pulmonar. S1P protege intensamente el corazón frente a lesión por isquemia/reperusión, disminuye la región de infarto de isquemia de miocardio, y mantiene la arteria coronaria en dilatación. S1P también puede mejorar la barrera celular endotelial pulmonar para reducir el edema pulmonar que se indujo por la insuficiencia cardiaca izquierda. El antagonista del receptor de S1P<sub>3</sub> puede bloquear la contracción del músculo liso vascular y disminuir la poscarga coronaria. El bloqueo del receptor S1P<sub>3</sub> también puede prevenir una de toxicidad de S1P, bradicardia.

30 Tratamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

35 El asma es una enfermedad crónica del sistema respiratorio en que la vía aérea ocasionalmente se estrecha, se inflama y se reviste con cantidades excesivas de moco, a menudo en respuesta a uno o más desencadenantes. En respuesta a la exposición a estos desencadenantes, los bronquios se contraen en espasmos (un "ataque de asma"). La inflamación pronto lo sigue, llevando a un estrechamiento adicional de las vías aéreas y producción excesiva de moco, que lleva a tos y otras dificultades respiratorias.

40 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pertenece junto al asma bronquial a las enfermedades más importantes del tracto respiratorio. La EPOC es un problema de salud global principal, y se predice que será la tercera causa más común de muerte en 2020. La EPOC es una enfermedad caracterizada por la obstrucción progresiva del flujo de aire de las vías respiratorias periféricas, asociadas con inflamación pulmonar, enfisema e hipersecreción de moco.

45 Los principales problemas en asma y EPOC son constricciones de bronquios o bronquiolos, e inflamación. Recientemente, muchos papeles científicos presentaron S1P implicado en la constricción de las células del músculo liso de la vía respiratoria humana. S1P estimula la constricción de las células del músculo liso de la vía respiratoria humana mediante los receptores S1P<sub>3</sub>. Un reciente trabajo ha revelado que los niveles de S1P son elevados en las vías aéreas de asmáticos y no en individuos sanos después de prueba segmentaria con alérgenos. La investigación también demuestra que la ruta de señalización de S1P contribuye a la constricción colinérgica de las vías aéreas periféricas de murina.

50 Así, el receptor S1P<sub>3</sub> es una nueva diana terapéutica potencial para el asma y la EPOC. El antagonista de S1P<sub>3</sub> bloquearía la estimulación de S1P al receptor S1P<sub>3</sub> de la célula del músculo liso de la vía aérea humana evitando la constricción bronquial.

Uso de antagonista selectivo del receptor S1P<sub>3</sub> en el control de la hipertensión humana

55 La hipertensión, denominada comúnmente como "alta presión sanguínea", es un proceso médico donde la presión sanguínea se eleva de forma crónica. La hipertensión persistente es uno de los factores de riesgo para ictus, ataques al corazón, fallo cardiaco y aneurisma arterial, y es una causa principal de fallo renal crónico. Actualmente,

se estima que 58 millones de adultos en los Estados Unidos tienen hipertensión o están tomando medicamentos antihipertensores. Además de hipertensión definitiva, unos 45 millones de adultos adicionales en los Estados Unidos tienen pre-hipertensión.

5 Recientemente, se ha encontrado que S1P, un mediador lipídico bioactivo, está implicado en el sistema cardiovascular y el metabolismo del colesterol. Las evidencias unen la actividad del receptor S1P<sub>3</sub> con la toxicidad aguda y la regulación cardiovascular: la potencia del compuesto en S1P<sub>3</sub> correlacionó con toxicidad y bradicardia; el cambio en la potencia de FTY720 fosforilado para inducir la linfopenia frente a bradicardia e hipertensión fue coherente con la afinidad por S1P<sub>1</sub> respecto a S1P<sub>3</sub>; y la toxicidad, bradicardia e hipertensión estuvieron ausentes en ratones S1P<sub>3</sub><sup>-/-</sup>. Los efectos en la presión sanguínea de agonistas en ratas anestesiadas fueron complejos, mientras que la hipertensión fue el efecto predominante en las ratas y ratones conscientes. La inmunolocalización de S1P<sub>3</sub> en el corazón de roedores reveló abundante expresión en miocitos y células del músculo liso perivascular coherente con la regulación de bradicardia e hipertensión, mientras que la expresión de S1P<sub>1</sub> se restringió al endotelio vascular. En conclusión, la hipertensión está claramente asociada con la activación de S1P<sub>3</sub> y su patrones de expresión en el tejido cardiovascular. Se cree que S1P y el receptor de S1P<sub>3</sub> juegan un importante papel en la regulación de la presión sanguínea.

La regulación de la velocidad cardiaca de la ruta de señalización de S1P<sub>3</sub> puede usarse para controlar la taquicardia, una de las arritmias cardiacas más comunes.

La taquicardia se refiere a un latido rápido del corazón. Por convención el término se refiere a velocidades cardiacas mayores de 100 latidos por minuto en el paciente adulto. La taquicardia puede ser una respuesta fisiológica perfectamente normal al estrés. Sin embargo, dependiendo del mecanismo de la taquicardia y el estado de salud del paciente, la taquicardia puede ser dañina y necesita tratamiento médico. En casos extremos, la taquicardia puede poner en riesgo la vida.

La taquicardia puede ser dañina de dos formas. Primero, cuando el corazón late demasiado rápidamente, puede funcionar de forma ineficaz. Segundo, cuanto más rápido lata el corazón, más oxígeno y nutrientes necesita el corazón. Esto puede ser especialmente problemático para pacientes que sufren de enfermedad cardiaca isquémica.

La esfingosina-1-fosfato (S1P) influye en la velocidad del corazón, el calibre de la arteria coronaria, la integridad endotelial y la recirculación de linfocitos a través de cinco receptores acoplados con la proteína G relacionados de alta afinidad. La evidencia circunstancial en gran medida procedente de miocitos atriales cultivados y usando inhibición de suramina como una medida de la función de S1P<sub>3</sub> ha postulado un papel para la S1P<sub>3</sub> en la activación de una bradicardia que induce el canal  $I_{K_{ACh}}$ . La demostración *in vivo* de que un agonista de receptor SP1 no selectivo activo en S1P<sub>3</sub> induce la bradicardia en ratones de tipo salvaje que se abole en ratones S1P<sub>3</sub><sup>-/-</sup> proporciona soporte adicional para el papel de S1P<sub>3</sub> en el corazón. Tanto S1P<sub>1</sub> como S1P<sub>3</sub> se expresan en el endotelio cardiaco y quizás en el miocardio, todavía la supresión de S1P<sub>3</sub> solo abole la bradicardia inducida por agonistas del receptor de S1P no selectivo, y un agonista selectivo de S1P<sub>1</sub> no induce la bradicardia. El fármaco de esfingolípido FTY720 presenta similitud estructural al S1P y eficacia como un inmunosupresor en modelos de enfermedad autoinmune y en trasplante de órgano sólido. Aunque FTY720 se tolera bien en seres humanos, produce una reducción transitoria de la velocidad del corazón (VC). Como S1P activa el canal de potasio regulado por la proteína G cardiaca  $I_{K_{ACh}}$ , la reducción de VC inducida por FTY720 refleja la activación de  $I_{K_{ACh}}$ . En miocitos de tipo salvaje, el metabolito de fosfato activo de FTY720 (FTY720-P) indujo la actividad del canal sencillo con conductancia, tiempo abierto, sensibilidad a GTP y rectificación idéntica a la de  $I_{K_{ACh}}$ . En grabaciones de célula total, FTY720-P evocó una corriente de potasio que rectifica en el interior en ~90% de miocitos que responden a la acetilcolina. Una actividad de canal comparable no se observó nunca en miocitos de ratones deficientes en  $I_{K_{ACh}}$ . En ratones tipo salvaje, la administración aguda de FTY720 produjo una robusta reducción de VC dependiente de la dosis. En contraste, la reducción de VC inducida por FTY720 en ratones deficientes en  $I_{K_{ACh}}$  se debilitó. La investigación concluye que el efecto de administración aguda de FTY720 en la VC está mediado principalmente por la activación de  $I_{K_{ACh}}$ .

El potencial clínico de la ruta de los receptores de EDG que señala S1P en la protección de isquemia de miocardio y lesión por reperfusión.

El infarto de miocardio, normalmente conocido como un ataque al corazón, es un estado de enfermedad que se da cuando el suministro de sangre a una parte del corazón se interrumpe. La escasez de oxígeno resultante provoca daño y muerte potencial de tejido cardiaco. Es una emergencia médica, y la causa principal de muerte tanto para hombres como mujeres en todo el mundo. Las metas terapéuticas principales en pacientes con infarto de miocardio agudo son minimizar el daño del miocardio, mejorar la reparación cardiaca y reducir el remodelado del miocardio. La terapia del estado de la técnica es la reperfusión rápida del miocardio infartado a través de la revascularización de los vasos ocluidos. Sin embargo, el beneficio de la reperfusión está comprometido por la lesión endotelial y la inflamación que sigue a la restitución del flujo sanguíneo, llevando a daño adicional del miocardio, un procedimiento denominado "isquemia/lesión por reperfusión". A pesar de todos los esfuerzos por evitar las secuelas de la lesión por reperfusión en los pacientes, no hay actualmente estrategias clínicas disponibles para proteger de forma efectiva el tejido cardiaco del daño inflamatorio inherente a la reperfusión.

S1P es un fosfolípido bioactivo que se almacena principalmente en plaquetas. Las plaquetas juegan un papel clave

5 en la respuesta a la lesión vascular aguda. S1P afecta de forma potente el desarrollo y la función del corazón. La mutación en el receptor S1P del pez cebra denominado Millas Aparte (que es el más similar al receptor S1P<sub>2</sub> de los mamíferos) da por resultado un defecto de migración celular del precursor del miocardio y formación del proceso de cardias bífido, en donde las dos estructuras de tubo del corazón primitivas fallan al coalescer y formar una única estructura cardíaca madura. Los estudios en células cardíacas adultas mostraron que el S1P regula el metabolismo del calcio y las corrientes iónicas en las células del nodo sinoatrial, que controla la velocidad cardíaca. Además, se mostró que S1P previene la muerte de los miocitos cardíacos en la isquemia/lesión por reperfusión. Los cardiomiocitos expresan receptores S1P<sub>1-3</sub>, sugiriendo que las rutas de señalización estimuladas por estos receptores pueden contribuir a la función miocárdica intrínseca. En un modelo animal de isquemia/lesión por reperfusión del corazón, se encontró que S1P es cardioprotector. En un modelo de ratón de isquemia/reperfusión miocárdica, S1P atenuó dramáticamente el tamaño del infarto en aproximadamente 20% y 40%, respectivamente. El mecanismo subyacente fue una inhibición del reclutamiento de neutrófilos inflamatorios y apoptosis de cardiomiocitos en el área infartada. S1P suprimió de forma potente la adhesión de leucocitos al endotelio activo bajo flujo y protegió los cardiomiocitos neonatales de la rata frente a la apoptosis.

15 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que son ilustrativos de un modo específico de practicar la invención y no están previstas como limitantes del alcance de las reivindicaciones.

A menos que se indique otra cosa, las siguientes Abreviaturas Químicas se usan en los ejemplos:

NaOH: hidróxido sódico

EtOH: etanol

20 HCl: cloruro de hidrógeno

EtOAc: acetato de etilo

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: sulfato sódico

MeOH: metanol

Pd-C: paladio en carbono activo

25 Et<sub>2</sub>O: dietiléter

EDC: hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: cloruro de metileno

DMF: *N,N*-dimetilformamida

30 DCC: *N,N*-diciclohexilcarbodiimida

DMSO: dimetilsulfóxido

35 Bencilamina, bromuro de bencilo, *n*-butilamina, 3-clorobencilamina, 4-clorobencilamina, furfuralamina, 2,5-difluorobencilamina, 3,4-difluorobencilamina, 3,5-difluorobencilamina, yodobenceno, 2-yodopiridina, 2-yodotiofeno, acetoacetato de etilo, benzoilacetato de etilo, 5-hidroxi-2-metilindol-3-carboxilato de etilo, isobutirilacetato de etilo, 3-oxovelarato de etilo, 2-fluorobencilamina, 3-fluorobencilamina, 4-fluorobencilamina, 2-metoxibencilamina, 3-metoxibencilamina, 4-metilbencilamina, 2-tiofenometilamina y 3-(trifluorometil)bencilamina se compraron de Aldrich Chemical Company.

5-Benciloxiindol-3-carboxaldehído se compró de Sigma Chemical Company.

2-Metil-5-nitro-1H-indol-3-carboxaldehído se compró de Fisher Scientific Company.

40 Ejemplo 1

45 1-Bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de etilo (Compuesto 1). Procedimiento general 1. A una disolución de acetoacetato de etilo (1,3 ml, 10 mmoles) y bencilamina (1,2 ml, 10,5 mmoles) en tolueno (10 ml) se añadió monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (95 mg, 0,5 mmoles). La mezcla se calentó a 140°C a reflujo durante 4 h, se enfrió a 0°C y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo (2,6 g). A una disolución de 1,4-benzoquinona (1,49 g, 13,8 mmoles) en nitrometano (5 ml) se añadió una disolución del aceite amarillo anterior en nitrometano (3,5 ml) lentamente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se enfrió a 0°C y se filtró. El sólido se lavó con nitrometano frío para dar 1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de etilo (Compuesto 1) como un sólido beis.

<sup>1</sup>H-RMN (CLOROFORMO-*d*) δ 1,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 4,40 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 5,09 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 6,75 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 6,92-7,01 (m, 2 H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,23-7,32 (m, 3 H), 7,65 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H).

## Ejemplo 2

5 Ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 2). Procedimiento general 2. Una disolución de 1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de etilo (Compuesto 1, 873 mg, 2,83 mmoles) y NaOH (2,2 g, 56 mmoles) en EtOH (10 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml) se calentó a 90°C durante 16 h. La reacción se apagó con HCl 6M (10 ml), se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (30% de EtOAc-hexanos a 20% de MeOH-EtOAc) para dar ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 2) como un sólido marrón rojizo.

10 <sup>1</sup>H-RMN (METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 2,67 (s, 3 H), 5,41 (s, 2 H), 6,68 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 6,96-7,03 (m, 2 H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,20-7,32 (m, 3 H), 7,55 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H).

## Ejemplo 3.

15 3,5-Difluorobencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 3). Procedimiento general 3. A una disolución de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 2, 205 mg, 0,73 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y DMF (3 ml) se añadió EDC (211 mg, 1,1 mmoles), HOBT (149 mg, 1,1 mmoles) y 3,5-difluorobencilamina (260 µl, 2,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con EtOAc, y se lavó con HCl 1M y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (30% a 50% de EtOAc-hexanos) para dar 3,5-difluorobencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 3) como un sólido beis.

20 <sup>1</sup>H-RMN (METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 2,57 (s, 3 H), 4,61 (s, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 6,70 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 6,77-6,88 (m, 1 H), 6,97-7,07 (m, 4 H), 7,14-7,19 (m, 1 H), 7,20-7,32 (m, 4 H).

25 Los siguientes compuestos se prepararon usando los Procedimientos generales 1, 2 y 3 y las aminas y materiales de partida de beta-cetoéster apropiados, que están disponibles de Aldrich Chemical Company o se preparan como se describe posteriormente:

## Ejemplo 4

3,4-Difluorobencilamida de ácido 5-Hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 4).

<sup>1</sup>H-RMN (ACETONA-*d*<sub>6</sub>) δ 2,73 (s, 3 H), 4,64 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 6,77 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,93-7,01 (m, 2 H), 7,25-7,40 (m, 6 H), 7,88 (br s, 1 H).

## 30 Ejemplo 5

2,5-Difluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 5).

<sup>1</sup>H-RMN (ACETONA-*d*<sub>6</sub>) δ 2,74 (s, 3 H), 4,68 (d, *J* = 5,9 Hz, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 6,77 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,93-7,33 (m, 6 H), 7,38 (d, *J* = 15,6 Hz, 2 H), 7,9 (br s, 1 H).

## Ejemplo 6

35 3,5-difluoro-bencilamida de ácido 1-butil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 6).

<sup>1</sup>H-RMN (CLOROFORMO-*d*) δ 0,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 1,38 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 2,69 (s, 3 H), 4,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 4,59 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 5,81 (s, 1 H), 6,23 (br t, 1 H), 6,66 (m, 1 H), 6,80 (dd, *J* = 2,2, 8,8 Hz, 1 H), 6,86 (br d, 2 H), 7,15 (br d, 2 H).

## Ejemplo 7

40 3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-butil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 7).

<sup>1</sup>H-RMN (CLOROFORMO-*d*) δ 0,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 1,36 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 2,69 (s, 3 H), 4,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 4,58 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 5,75 (s, 1 H), 6,20 (br t, 1 H), 6,76 (dd, *J* = 2,6, 8,8 Hz, 1 H), 7,05-7,16 (m, 5 H).

## Ejemplo 8

3-Metoxibencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 8).

45 <sup>1</sup>H-RMN (CLOROFORMO-*d*) δ 2,67 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,67 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,17 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 6,73 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 6,83 (dd, *J* = 7,8, 2,2 Hz, 1 H), 6,94-7,02 (m, 4 H), 7,09 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,23-7,33 (m, 4 H).

## Ejemplo 9

3,4-Difluorobencilamida de ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 9).

$^1\text{H-RMN}$  (ACETONA- $d_6$ )  $\delta$  2,78 (s, 3 H), 4,64 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 6,34- 6,37 (m, 2 H), 6,74 (dd,  $J = 8,8$ , 2,3 Hz, 1 H), 7,23-7,45 (m, 6 H), 7,81 (s, 1 H).

## 5 Ejemplo 10

2,5-Difluorobencilamida de ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 10).

$^1\text{H-RMN}$  (ACETONA- $d_6$ )  $\delta$  2,77 (s, 3 H), 4,68 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 6,34 - 6,39 (m, 2 H), 6,77 (dd,  $J = 8,8$ , 2,3 Hz, 1 H), 7,04 -7,33 (m, 3 H), 7,39 (d,  $J = 16,1$  Hz, 2 H), 7,45 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,88 (b s, 1 H).

## Ejemplo 11

## 10 3,5-Difluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 11).

$^1\text{H-RMN}$  (ACETONA- $d_6$ )  $\delta$  2,78 (s, 3 H), 4,66 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 6,74 (dd,  $J = 8,8$ , 2,4 Hz, 1 H), 6,80-7,02 (m, 3 H), 7,08 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,28 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 7,32 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 7,38 (d,  $J = 16$  Hz, 2 H), 7,42 (b s, 1 H).

## Ejemplo 12

## 15 3,5-Difluorobencilamida de ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 12).

$^1\text{H-RMN}$  (ACETONA- $d_6$ )  $\delta$  2,78 (s, 3 H), 4,66 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 6,34 - 6,39 (m, 2 H), 6,74 (dd,  $J = 8,8$ , 2,4 Hz, 1 H), 6,80-6,90 (m, 1 H), 7,08 (dd,  $J = 8,8$ , 2,4 Hz, 1 H), 7,23-7,32 (m, 3 H), 7,27 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 7,42 (d,  $J = 15,9$  Hz, 2 H), 7,45 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H).

## Ejemplo 13

## 20 3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico. (Compuesto 13).

$^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  2,55 (s, 3 H), 4,57 (s, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 6,69 (dd,  $J = 2,2$ , 8,8 Hz, 1 H), 6,99 (2 br d, 2 H), 7,16 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,17-7,30 (m, 7 H).

## Ejemplo 14

3-Fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 14).

25  $^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  2,65 (s, 3 H), 4,60 (s, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 6,73 (dd,  $J = 2,2$ , 8,8 Hz, 1H), 6,90-7,00 (m, 3 H), 7,10-7,39 (m, 6 H).

## Ejemplo 15

Bencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 15).

30  $^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  2,64 (s, 3 H), 4,60 (s, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 6,72 (dd,  $J = 2,2$ , 8,8 Hz, 1 H), 6,91 (2 br d, 2 H), 7,16 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,24-7,27 (m, 2 H), 7,31 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1 H), 7,35 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 7,42 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H).

## Ejemplo 16

2-Fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 16).

35  $^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  2,67 (s, 3 H), 4,69 (s, 2 H), 5,55 (s, 2 H), 6,72 (dd,  $J = 2,6$ , 8,8 Hz, 1 H), 6,94 (m, 2 H), 7,40 (m, 1 H), 7,20 (m, 2 H), 7,28 (m, 1 H), 7,32 (m de superposición, 1 H), 7,32 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,50 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 17

3-Metoxibencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 17).

40  $^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  2,68 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,61 (s, 2 H), 5,55 (s, 2 H), 6,75 (dd,  $J = 2,6$ , 8,8 Hz, 1 H), 6,85 (dd,  $J = 2,5$ , 8,4 Hz, 1 H), 6,94 (m, 2 H), 7,02 (2 br d, 2 H), 7,19 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,32 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 18

3-Metoxi-bencilamida de ácido 1-butil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 18).

$^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  0,95 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,39 (m, 2 H), 1,71 (m, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 4,11 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 6,72 (dd,  $J = 2,2, 8,8$  Hz, 1 H), 7,03 (dd,  $J = 2,2, 8,4$  Hz, 1 H), 6,90 (2 br d, 2 H), 7,15 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,26 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H).

Ejemplo 19

- 5 4-Fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 19).

$^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  2,63 (s, 3 H), 4,58 (s, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 6,72 (dd,  $J = 2,6, 8,8$  Hz, 1 H), 6,91 (2 br d, 2 H), 7,06 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 7,15 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,25 (dd,  $J = 4,0, 6,6$  Hz, 1 H), 7,29 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,35 (dd,  $J = 13,6, 8,4$  Hz, 2 H).

Ejemplo 20

- 10 4-Metilbencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 20).

$^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  2,32 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 4,55 (s, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 6,73 (dd,  $J = 2,6, 8,8$  Hz, 1 H), 6,91 (m, 2 H), 7,14 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,15 (d,  $J = 9$  Hz, 2 H), 7,24 - 7,30 (m, 4 H).

Ejemplo 21

3-Clorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 21).

- 15  $^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  2,65 (s, 3 H), 4,58 (s, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 6,72 (dd,  $J = 2,6, 8,8$  Hz, 1 H), 6,91 (2 br d, 2 H), 7,16 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,24-7,34 (m, 5 H), 7,42 (s, 1 H).

Ejemplo 22

4-Clorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 22).

- 20  $^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  2,64 (s, 3 H), 4,57 (s, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 6,72 (dd,  $J = 2,6, 8,8$  Hz, 1 H), 6,91 (2 br dd, 2 H), 7,15 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,25 (dd,  $J = 2,2, 4,0$  Hz, 1 H), 7,29 (d,  $J = 9$  Hz, 1 H), 7,35 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,40 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H).

Ejemplo 23

2-Metoxibencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 23).

- 25  $^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  2,64 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 4,60 (s, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 6,72 (dd,  $J = 2,6, 8,8$  Hz, 1 H), 6,88-6,95 (m, 3 H), 7,00 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,14 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,24-7,35 (m, 4 H).

Ejemplo 24

3-Trifluorometilbencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 24).

$^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  2,64 (s, 3 H), 4,67 (s, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 6,73 (dd,  $J = 2,6, 8,8$  Hz, 1 H), 6,91 (m, 2 H), 7,17 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,25 (dd,  $J = 2,2, 4,0$  Hz, 1 H), 7,30 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,70 (m, 2 H).

- 30 Ejemplo 25

3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-bencil-2-etil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 25).

$^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  1,13 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 3,04 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 6,64 (dd,  $J = 2,6, 8,8$  Hz, 1 H), 6,98 (2 br d, 2 H), 7,10 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,17 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,20-7,35 (m, 6 H).

Ejemplo 26

- 35 3-Metoxi-bencilamida de ácido 1-bencil-2-etil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 26).

$^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  1,13 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 3,04 (q,  $J = 1,5$  Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,60 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 6,64 (dd,  $J = 2,6, 8,8$  Hz, 1 H), 6,80 (br d, 1 H), 6,98 (2br d, 4 H), 7,08 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,17 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,22-7,25 (m, 4 H).

Ejemplo 28

- 40 3,4-Difluorobenzamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 28).

$^1\text{H-RMN}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  1,34 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 3,57-3,74 (m, 1 H), 4,51 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 6,38 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 6,68 (dd,  $J = 8,8, 2,3$  Hz, 1 H), 6,87-6,95 (m, 3 H), 6,97-7,05 (m, 2 H), 7,05-7,16 (m, 2 H), 7,17-7,28 (m, 3H).

## Ejemplo 32

3,5-Difluoro-bencilamida de ácido 1-bencil-2-etil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 32).

$^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  1,13 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 3,05 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 6,68 (dd,  $J = 2,2, 8,8$  Hz, 1 H), 6,82 (m, 1 H), 7,00 (m, 4 H), 7,11 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,18-7,30 (m, 4 H).

## 5 Ejemplo 33

3,5-Difluorobencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 33).

$^1\text{H-RMN}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  1,39 (d,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 3,65-3,79 (m, 1 H), 4,68 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 6,32 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 6,66-6,77 (m, 2 H), 6,89-6,98 (m, 4 H), 7,01 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,13 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H), 7,21-7,34 (m, 3H).

## 10 Ejemplo 34

3-Metoxibencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 34).

$^1\text{H-RMN}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  1,38 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 3,80 (s, 3 H), 4,67 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 6,22 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1 H), 6,67 (dd,  $J = 8,6, 2,5$  Hz, 1 H), 6,79-6,85 (m, 1 H), 6,89-7,02 (m, 5 H), 7,11 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,20-7,32 (m, 4H).

## 15 Ejemplo 48

3,5-Difluoro-bencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-fenil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 48).

$^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d$ )  $\delta$  4,39 (s, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 6,67 (2d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 6,79 (m, 2 H), 6,90 (2 d, 8,4 Hz, 2 H), 7,17 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,22 (m, 3 H), 7,39 - 7,47 (m, 6 H).

20 Los siguientes compuestos se prepararon mediante los Procedimientos Generales ilustrados en los Esquemas 2 y 3, posteriores, a partir de 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de etilo (Compuesto 57), que se sintetizó como se describe en el Procedimiento General 11:

## Ejemplo 36

3,5-Difluorobencilamida de ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 36)

25  $^1\text{H-RMN}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  2,72 (s, 3 H), 4,71 (d,  $J = 3,9$  Hz, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 6,72 (dt,  $J = 2,6, 8,8$  Hz, 1 H), 6,97 (br dd, 3 H), 7,19-7,30 (m, 6 H), 7,72 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 37

3,4-Difluorobencilamida de ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 37).

$^1\text{H-RMN}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  2,72 (s, 3 H), 4,68 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 6,33 (br s, 1 H), 6,99 (br d, 2 H), 7,14-7,30 (m, 9 H), 7,70 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1 H).

## 30 Ejemplo 38

3-Fluorobencilamida de ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 38)

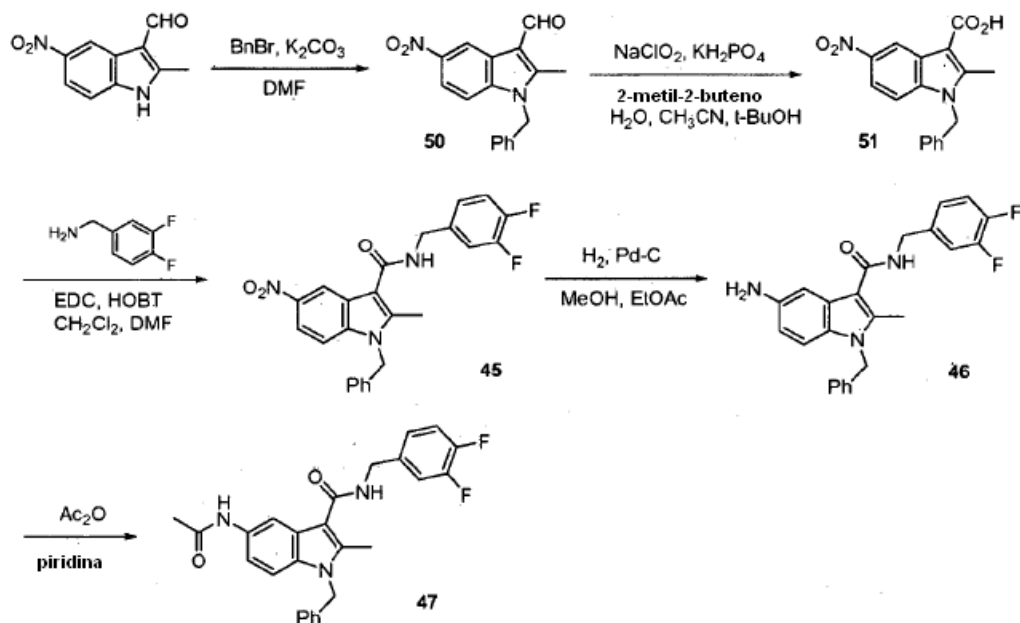
$^1\text{H-RMN}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  2,73 (s, 3 H), 4,73 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 6,32 (br s, 1 H), 6,99 (br d, 3 H), 7,12-7,36 (m, 9 H), 7,72 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 39

35 3-Metoxibencilamida de ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 39)

$^1\text{H-RMN}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  2,72 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,71 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 6,27 (br s, 1 H), 6,85 (dd,  $J = 2,4, 8,8$  Hz, 1 H), 7,00 (br d, 3 H), 7,17 (m, 2 H), 7,26-7,32 (m, 6 H), 7,72 (m, 1 H).

## Esquema 2



## Ejemplo 50

1-Bencil-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-carboxaldehído (Compuesto 50). Procedimiento general 4. A una disolución de 2-metil-5-nitro-1H-indol-3-carboxaldehído (500 mg, 2,45 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió carbonato de potasio (1,0 g, 7,35 mmoles) y bromuro de bencilo (0,44 ml, 3,68 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O-hexano para dar 1-bencil-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-carboxaldehído (Compuesto 50) como un sólido amarillo (600 mg, 83%).

<sup>1</sup>H-RMN (METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 2,76 (s, 3 H), 5,60 (s, 2 H), 7,04-7,11 (m, 2 H), 7,26-7,37 (m, 3 H), 7,60 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 8,15 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1 H), 9,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 10,20 (s, 1H).

## Ejemplo 51

Ácido 1-bencil-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 51). Procedimiento general 5. A una suspensión de 1-bencil-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-carboxaldehído (Compuesto 50, 150 mg, 0,51 mmoles) en acetonitrilo (6 ml), *tert*-butanol (6 ml) y H<sub>2</sub>O (6 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (4 ml), fosfato de potasio monobásico (1,4 g, 10,2 mmoles), clorito sódico (80%, 1,15 g, 10,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, se añadieron más fosfato de potasio monobásico (0,35 g, 2,6 mmoles) y clorito sódico (80%, 0,29 g, 2,6 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se lavó con H<sub>2</sub>O (x3) y se filtró, se disolvió en acetona y se filtró para dar ácido 1-bencil-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 51) como un polvo amarillo (160 mg, 100%).

<sup>1</sup>H-RMN (ACETONA-*d*<sub>6</sub>) δ 2,83 (s, 3 H), 5,68 (s, 2 H), 7,06-7,15 (m, 2 H), 7,25-7,41 (m, 3 H), 7,68 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 8,10 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1 H), 9,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H).

## Ejemplo 15

3,4-Difluorobencilamida de ácido 1-bencil-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 45) - El compuesto del título se preparó a partir de ácido 1-bencil-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 51) mediante el Procedimiento General 3.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,60 (s, 3 H), 4,51 (d, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 5,60 (s, 2 H), 7,01-7,08 (m, 2 H), 7,20-7,49 (m, 6 H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,05 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,57 (t, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 8,71 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H).

## Ejemplo 30

Ácido 1-bencil-5-(benciloxi)-1H-indol-3-carboxílico, N-(3,4-difluorobencil)-(Compuesto 52) - El compuesto del título se preparó a partir de 5-(benciloxi)-1H-indol-3-carboxaldehído, mediante, en orden, los Procedimientos Generales 4, 5 y 3.

<sup>1</sup>H-RMN (METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 4,53 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 6,92 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1 H), 7,14-7,39 (m, 12



H), 7,43-7,49 (m, 2 H), 7,79 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

## Ejemplo 46

3,4-Difluorobencilamida de ácido 5-amino-1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 46). Procedimiento general 6. A una disolución de 3,4-difluorobencilamida de ácido 1-bencil-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 45, 97 mg, 0,22 mmoles) en MeOH (20 ml) y EtOAc (20 ml) se añadió Pd-C (10%, 47 mg, 0,045 mmoles). La reacción se agitó en hidrógeno durante 24 h, se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH-EtOAc (1:1) para dar 3,4-difluorobencilamida de ácido 5-amino-1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 46) como un sólido blanco (93 mg, 100%).

$^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  2,54 (s, 3 H), 4,58 (s, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 6,69 (dd,  $J = 8,5, 2,1$  Hz, 1 H), 6,95-7,01 (m, 2 H), 7,12 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 7,16-7,36 (m, 6 H)

## Ejemplo 27

3,4-Difluorobencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 27) El compuesto del título se preparó a partir de 3,4-difluorobencilamida de ácido 1-bencil-5-(benciloxi)-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 52) mediante el Procedimiento General 6.

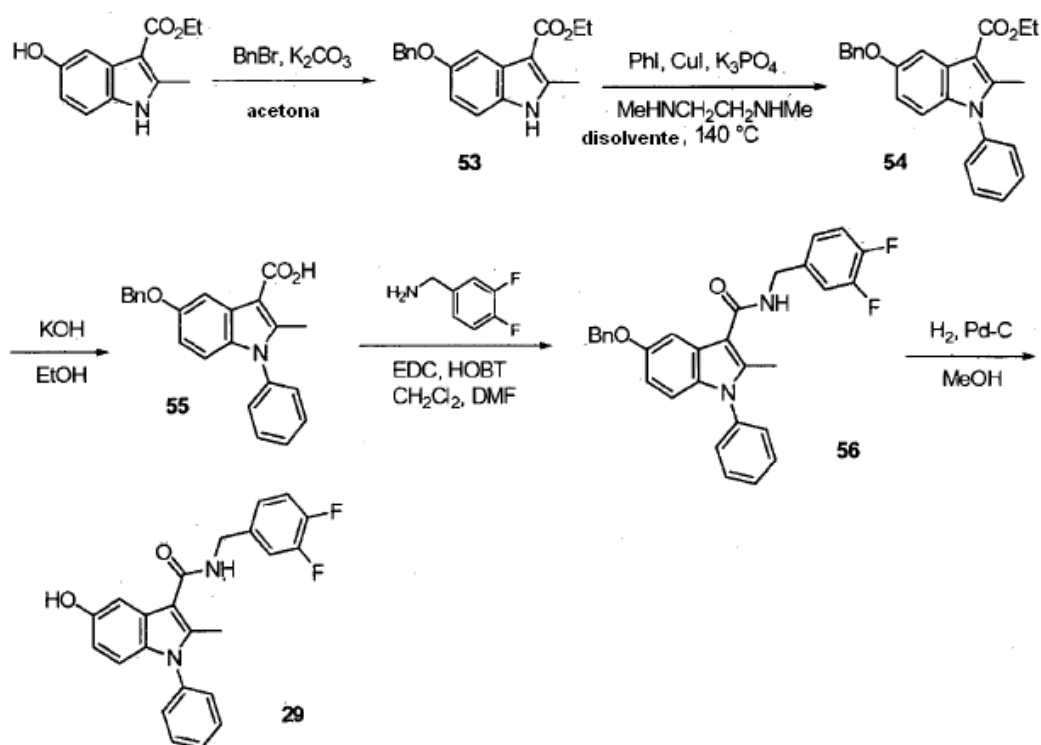
$^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  4,52 (s, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 6,74 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1 H), 7,12-7,36 (m, 9 H), 7,54 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H).

## Ejemplo 47

3,4-Difluorobencilamida de ácido 5-acetamido-1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 47). Procedimiento general 7. A una disolución de 3,4-difluorobencilamida de ácido 5-amino-1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 46, 50 mg, 0,12 mmoles) en piridina (3 ml) se añadió anhídrido acético (120  $\mu\text{l}$ , 1,23 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con HCl 1M,  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{Et}_2\text{O}$  para dar 3,4-difluorobencilamida de ácido 5-acetamido-1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 47) como un sólido blanco (37 mg, 68%).

$^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  2,13 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 4,59 (s, 2 H), 5,44 (s, 2 H), 6,96-7,04 (m, 2 H), 7,14-7,37 (m, 9 H), 7,99 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H).

## Esquema 3



## Ejemplo 53

Etiléster de ácido 5-benciloxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 53). Procedimiento general 8. A una mezcla de etiléster de ácido 5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (0,76 g, 3,47 mmoles) y carbonato de potasio (0,92 g, 6,67 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se añadió bromuro de bencilo (1,0 ml, 1,4 g, 8,4 mmoles). La mezcla se calentó a 75-80°C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se apagó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (30% de EtOAc-hexanos) para dar etiléster de ácido 5-benciloxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 53) como un sólido amarillo (0,56 g, 52%).

<sup>1</sup>H-RMN (METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 4,32 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 6,84 (dd, *J* = 2,2, 8,8 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,23-7,40 (m, 5 H), 7,45 (2 br d, 2 H), 7,58 (d, 2,2 Hz, 1 H).

## Ejemplo 54

Etiléster de ácido 5-benciloxi-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 54). Procedimiento general 9. A una mezcla de etiléster de ácido 5-benciloxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 53, 0,14 g, 0,45 mmoles) en tolueno (6 ml) que se ha desgasificado en argón durante 15 min, se añadió 2-yodo-benceno (0,10 ml, 0,48 g, 0,88 mmoles), fosfato de potasio (0,20 g, 0,94 mmoles), yoduro de cobre (I) (24 mg, 0,13 mmoles), y después N,N'-dimetiletilendiamina (12 mg, 0,14 mmoles) con desgasificación continuada. El tubo se selló entonces y la mezcla se calentó a 140°C durante 24 h. La reacción se enfrió entonces y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo del producto en bruto se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (30% de EtOAc-hexanos) para dar etiléster de ácido 5-benciloxi-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 54) como un aceite naranja (0,13 g, 76%).

<sup>1</sup>H-RMN (CLOROFORMO-*d*) δ 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 4,42 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 6,86 (dd, *J* = 2,7, 8,8 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,25-7,41 (m, 5 H), 7,48-7,60 (m, 5 H), 7,78 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H).

## Ejemplo 55

Ácido 5-benciloxi-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 55).

El compuesto del título se preparó a partir de etiléster de ácido 5-benciloxi-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 54) mediante el Procedimiento General 2.

<sup>1</sup>H-RMN (METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 2,60 (s, 3 H), 5,12 (s, 2 H), 6,84 (dd, *J* = 2,6, 8,8 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,26-7,63 (m, 10 H), 7,77 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H).

## Ejemplo 56

3,4-Difluorobencilamida de ácido 5-benciloxi-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 56). El compuesto del título se preparó a partir de ácido 5-benciloxi-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 55) mediante el Procedimiento General 3.

<sup>1</sup>H-RMN (METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 2,44 (s, 3 H), 4,60 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 6,85 (dd, *J* = 2,2, 8,8 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,21-7,45 (m, 8 H), 7,54-7,66 (m, 3 H).

## Ejemplo 29

3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 29). Procedimiento general 10. A una mezcla de 3,4-difluoro-bencilamida de ácido 5-benciloxi-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 56, 0,15 g, 0,31 mmoles) en metanol (15 ml), que se desgasificó con argón durante 10 min, se añadió paladio en carbono al 10% (0,17 g), con desgasificación continuada. La reacción se colocó en un tubo estándar en el hidrogenador y se hidrogenó a 45 psi (310,264 kPa) durante 18 h. La reacción se filtró entonces, se concentró a presión reducida y el residuo de producto en bruto se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (30% de EtOAc-hexanos) para dar 3,4-difluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 29) como un sólido (0,11 g, 92%).

<sup>1</sup>H-RMN (METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 2,42 (s, 3 H), 4,59 (s, 2 H), 6,66 (dd, *J* = 2,2, 8,8 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,21-7,26 (m, 3 H), 7,30-7,40 (m, 3 H), 7,53-7,65 (m, 3H).

## Ejemplo 30

3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-piridin-2-il-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 30) - El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodo-piridina siguiendo, en orden, los procedimientos generales 8, 9, 2, 3 y 10.

$^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  2,51 (s, 3 H), 4,59 (s, 2 H), 6,70 (dd,  $J = 2,6, 8,8$  Hz, 1 H), 7,03 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,20-7,26 (m, 3 H), 7,33 (m, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 8,10 (dt,  $J = 2,2, 8,8$  Hz, 1H), 8,65 (dd,  $J = 2,2, 5,7$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 31

5 3,4-Difluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-il-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 31) - El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodo-tiofeno siguiendo, en orden, los Procedimientos generales 8, 9, 2, 3 y 10.

$^1\text{H-RMN}$  (METANOL- $d_4$ )  $\delta$  2,45 (s, 3 H), 4,58 (s, 2 H), 6,70 (dd,  $J = 2,6, 8,8$  Hz, 1 H), 6,94 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,12 (dd,  $J = 1,3, 3,5$  Hz, 1 H), 7,16-7,46 (m, 5 H), 7,55 (dd,  $J = 1,4, 5,7$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 35

10 3,5-Difluorobencilamida de ácido 5-metoxi-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 35) - El compuesto del título se preparó a partir de yoduro de metilo siguiendo, en orden, los Procedimientos generales 8, 9, 2 y 3.

$^1\text{H-RMN}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  2,55 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,72 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2 H), 6,25 (br s, 1 H), 6,73 (m, 1 H), 6,80 (dd,  $J = 2,2, 8,8$  Hz, 1 H), 6,97 (2d,  $J = 8,8$  Hz, 3 H), 7,26-7,33 (m, 3 H), 7,51-7,60 (m, 3 H).

## Ejemplo 40

15 3,5-Difluoro-bencilamida de ácido 5-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 40) - El compuesto del título se preparó a partir de yoduro de metilo siguiendo, en orden, los Procedimientos generales 8, 9, 2 y 3.

$^1\text{H-RMN}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  2,73 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,69 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2 H), 6,19 (br s, 1 H), 6,71 (dt,  $J = 2,2, 8,8$  Hz, 1 H), 6,91 (dd,  $J = 2,2, 8,8$  Hz, 1 H), 6,95 (br d, 2 H), 7,19 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,21-7,26 (m, 1 H).

## Ejemplo 41

20 3-Fluorobencilamida de ácido 5-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 41) - El compuesto del título se preparó a partir de yoduro de metilo siguiendo, en orden, los Procedimientos generales 8, 9, 2 y 3.

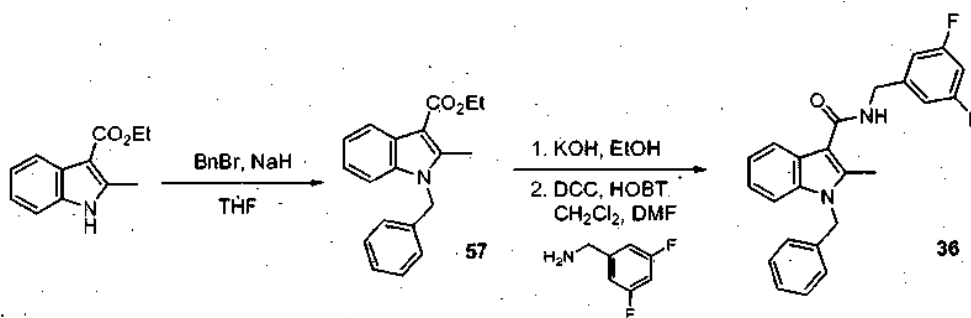
$^1\text{H-RMN}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  2,73 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,71 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 6,15 (br s, 1 H), 6,87 (dd,  $J = 2,2, 8,8$  Hz, 1 H), 6,97 (m, 2 H), 7,13 (2 br d, 1 H), 7,18 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1 H), 7,22 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H).

## Ejemplo 49

25 3,4-Difluorobencilamida de ácido 5-benciloxi-2-metil-1-piridin-2-il-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 49) - El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodopiridina siguiendo, en orden, los Procedimientos generales 8, 9, 2 y 3.

$^1\text{H-RMN}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  2,52 (s, 3 H), 4,60 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 6,89 (dd,  $J = 2,6, 8,8$  Hz, 1 H), 7,10 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,21-7,45 (m, 6H), 7,55 (2 br d, 2 H), 8,10 (dt,  $J = 2,2, 7,9$  Hz, 1 H), 8,65 (m, 1 H).

30 Esquema 4



## Ejemplo 57

35 Etiléster de ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 57). Procedimiento general 11.- A una mezcla de hidruro sódico (0,28 g, 60% en aceite mineral, 0,17 g, 7,0 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano agitando a 0°C en argón, se añadió etiléster de ácido 2-metil-1H-indol-3-carboxílico (1,17 g, 5,8 mmoles) y la disolución se agitó a 0°C durante 15 min. Después se añadió bromuro de bencilo (0,80 ml, 1,15 g, 6,7 mmoles) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La reacción se enfrió a 0°C, se apagó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (40% de EtOAc-hexanos) para dar etiléster de ácido 1-bencil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 57) como un sólido tostado (1,13 g, 67%).

40

<sup>1</sup>H-RMN (CLOROFORMO-*d*) δ 1,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 2,73 (s, 3 H), 4,42 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 6,97 (dd, *J* = 2,1, 8,8 Hz, 2 H), 7,15-7,30 (m, 6 H), 8,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

Ejemplo 42

5 3,4-Difluorobencilamida de ácido 2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 42) - El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromometiltiofeno siguiendo, en orden, los Procedimientos generales 11, 2 y 3.

<sup>1</sup>H-RMN (CLOROFORMO-*d*) δ 2,81 (s, 3 H), 4,66 (s, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 6,29 (br s, 1 H), 6,83 (br d, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 7,12-7,26 (m, 4 H), 7,42 (m, 2 H), 7,68 (m, 2H).

Ejemplo 43

10 3-Metoxibencilamida de ácido 2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 43) - El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromometiltiofeno siguiendo, en orden, los Procedimientos generales 11, 2 y 3.

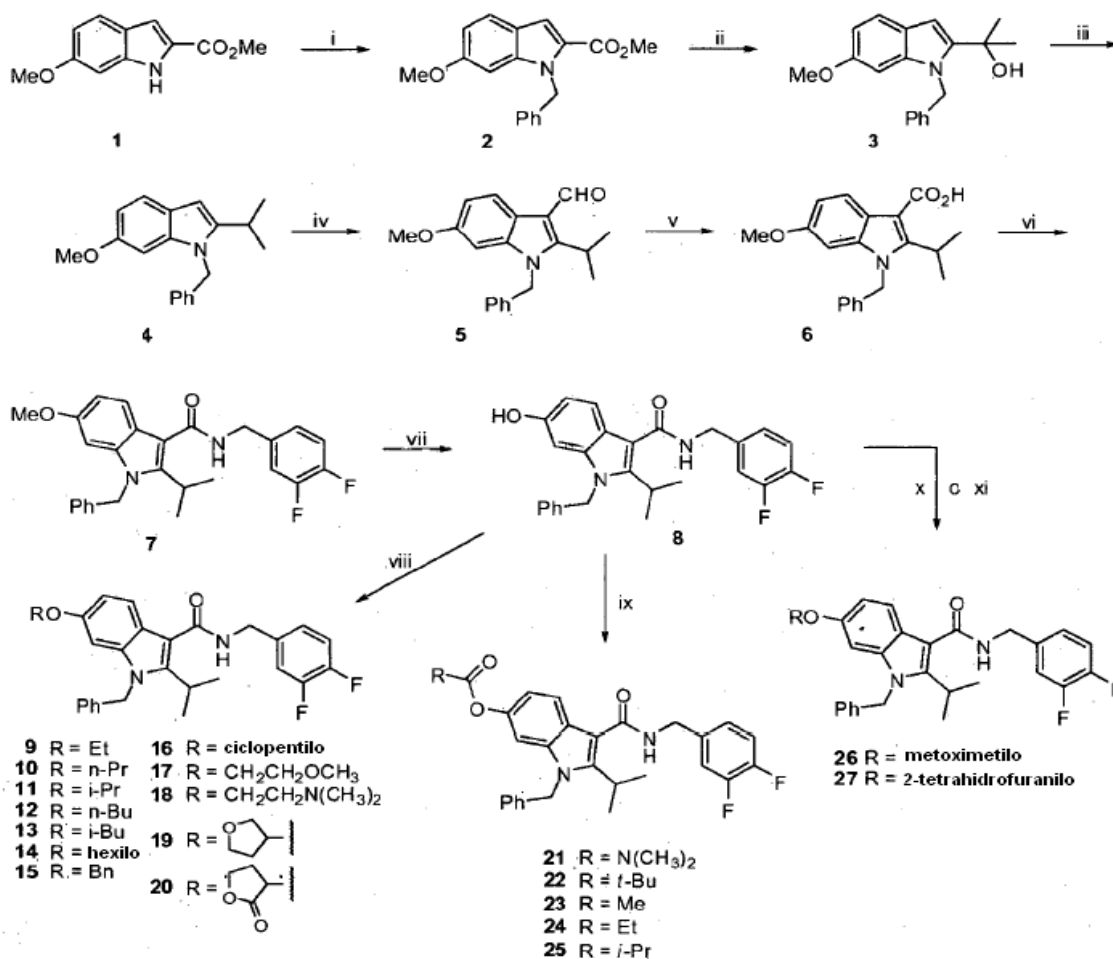
<sup>1</sup>H-RMN (CLOROFORMO-*d*) δ 1,56 (s, 3 H), 2,81 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,69 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 6,25 (br t, 1H), 6,72 (dd, *J* = 2,6, 8,8 Hz, 1 H), 6,88-6,95 (m, 3 H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,84 (br d, 2 H), 6,91 (m, 1 H), 6,99 (m, 2 H), 7,17-7,22 (m, 3 H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H).

15 Ejemplo 44

3,5-Difluorobencilamida de ácido 2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 44) - El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromometiltiofeno siguiendo, en orden, los Procedimientos generales 11, 2 y 3.

20 <sup>1</sup>H-RMN (METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 2,63 (s, 3 H), 4,58 (s, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 6,72 (dd, *J* = 2,6, 8,8 Hz, 1 H), 6,91 (2 br d, 2 H), 7,06 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,25 (dd, *J* = 4,0, 6,6 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,35 (dd, *J* = 13,6, 8,4 Hz, 2 H).

Esquema 5



<sup>a</sup>Reactivos y condiciones: (i) BnBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF; (ii) MeLi, THF; (iii) H<sub>2</sub>, Pd-C, EtOAc, EtOH, HCl-Et<sub>2</sub>O; (iv) POCl<sub>3</sub>, DMF; (v) NaClO<sub>2</sub>, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, isobuteno, *t*-BuOH, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O; (vi) 3,4-difluorobencilamina, EDC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (vii) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (viii) RX, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF; (ix) RCOCl, piridina; (x) MOMCl, *i*-PR<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (xi) 2,3-dihidrofurano, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

#### 5 Ejemplo 102

1-Bencil-6-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo (Compuesto 102). A una disolución de 6-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo (Compuesto 101 o Compuesto 1, Esquema 5), 1,0 g, 4,9 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 g, 14,6 mmoles) y bromuro de bencilo (0,87 ml, 7,3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h y se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cristalización a partir de Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto del título como un sólido de color crudo.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,81 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 5,81 (s, 2 H), 6,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,84 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 7,19 - 7,29 (m, 3 H), 7,33 (s, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H).

#### Ejemplo 103

2-(1-Bencil-6-metoxi-1H-indol-2-il)propan-2-ol (Compuesto 103). A una disolución de 1-bencil-6-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo (Compuesto 102, 4,33 g, 14,7 mmoles) en THF (50 ml) a 0°C en argón se añadió MeLi (3,0 M en dietoximetano, 19,6 ml, 58,7 mmoles) lentamente. Después de 1 h, el baño de hielo-agua se eliminó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió a -78°C, se apagó con hielo seco, se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título en bruto como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,69 (s, 6 H), 3,73 (s, 3 H), 5,76 (s, 2 H), 6,42 (s, 1 H), 6,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,75 - 6,81 (m, 1 H), 6,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 2 H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H).

#### Ejemplo 104

1-Bencil-2-isopropil-6-metoxi-1H-indol (Compuesto 104). A una disolución de 2-(1-bencil-6-metoxi-1H-indol-2-il)propan-2-ol (Compuesto 103, 1,05 g, 3,57 mmoles) en EtOAc (35 ml) y EtOH (15 ml) se añadió Pd-C al 10% (190 mg, 0,18 mmoles) y HCl-Et<sub>2</sub>O (1,0 M, 1,25 ml, 1,25 mmoles). La mezcla se agitó en gas hidrógeno (presión atmosférica) durante 1 h y se filtró. Al filtrado se añadió NaHCO<sub>3</sub> (0,5 g) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml), seguido por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y MgSO<sub>4</sub>. Esto se filtró entonces y se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título en bruto como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,31 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H), 2,90 - 3,10 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 6,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,79 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 6,94 - 7,04 (m, 2 H), 7,20 - 7,37 (m, 2 H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

#### Ejemplo 105

1-Bencil-2-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carbaldehído (Compuesto 105). POCl<sub>3</sub> (0,48 ml, 5,23 mmoles) se añadió en gotas a DMF anhidro (2 ml) a 0°C en argón. Después de agitar durante 30 min, esta disolución se añadió en gotas a una disolución de 1-bencil-2-isopropil-6-metoxi-1H-indol (Compuesto 104, 583 mg, 2,09 mmoles) en DMF anhidro (8 ml) a 0°C en argón. La reacción se agitó durante 1 h a 0°C y 30 min a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→30% de EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título como un jarabe amarillo claro.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 6 H), 3,40 - 3,52 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 5,40 (s, 2 H), 6,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 7,25 - 7,35 (m, 3 H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 10,45 (s, 1 H).

#### Ejemplo 106

Ácido 1-bencil-2-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 106). A una disolución de 1-bencil-2-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carbaldehído (Compuesto 105, 608 mg, 1,98 mmoles) en *t*-BuOH (15 ml), CH<sub>3</sub>CN (15 ml) y 2-metil-2-buteno (10 ml) se añadió una disolución de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (5,4 g, 39,6 mmoles) y NaClO<sub>2</sub> (80%, 4,5 g, 39,6 mmoles) en H<sub>2</sub>O (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadieron 2-metil-2-buteno adicional, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y NaClO<sub>2</sub> en la relación anterior cada 16-24 h hasta que se consumió el material de partida. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (x3) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→ 25% de EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 6 H), 3,75 (s, 3 H), 3,99 - 4,17 (m, 1 H), 5,45 (s, 2

H), 6,62 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 6,90 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1 H), 6,99 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 7,22 - 7,34 (m, 3 H), 8,18 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 107

5 1-Bencil-N-(3,4-difluorobencil)-2-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 107). A una disolución de ácido 1-bencil-2-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (Compuesto 106, 226 mg, 0,70 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7,0 ml) se añadió EDC (202 mg, 1,05 mmoles) y DMAP (128 mg, 1,05 mmoles) seguido por 3,4-difluorobencilamina (0,25 ml, 2,1 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→30% de EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,37 (d,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 3,65 -3,73 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 4,66 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 6,30 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1 H), 6,63 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 6,82 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1 H), 6,96 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 7,11-7,17 (m, 2 H), 7,21 - 7,31 (m, 4 H), 7,51 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 108

15 1-Bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi- 2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108). A una disolución de 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-2-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 107, 452 mg, 1,0 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) a 0°C se añadió  $\text{BBr}_3$  (1,0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3,0 ml, 3,0 mmoles) en gotas. La reacción se agitó durante 1 h a 0°C y 1 h a temperatura ambiente, se apagó con hielo, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→50% de EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,37 (d,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 3,65 -3,74 (m, 1 H), 4,66 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 4,78 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 6,27 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1 H), 6,60 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 6,71 (dd,  $J = 8,5, 2,2$  Hz, 1 H), 6,95 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 7,11 - 7,17 (m, 2 H), 7,21 - 7,32 (m, 4 H), 7,46 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 109

25 1-Bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-etoxi-2- isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 109). Procedimiento General A. A una disolución de 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 40 mg, 0,092 mmoles) en DMF (2,0 ml) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (39 mg, 0,28 mmoles) y yodoetano (22  $\mu\text{l}$ , 0,28 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por PTLC en gel de sílice (30% de EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido de color crudo.

30  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,37 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,38 (d,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 3,68 - 3,75 (m, 1 H), 3,96 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 4,67 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 6,31 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1 H), 6,64 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 6,82 (dd,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 1 H), 6,97 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 7,13 - 7,17 (m, 2 H), 7,23 - 7,31 (m, 4 H), 7,52 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H)

## Ejemplo 110

35 1-Bencil-N-(3,4-difluorobencil)-2-isopropil-6-propoxi-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 110). Siguiendo el Procedimiento General A, 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 8,0 mg, 0,018 mmoles) en DMF (1,0 ml) se hizo reaccionar con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8,0 mg, 0,055 mmoles) y 1-yodopropano (9,0  $\mu\text{l}$ , 0,092 mmoles) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

40  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0,99 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3 H), 1,32 (d,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 1,67- 1,77 (m, 2 H), 3,42 - 3,53 (m, 1 H), 3,84 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 5,46 (s, 2 H); 6,73 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 6,78 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1 H), 6,95 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 7,19 - 7,29 (m, 5 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H), 7,49 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H).

## Ejemplo 111

45 1-Bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-isopropoxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 111). Siguiendo el Procedimiento General A, 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 8,0 mg, 0,018 mmoles) en DMF (1,0 ml) se hizo reaccionar con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8,0 mg, 0,055 mmoles) y 2-yodopropano (9,0  $\mu\text{l}$ , 0,092 mmoles) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,21 (d,  $J = 5,9$  Hz, 6 H), 1,33 (d,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 3,45 - 3,55 (m, 1 H), 4,41 - 4,50 (m, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 5,46 (s, 2 H), 6,72 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 6,74 - 6,79 (m, 1 H), 6,96 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 7,18 - 7,29 (m, 5 H), 7,30 - 7,37 (m, 1 H), 7,49 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 112

50 1-Bencil-6-butoxi-N-(3,4-difluorobencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 112). Siguiendo el Procedimiento General A, 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 10,7 mg, 0,025 mmoles) en DMF (1,0 ml) se hizo reaccionar con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10,0 mg, 0,074 mmoles) y 1-

yodobutano (14,0 µl, 0,12 mmoles) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,37 (d, *J* = 7,3 Hz, 6 H), 1,40 - 1,50 (m, 2 H), 1,66 - 1,74 (m, 2 H), 3,61 - 3,75 (m, 1 H), 3,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 4,66 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 6,30 (t, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 6,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H); 6,81 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 7,10 - 7,17 (m, 2 H), 7,21 - 7,32 (m, 4 H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 113

1-Bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-isobutoxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 113). Siguiendo el Procedimiento General A, 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 10,7 mg, 0,025 mmoles) en DMF (1,0 ml) se hizo reaccionar con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,0 mg, 0,074 mmoles) y 2-yodobutano (14,0 µl, 0,12 mmoles) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 1,36 (d, *J* = 7,3 Hz, 6 H), 1,96 - 2,08 (m, 1 H), 3,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,65 - 3,72 (m, 1 H), 4,66 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 6,29 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 6,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,82 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 7,11 - 7,16 (m, 2 H), 7,21 - 7,31 (m, 4 H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 114

1-Bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-(hexoxi)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 114). Siguiendo el Procedimiento General A, 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 10,7 mg, 0,025 mmoles) en DMF (1,0 ml) se hizo reaccionar con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,0 mg, 0,074 mmoles) y 1-yodoheptano (18,0 µl, 0,12 mmoles) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,85 - 0,93 (m, 3 H), 1,24 - 1,33 (m, 4 H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 1,38 - 1,46 (m, 2 H), 1,66 - 1,77 (m, 2 H), 3,63 - 3,75 (m, 1 H), 3,87 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 4,66 (d, *J* = 5,9 Hz, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 6,30 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 6,63 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,81 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 7,10 - 7,16 (m, 2 H), 7,21 - 7,31 (m, 4 H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 115

1-Bencil-6-(benciloxi)-N-(3,4-difluorobencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 115). Siguiendo el Procedimiento General A, 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 10,7 mg, 0,025 mmoles) en DMF (1,0 ml) y acetona (1,0 ml) se hizo reaccionar con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,0 mg, 0,074 mmoles), bromuro de bencilo (14,0 µl, 0,12 mmoles) y cantidad catalítica de NaI para dar el compuesto del título como un sólido de color crudo.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,37 (d, *J* = 7,3 Hz, 6 H), 3,65 - 3,75 (m, 1 H), 4,66 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 6,28 (t, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,89 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 7,11 - 7,18 (m, 2 H), 7,22 - 7,30 (m, 5 H), 7,31 - 7,39 (m, 4 H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 116

1-Bencil-6-(ciclopentoxi)-N-(3,4-difluorobencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 116). Siguiendo el Procedimiento General A, 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 40 mg, 0,092 mmoles) en DMF (1,0 ml) se hizo reaccionar con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38 mg, 0,28 mmoles) y yoduro de ciclopentilo (53 µl, 0,46 mmoles) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 6 H), 1,48 - 1,60 (m, 2 H), 1,66 - 1,86 (m, 6 H), 3,62 - 3,83 (m, 1 H), 4,56 - 4,77 (m, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 6,32 (t, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 6,91 - 7,02 (m, 2 H), 7,08 - 7,17 (m, 2 H), 7,17 - 7,36 (m, 4 H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H).

Ejemplo 117

1-Bencil-N-(3,4-difluorobencil)-2-isopropil-6-(2-metoxietoxi)-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 117). Siguiendo el Procedimiento General A, 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 17 mg, 0,039 mmoles) en DMF (1,0 ml) se hizo reaccionar con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28 mg, 0,20 mmoles) y 2-bromoetilmetiléter (18 µl, 0,20 mmoles) para dar el compuesto del título (9 mg, 49%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,37 (d, *J* = 7,04 Hz, 6 H), 3,40 (s, 3 H), 3,60 - 3,78 (m, 3 H), 4,04 (dd, *J* = 5,42, 3,96 Hz, 2 H), 4,66 (d, *J* = 5,86 Hz, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 6,30 (t, *J* = 5,86 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 6,85 (dd, *J* = 8,65, 2,20 Hz, 1 H), 6,89 - 7,01 (m, 2 H), 7,10 - 7,18 (m, 2 H), 7,17 - 7,35 (m, 4 H), 7,51 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H).

Ejemplo 118

1-Bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 118). Siguiendo el Procedimiento General A, 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida

(Compuesto 108, 17 mg, 0,039 mmoles) en DMF (1,0 ml) se hizo reaccionar con  $K_2CO_3$  (28 mg, 0,20 mmoles), hidrocloreto de cloruro de 2-dimetilaminoetilo (20 mg, 0,20 mmoles) para dar el compuesto del título (10 mg, 53%).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 1,32 (d,  $J = 7,04$  Hz, 6 H), 2,30 (s, 6 H), 2,71 (t,  $J = 5,42$  Hz, 2 H), 3,37 - 3,59 (m, 1 H), 4,02 (t,  $J = 5,42$  Hz, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 6,73 - 6,88 (m, 2 H), 6,89 - 7,02 (m, 2 H), 7,12 - 7,40 (m, 6 H), 7,50 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1 H).

#### Ejemplo 119

1-Bencil-N-(3,4-difluorobencil)-2-isopropil-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 119). A una disolución de 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 8 mg, 0,039 mmoles) en DMF (1,0 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (13 mg, 0,092 mmoles) y cantidad catalítica de NaOH, 3-yodotetrahidrofurano (Compuesto 29, 120 mg, en bruto). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, y se purificó mediante una columna corta de gel de sílice para dar el compuesto del título (8 mg, 86%).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,38 (d,  $J = 7,04$  Hz, 6 H), 1,95 - 2,14 (m, 2 H), 3,59 - 4,01 (m, 5 H), 4,66 (d,  $J = 6,16$  Hz, 2 H), 4,74 - 4,88 (m, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 6,29 (t,  $J = 4,40$  Hz, 1 H), 6,57 (d,  $J = 2,05$  Hz, 1 H), 6,69 - 6,83 (m, 1 H), 6,96 (d,  $J = 7,62$  Hz, 2 H), 7,08 - 7,19 (m, 2 H), 7,18 - 7,35 (m, 4 H), 7,51 (d,  $J = 8,79$  Hz, 1 H).

#### Ejemplo 120

1-Bencil-N-(3,4-difluorobencil)-2-isopropil-6-(2-oxotetrahidrofuran-3-iloxi)-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 120). Siguiendo el Procedimiento General A, 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 19 mg, 0,044 mmoles) en DMF (1,0 ml) se hizo reaccionar con  $K_2CO_3$  (30 g, 0,22 mmoles) y 3-bromohidrofuran-2(3H)-ona (20 mg, 0,22 mmoles) para dar el compuesto del título (16 mg, 71%).

$^1H$  RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (d,  $J = 5,57$  Hz, 6 H), 2,21 - 2,42 (m, 1 H), 2,68 - 2,88 (m, 1 H), 3,43 - 3,65 (m, 1 H), 4,21 - 4,53 (m, 2 H), 4,66 (d,  $J = 6,16$  Hz, 2 H), 5,10 - 5,24 (m, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 6,90 (dd,  $J = 8,65$ , 2,20 Hz, 1 H), 6,97 - 7,08 (m, 2 H), 7,11 (d,  $J = 2,35$  Hz, 1 H), 7,17 - 7,35 (m, 5 H), 7,42 (dd,  $J = 12,31$ , 8,50 Hz, 1 H), 7,62 (d,  $J = 8,79$  Hz, 1 H), 7,68 - 7,78 (m, 1 H).

#### Ejemplo 121

Dimetilcarbamato de 1-bencil-3-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-isopropil-1H-indol-6-ilo (Compuesto 121). Procedimiento General B. A una disolución de 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 18 mg, 0,041 moles) en piridina (1 ml) se añadió cloruro de dimetilcarbamililo (40  $\mu$ l, 0,41 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 $\rightarrow$ 50% de EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (17 mg, 82%).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 1,32 (d,  $J = 7,04$  Hz, 6 H), 2,96 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H), 3,37 - 3,55 (m, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 6,87 (dd,  $J = 8,65$ , 1,91 Hz, 1 H), 6,91 - 6,99 (m, 2 H), 7,02 (d,  $J = 2,05$  Hz, 1 H), 7,16 - 7,39 (m, 6 H), 7,58 (d,  $J = 8,79$  Hz, 1H).

#### Ejemplo 122

Pivalato de 1-bencil-3-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-isopropil-1H-indol-6-ilo (Compuesto 122). Siguiendo el Procedimiento General B, 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 18 mg, 0,041 moles) en piridina (1 ml) se hizo reaccionar con cloruro de pivaloilo (5,1  $\mu$ l, 0,41 mmoles) para dar el compuesto del título (16 mg, 74%).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 1,25 - 1,40 (m, 15 H), 3,34 - 3,55 (m, 1 H), 4,58 (d,  $J = 5,86$  Hz, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 6,73 - 6,88 (m, 1 H), 6,89 - 6,99 (m, 2 H), 7,00 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H), 7,14-7,41 (m, 6 H), 7,60 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1 H).

#### Ejemplo 123

Acetato de 1-bencil-3-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-isopropil-1H-indol-6-ilo (Compuesto 123). Siguiendo el Procedimiento General B, 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 7 mg, 0,016 moles) en piridina (1 ml) se hizo reaccionar con cloruro de acetilo (1,0  $\mu$ l, 0,16 mmoles) para dar el compuesto del título (8 mg, 100%).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,37 (d,  $J = 7,04$  Hz, 6 H), 2,26 (s, 3 H), 3,54 - 3,76 (m, 1 H), 4,66 (d,  $J = 6,16$  Hz, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 6,28 (t,  $J = 6,01$  Hz, 1 H), 6,81 - 7,01 (m, 4 H), 7,06 - 7,19 (m, 2 H), 7,18 - 7,35 (m, 4 H), 7,61 (d,  $J = 9,09$  Hz, 1 H).

#### Ejemplo 124

Propionato de 1-bencil-3-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-2-isopropil-1H-indol-6-ilo (Compuesto 124). Siguiendo el



Procedimiento General B, 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 7 mg, 0,016 moles) en piridina (1 ml) se hizo reaccionar con cloruro de propionilo (1,4  $\mu$ l, 0,16 mmoles) para dar el compuesto del título (8 mg, 100%).

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,23 (t,  $J = 7,48$  Hz, 3 H), 1,37 (d,  $J = 7,33$  Hz, 6 H), 2,55 (q,  $J = 7,43$  Hz, 2 H), 3,53 - 3,73 (m, 1 H), 4,66 (d,  $J = 5,86$  Hz, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 6,30 (t,  $J = 5,72$  Hz, 1 H), 6,83 - 7,00 (m, 4 H), 7,06 - 7,18 (m, 2 H), 7,18 - 7,35 (m, 4 H), 7,60 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1 H).

#### Ejemplo 125

10 Isobutirato de 1-bencil-3-(3,4-difluorobencilcarbamoyl)-2-isopropil-1H-indol-6-ilo (Compuesto 125). Siguiendo el Procedimiento General B, 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 9 mg, 0,021 moles) en piridina (1 ml) se hizo reaccionar con cloruro de isobutirilo (4,1  $\mu$ l, 0,21 mmoles) para dar el compuesto del título (8 mg, 80%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,13 - 1,42 (m, 12 H), 2,47 - 2,85 (m, 1 H), 3,50 - 3,74 (m, 1 H), 4,66 (d,  $J = 6,16$  Hz, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 6,20 - 6,44 (m, 1 H), 6,74 - 7,00 (m, 4 H), 7,07 - 7,18 (m, 2 H), 7,17 - 7,35 (m, 4 H), 7,60 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1 H).

#### 15 Ejemplo 126

20 1-Bencil-N-(3,4-difluorobencil)-2-isopropil-6-(metoximetoxi)-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 126). A una disolución de 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 39 mg, 0,090 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 ml) se añadió  $i\text{-PR}_2\text{NEt}$  (47  $\mu$ l, 0,27 mmoles) y MOMCl (35  $\mu$ l, 0,45 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se purificó directamente por PTLC en gel de sílice (30% de EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

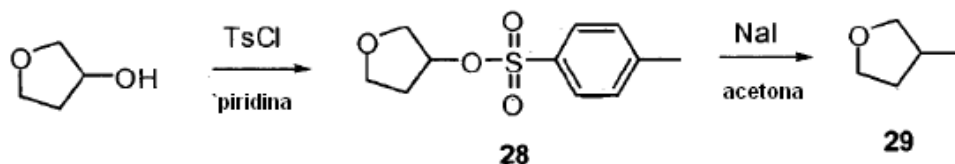
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,37 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 3,42 (s, 3 H), 3,59-3,78 (m, 1 H), 4,66 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 6,29 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1 H), 6,85 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H), 6,89 - 7,01 (m, 3 H), 7,10 - 7,17 (m, 2 H), 7,20 - 7,34 (m, 4 H), 7,52 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H).

#### Ejemplo 127

25 1-Bencil-N-(3,4-difluorobencil)-2-isopropil-6-(tetrahidrofuran-2-ilo)-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 127). A una disolución de 1-bencil-N-(3,4-difluorobencil)-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108, 39 mg, 0,090 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 ml) se añadió 2,3-dihidrofurano (68  $\mu$ l, 0,90 mmoles) y cantidades catalíticas de PPTS. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se purificó directamente por PTLC en gel de sílice (30% de EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,36 (d,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 2,01 - 2,19 (m, 3 H), 3,58 - 3,73 (m, 1 H), 3,85 - 3,95 (m, 1 H), 3,96 - 4,07 (m, 1 H), 4,66 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 5,70 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1 H), 6,29 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1 H), 6,86 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H), 6,89 - 6,99 (m, 3 H), 7,11 - 7,17 (m, 2 H), 7,19 - 7,32 (m, 4 H), 7,51 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H).

#### Esquema 6



35

#### Ejemplo 128

40 4-Metilbencenosulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo (Compuesto 128 o Compuesto 29, Esquema 6). A una disolución de tetrahidrofuran-3-ol (500 mg, 5,67 mmoles) en piridina (10 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonylo (1,08 g, 5,67 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se apagó con agua, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró al vacío para dar aceite en bruto (1,2 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,91 - 2,23 (m, 2 H), 3,61 - 4,05 (m, 4 H), 4,95 - 5,24 (m, 1 H), 7,36 (d,  $J = 7,92$  Hz, 2 H), 7,80 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2 H).

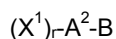
#### Ejemplo 129

45 3-Yodotetrahidrofurano (Compuesto 129). A una disolución de 4-metilbencenosulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo

(Compuesto 128, 1,2 g, 4,96 mmoles) en acetona seca (50 ml) se añadió NaI (1,1 g, 7,44 mmoles). Lo reaccionado se calentó a 60°C durante 2 días. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con dietiléter. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar aceite en bruto que se usó directamente sin purificación.

5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,23 - 2,55 (m, 2 H), 3,81 - 4,08 (m, 3 H), 4,08 -4,43 (m, 2H).

En particular, los compuestos de la invención comprenden una N-arilmetilamida de ácido indol-3-carboxílico 6-sustituido que tiene actividad antagonista de esfingosina-1-fosfato en donde el sustituyente en 6 se representa por la fórmula



10 en donde

X<sup>1</sup> es O;

r es 0 o 1;

A<sup>2</sup> está ausente o es (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>, en donde v es 1 o 2;

B es OR<sup>6</sup> o NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, en donde R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son metilo; o

15 B es CR<sup>10</sup>=NO R<sup>11</sup>R<sup>10</sup> en donde R<sup>10</sup> es H y

R<sup>11</sup> es metilo o i-butilo; o

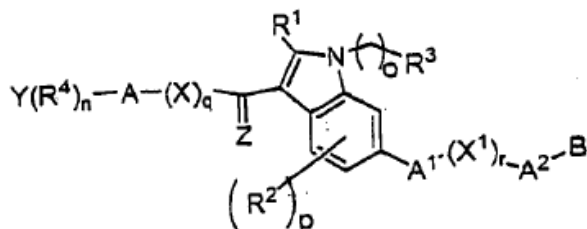
B es CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, en donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan del grupo que consisten en H, metilo, etilo y propilo o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con N, forman un anillo de 5 miembros; o

B es OR<sup>6</sup>, en donde R<sup>6</sup> es H; o

20 B es COR<sup>10</sup>, en donde R<sup>10</sup> es metilo.

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos representados por tener actividad biológica agonista y/o antagonista del receptor de esfingosina-1-fosfato representados por la fórmula general:



Fórmula I

5 en donde:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 12 carbonos, alqueno que tiene 2 a 6 carbonos y 1 o 2 dobles enlaces, alquino que tiene 2 a 6 carbonos y 1 o 2 triples enlaces, grupos de hidrocarburo carbocíclico que tienen de 3 a 20 átomos de carbono, grupos heterocíclicos que tienen hasta 20 átomos de carbono y al menos uno de oxígeno, nitrógeno y/o azufre en el anillo, halo, haloalquilo  $C_1$  a  $C_{12}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_1$  a  $C_{12}$ , arilalquilo  $C_3$  a  $C_{20}$ , alquil  $C_1$  a  $C_{12}$  carbonilo, formilo, oxicarbonilo, carboxi, carboxilato de alquilo  $C_1$  a  $C_{12}$ , alquil  $C_1$  a  $C_{12}$  amida, aminocarbonilo, amino, ciano, diazo, nitro, tio, sulfoxilo y grupos sulfonilo;

X es NH;

$X^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $NR^5$ , O y S;

15  $R^5$  es hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, un grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos, fenilo o alquilfenilo en donde el grupo alquilo tiene 1-7 átomos de carbono;

Y es un grupo fenilo o un grupo piridilo, cada uno de los cuales puede estar unido a A en cualquier posición;

Z es O;

n es 0 o un número entero de 1 a 5;

20 o es 0 o un número entero de 1 a 3;

p es 0 o un número entero de 1 a 3;

q es 1;

r es 0 o 1;

A es  $CH_2$ ;

25  $A^1$  y  $A^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en  $(CH_2)_v$

en donde v es 0 o un número entero de 1 a 12, alquilo de cadena ramificada que tiene 3 a 12 carbonos, cicloalquilo que tiene 3 a 12 carbonos, alqueno que tiene 2 a 10 carbonos y 1-3 dobles enlaces y alquino que tiene 2 a 10 carbonos y 1 a 3 triples enlaces; B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,  $OR^6$ ,  $COOR^7$ ,  $NR^8R^9$ ,  $CONR^8R^9$ ,  $COR^{10}$ ,  $CH=NOR^{11}$ ,  $CH=NNR^{12}R^{13}$

30 en donde  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 12 carbonos, alqueno que tiene 2 a 6 carbonos y 1 o 2 dobles enlaces, alquino que tiene 2 a 6 carbonos y 1 o 2 triples enlaces, un grupo de hidrocarburo carbocíclico que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, un grupo heterocíclico que tiene hasta 20 átomos de carbono y al menos uno de oxígeno, nitrógeno y/o azufre en el anillo,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 12 carbonos, alqueno que tiene 2 a 6 carbonos y 1 o 2 dobles enlaces, alquino que tiene 2 a 6 carbonos y 1 o 2 triples enlaces, un grupo de hidrocarburo carbocíclico que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, un grupo heterocíclico que tiene hasta 20 átomos de carbono y al menos uno de oxígeno, nitrógeno y/o azufre en el anillo, o  $R^8$  y  $R^9$  y/o  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , juntos, pueden formar un radical carbono divalente de 2 a 5 carbonos para formar un anillo heterocíclico con nitrógeno, en donde cualquiera de  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  o  $R^{13}$  pueden estar sustituidos con uno o más radicales halógeno, hidroxilo, alquilo, ciano, nitro, mercapto o tiol; con tal que sin embargo, cuando v es 0, y r es 0, B no es hidrógeno; o B es un grupo de hidrocarburo

carbocíclico que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico que tiene hasta 20 átomos de carbono y al menos uno de oxígeno, nitrógeno y/o azufre en el anillo, y en donde cuando dicho B es un grupo B carbocíclico o heterocíclico que puede estar unido a A<sup>2</sup> en cualquier posición, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

- 5 2. El compuesto según la reivindicación 1 en donde n es 0 o un número entero de 1 o 2 y R<sup>4</sup> es fluoro.
3. El compuesto según la reivindicación 2 en donde R<sup>1</sup> es i-propilo.
4. El compuesto según la reivindicación 3 en donde R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en fenilo, que puede estar sustituido con uno o dos grupos fluoro, y piridilo.
5. El compuesto según la reivindicación 4 en donde p es 0.
- 10 6. El compuesto según la reivindicación 5 en donde A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> están ausentes.
7. El compuesto según la reivindicación 6 en donde B es OR<sup>6</sup> o COOR<sup>7</sup>.
8. El compuesto según la reivindicación 6 en donde X<sup>1</sup> es O, r es 1, A<sup>1</sup> está ausente, A<sup>2</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>, en donde v es 1 o 2, y B es OR<sup>6</sup> o NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>.
9. El compuesto según la reivindicación 8 en donde R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son metilo.
- 15 10. El compuesto según la reivindicación 6 en donde B es CR<sup>10</sup>=NOR<sup>11</sup>R<sup>10</sup> en donde R<sup>10</sup> es H y R<sup>11</sup> es metilo o i-butilo o en donde B es CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> en donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo y propilo, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con N, forman un anillo de 5 miembros.
11. El compuesto según la reivindicación 6 en donde A<sup>1</sup> está ausente, r es 0, A<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub> y B es OR<sup>6</sup>, en donde R<sup>6</sup> es H.
- 20 12. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en
- 3,5-Difluorobencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- 3,4-Difluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico;
- 3,5-Difluoro-bencilamida de ácido 1-butil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- 3,4-Difluorobencilamida de ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- 25 3,5-Difluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico;
- 3,5-Difluorobencilamida de ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- 3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico ;
- 3-Fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico;
- Bencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1 H-indol-3-carboxílico;
- 30 3-Metoxibencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1 H-indol-3-carboxílico;
- 3-Metoxi-bencilamida de ácido 1-butil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- 4-Fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico;
- 4-Metilbencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico;
- 3-Clorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico;
- 35 5-Clorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico;
- 5-Metoxibencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-ilmetil-1H-indol-3-carboxílico;
- 3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-bencil-2-etil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico;
- 3-Metoxi-bencilamida de ácido 1-bencil-2-etil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico;
- 3,4-Difluorobenzamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- 40 3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-carboxílico;

- 3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-piridin-2-il-1H-indol-3-carboxílico;
- 3,4-Difluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-il-1H-indol-3-carboxílico;
- 3,5-Difluoro-bencilamida de ácido 1-bencil-2-etil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico;
- 3,5-Difluorobencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- 5 3-Metoxibencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico; y
- 3,5-Difluoro-bencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-fenil-1H-indol-3-carboxílico.
13. El compuesto según la reivindicación 12 seleccionado del grupo que consiste en
- 3,5-Difluorobencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- 3,5-Difluorobencilamida de ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- 10 3-Metoxibencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-1-tiofen-2-il-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- 3,4-Difluoro-bencilamida de ácido 1-bencil-2-etil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico;
- 3,5-Difluoro-bencilamida de ácido 1-bencil-2-etil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico;
- 3,5-Difluorobencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- 3-Metoxibencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico; y
- 15 3,5-Difluoro-bencilamida de ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-fenil-1H-indol-3-carboxílico.
14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para usar en un método para tratar una enfermedad o proceso seleccionado del grupo que consiste en glaucoma, ojo seco, angiogénesis, procesos o enfermedades cardiovasculares y curación de heridas.