

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 834**

51 Int. Cl.:

C07D 209/30 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.08.2011 PCT/US2011/048477**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2012 WO12024620**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2011 E 11818851 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2606031**

54 Título: **Inhibidores de autotaxina y usos de los mismos**

30 Prioridad:

20.08.2010 US 375688 P

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

18.12.2017

73 Titular/es:

**AMIRA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
Route 206 & Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**ROPPE, JEFFREY, ROGER;
PARR, TIMOTHY, ANDREW;
STOCK, NICHOLAS, SIMON;
VOLKOTS, DEBORAH y
HUTCHINSON, JOHN, HOWARD**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 646 834 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

Inhibidores de autotaxina y usos de los mismos

5 Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica beneficio sobre la solicitud de patente provisional de Estados Unidos 61/375.688 titulada "INHIBIDORES DE AUTOTOXINA Y USOS DE LOS MISMOS" presentada el 20 de agosto de 2010.

10 Campo de la invención

En el presente documento se describen compuestos, métodos para producir dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden dichos compuestos y métodos de utilizar dichos compuestos para tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con la actividad de autotaxina.

15

Antecedentes de la invención

La autotaxina (ATX) es una enzima secretada que es importante para generar la molécula de señalización lipídica ácido lisofosfatídico (LPA). La autotaxina tiene actividad lisofosfolipasa D que convierte la lisofosfatidilcolina en LPA. El LPA es un mediador lipídico que funciona, por ejemplo, como mitógeno, quimioatrayente y factor de supervivencia para muchos tipos de células. El eje de señalización ATX-LPA está implicado en, por ejemplo, la angiogénesis, la inflamación crónica, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades fibróticas, las enfermedades neurodegenerativas, la lesión por reperfusión después de un accidente cerebrovascular o la isquemia miocárdica, la reproducción y la progresión tumoral. El documento US 2005/0267108 divulga métodos de inhibición de la polimerización de tubulina y tratar el cáncer y otros trastornos relacionados con la angiogénesis con compuestos indol.

20

25

El documento WO 03/029212 se refiere a derivados de indol para el tratamiento de enfermedades mediadas por la COX-II.

30

Sumario de la invención

En un aspecto, en el presente documento se presentan compuestos de Fórmula (I) que inhiben la actividad de la autotaxina. En algunas realizaciones, los inhibidores de la autotaxina descritos en el presente documento son útiles como agentes para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones en las que participan ATX y/o LPA, están implicadas en la etiología o patología de la enfermedad o están asociadas con al menos un síntoma de la enfermedad. La inhibición de la actividad fisiológica de ATX y/o LPA es útil en diversas enfermedades o afecciones. La vía de señalización de ATX-LPA se ha implicado en la angiogénesis, la inflamación crónica, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades fibróticas, la reproducción y la progresión tumoral.

35

40

En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento de la fibrosis, las enfermedades proliferativas celulares (cáncer y metástasis invasiva de células cancerosas y similares), enfermedad inflamatoria, enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis), enfermedades de la reproducción, enfermedades asociadas con una angiogénesis anormal, esclerodermia, lesión por reperfusión cerebral o cardíaca (infarto cerebral, hemorragia cerebral y similares), enfermedades neurodegenerativas, dolor neuropático, neuropatía periférica, enfermedad ocular (degeneración macular asociada a la edad (DME), retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa (VRP), penfigoide cicatricial, cicatrización tras cirugía de filtración de glaucoma y similares).

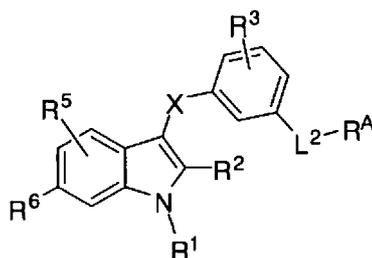
45

En un aspecto, en el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables.

50

Los compuestos de fórmula (I) se usan en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que la actividad de la autotaxina contribuye a la sintomatología o progresión de la enfermedad, trastorno o afección. Estas enfermedades, trastornos o afecciones pueden tener una o más de una etiología genética y atrogénica, inmunológica, infecciosa, metabólica, oncológica, tóxica, quirúrgica y/o traumática. En un aspecto, los métodos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en el presente documento comprenden inhibidores de la autotaxina. La presente invención, en un aspecto, es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la reivindicación 1, en la que el compuesto de Fórmula I tiene la estructura siguiente:

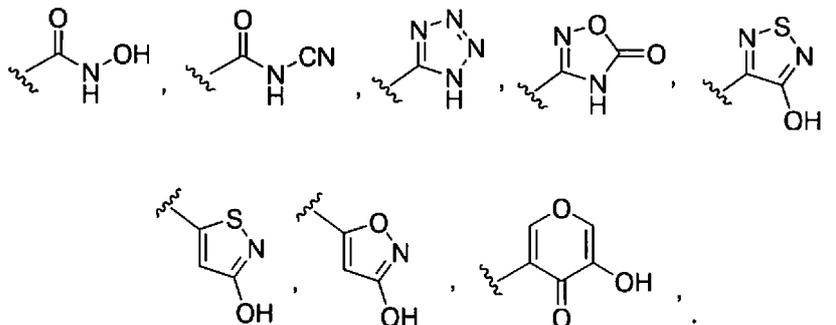
55



Fórmula (I)

en la que,

- 5
 10
 15
 20
- R¹ es un heteroarilo monocíclico, sustituido o sin sustituir, de 5 o 6 miembros con al menos 1 átomo de N en el anillo heteroarilo;
 - R² es alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄;
 - X es -O- o -S-;
 - L² está ausente, o es alquileno C₁-C₆ o cicloalquileno C₃-C₆;
 - R^A es -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -B(OH)₂, -C(=O)NHSO₂R⁹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₃, -C(=O)NH-OH, -C(=O)NH-CN, -SO₂NHC(=O)R⁹, -CN, tetrazolilo o un bioisómero de ácido carboxílico seleccionado entre



- 15
 20
- R³ y R⁵ son cada uno independientemente H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ y fluoroalcoxi C₁-C₄; y
 - R⁶ es halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ o heteroalquilo C₁-C₄.

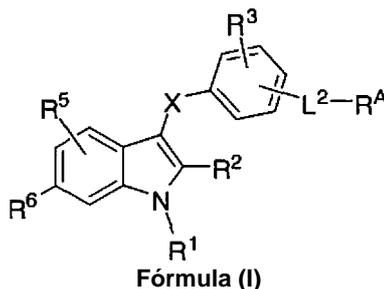
La presente invención, en un aspecto adicional, es uno de los compuestos ilustrados específicos presentados más adelante en el presente documento y que se exponen en la reivindicación 13 adjunta.

25 La presente invención, en un aspecto adicional, se refiere a un compuesto de acuerdo con uno de los aspectos de compuestos definidos anteriormente de la invención para su uso en un método para tratar o prevenir enfermedades, trastornos o afecciones según se exponen en la reivindicación 14 adjunta.

30 Más adelante en el presente documento se presentan aspectos y realizaciones de compuestos de la divulgación original, incluyendo estos aspectos y realizaciones dentro de su ámbito la invención según se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo:

35



Fórmula (I)

en la que,

R¹ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir, o -L¹-R⁴;

L¹ es alquileno C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fenileno sustituido o sin sustituir o heteroarileno monocíclico sustituido o sin sustituir;

R⁴ es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, bencilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir;

R² es H, alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄;

X es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -OCH₂-, -CH₂O-, -SCH₂-, -CH₂S-, -C(=O)-, -C(=O)CH₂- o -CH₂C(=O)-;

L² está ausente, o es alquileno C₁-C₆ o cicloalquileno C₃-C₆;

R^A es -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -B(OH)₂, -C(=O)NHSO₂R⁹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₃, -C(=O)NH-OH, -C(=O)NH-CN, -NHSO₂C(=O)R⁹, -CN, tetrazolilo o bioisómero de ácido carboxílico;

R³ y R⁵ son cada uno independientemente H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ y heteroalquilo C₁-C₄;

R⁶ es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -C(=O)R⁹, -OC(=O)R⁹, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R⁹, -N(R¹⁰)₂, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NHC(=O)R⁹, -NHC(=O)OR⁹, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)₂-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir,

R⁹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, un fenilo sustituido o sin sustituir, o un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, un fenilo sustituido o sin sustituir, o un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir; o

dos grupos R¹⁰ unidos al mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo sustituido o sin sustituir;

Para cualquiera y todas las realizaciones, se seleccionan sustituyentes entre un subconjunto de las alternativas listadas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^A es -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -B(OH)₂, -C(=O)NHSO₂R⁹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₃, -C(=O)NH-OH, -C(=O)NH-CN, -NHSO₂C(=O)R⁹, -CN, tetrazolilo o bioisómero de ácido carboxílico. En algunas realizaciones, R^A es -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -B(OH)₂, -C(=O)NHSO₂R⁹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₃, -NHSO₂C(=O)R⁹, -CN, tetrazolilo o bioisómero de ácido carboxílico. En algunas realizaciones, R^A es -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆) o -B(OH)₂. En algunas realizaciones, R^A es -CO₂H o -CO₂(alquilo C₁-C₆). En algunas realizaciones, R^A es -CO₂H.

En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir, o -L¹-R⁴; L¹ es alquileno C₁-C₄, fenileno sustituido o sin sustituir o heteroarileno monocíclico sustituido o sin sustituir; R⁴ es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir; R² es alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄; R⁶ es halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ o heteroalquilo C₁-C₄; X es -O- o -S-.

En algunas realizaciones, X es -O- o -S-. En algunas realizaciones, X es -S-. En algunas realizaciones, X es -O-.

En algunas realizaciones, R¹ es un fenilo sustituido o sin sustituir, o un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R¹ es un fenilo sustituido o sin sustituir, o un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir con al menos 1 átomo de N en el anillo heteroarilo. En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir con al menos 1 átomo de N en el anillo heteroarilo.

En algunas realizaciones, R² es H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₃ o -CF₃. En algunas realizaciones, R² es H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -CF₃. En algunas realizaciones, R² es -CH₃ o -CF₃. En algunas realizaciones, R² es -CH₃.

En algunas realizaciones, L² está ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, C(CH₃)₂-, -C(CH₂CH₃)₂-, ciclopropil-1,1-diilo, ciclobutil-1,1-diilo o ciclopentil-1,1-diilo. En algunas realizaciones, L² está ausente, -CH₂- o -CH₂CH₂-. En algunas realizaciones, L² está ausente.

En algunas realizaciones, L² está ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, C(CH₃)₂-, -C(CH₂CH₃)₂-, ciclopropil-1,1-diilo, ciclobutil-1,1-diilo o ciclopentil-1,1-diilo; R⁶ es F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃, -S-CH₃ o -S(O)₂-CH₃.

En algunas realizaciones, R² es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₃ o -CF₃; L² está ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, C(CH₃)₂-, -C(CH₂CH₃)₂-, ciclopropil-1,1-diilo, ciclobutil-1,1-diilo o ciclopentil-1,1-diilo; R⁶ es F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃, -S-CH₃ o -S(O)₂-CH₃.

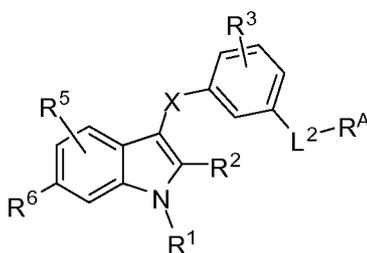
5 En algunas realizaciones, R³ y R⁵ son cada uno independientemente H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ y fluoroalcoxi C₁-C₄.

10 En algunas realizaciones, R³ es H, F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CF₃ u -OCF₃; R⁵ es H, F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CF₃ u -OCF₃.

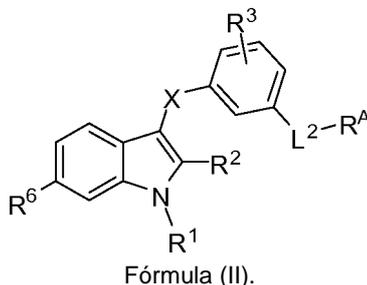
En algunas realizaciones, R⁶ no es H. En algunas realizaciones R⁵ no es H.

15 En algunas realizaciones, R⁵ es H.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



20 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (II):



25 En algunas realizaciones, R^A es -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -B(OH)₂ o tetrazolilo; X es -S-.

En algunas realizaciones, R² es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CF₃; L² está ausente, -CH₂- o -CH₂CH₂-; R^A es -CO₂H o -CO₂(alquilo C₁-C₆).

30 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir, o -L¹-R⁴; L¹ es -CH₂-, fenileno sustituido o sin sustituir o heteroarileno monocíclico sustituido o sin sustituir; R⁴ es cicloalquilo C₃-C₆, fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir.

35 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆ o -L¹-R⁴; L¹ es -CH₂-; R⁴ es fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir.

40 En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir, o -L¹-R⁴; L¹ es fenileno sustituido o sin sustituir, o heteroarileno monocíclico sustituido o sin sustituir; R⁴ es fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir.

45 En algunas realizaciones, R¹ es un fenilo sustituido o sin sustituir, furanilo sustituido o sin sustituir, pirrolilo sustituido o sin sustituir, oxazolilo sustituido o sin sustituir, tiazolilo sustituido o sin sustituir, imidazolilo sustituido o sin sustituir, pirazolilo sustituido o sin sustituir, triazolilo sustituido o sin sustituir, tetrazolilo sustituido o sin sustituir, isoxazolilo sustituido o sin sustituir, isotiazolilo sustituido o sin sustituir, oxadiazolilo sustituido o sin sustituir, tiadiazolilo sustituido o sin sustituir, piridinilo sustituido o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo sustituido o sin sustituir, piridazinilo sustituido o sin sustituir o triazinilo sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R¹ es un fenilo sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros sustituido o sin sustituir.

5 En algunas realizaciones, R¹ es un pirrolilo sustituido o sin sustituir, oxazolilo sustituido o sin sustituir, tiazolilo sustituido o sin sustituir, imidazolilo sustituido o sin sustituir, pirazolilo sustituido o sin sustituir, triazolilo sustituido o sin sustituir, isoxazolilo sustituido o sin sustituir, isotiazolilo sustituido o sin sustituir, oxadiazolilo sustituido o sin sustituir o tiadiazolilo sustituido o sin sustituir.

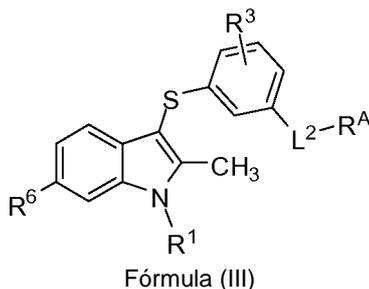
10 En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R¹ es un piridinilo sustituido o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo sustituido o sin sustituir o piridazinilo sustituido o sin sustituir.

15 En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir; R² es H o alquilo C₁-C₄; X es -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-; L² está ausente, o es alquileno C₁-C₆ o cicloalquileno C₃-C₆; R^A es -CO₂H; R³ y R⁵ son cada uno independientemente H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ y fluoroalcoxi C₁-C₄; R⁶ es halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ o heteroalquilo C₁-C₄.

20 En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir; R² es alquilo C₁-C₄; X es -S-; L² está ausente o es alquileno C₁-C₄; R^A es -CO₂H; R³ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄; R⁵ es H o halógeno; R⁶ es halógeno.

25 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (III):



30 en la que

R¹ es un fenilo sustituido o sin sustituir o un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir;

L² está ausente, o es -CH₂- o -CH₂CH₂-;

R^A es -CO₂H o -CO₂(alquilo C₁-C₆);

35 R³ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ y heteroalquilo C₁-C₄;

40 R⁶ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄; cada grupo sustituido está sustituido con 1 o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ y heteroalquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros sustituido o sin sustituir con al menos 1 átomo de N en el anillo heteroarilo.

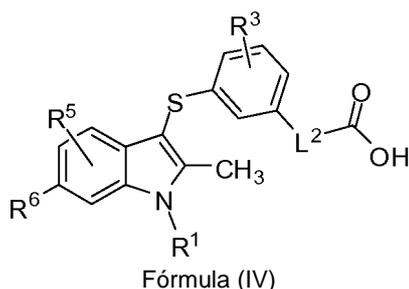
45 En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido o sin sustituir con al menos 1 átomo de N en el anillo heteroarilo.

50 En algunas realizaciones, L² está ausente o es -CH₂-; R^A es -CO₂H.

En algunas realizaciones, R⁶ es F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (IV):

55



en la que,

- 5 R^1 es un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir;
 L^2 está ausente, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;
 R^3 es H, halógeno, $-CN$, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 o fluoroalcoxi C_1-C_4 ;
 10 R^5 es H, halógeno, $-CN$, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 o fluoroalcoxi C_1-C_4 ;
 R^6 es H, halógeno, $-CN$, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 o fluoroalcoxi C_1-C_4 ;
 15 cada grupo sustituido está sustituido con 1 o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, $-CN$, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 y heteroalquilo C_1-C_4 .

En algunas realizaciones, R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros sustituido o sin sustituir; L^2 está ausente o es $-CH_2-$; R^3 es H, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ o $-S-CH_3$; R^5 es H, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ o $-S-CH_3$; R^6 es F, Cl, Br, I, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ o $-S-CH_3$.

En algunas realizaciones, R^1 es un pirrolilo sustituido o sin sustituir, oxazolilo sustituido o sin sustituir, tiazolilo sustituido o sin sustituir, imidazolilo sustituido o sin sustituir, pirazolilo sustituido o sin sustituir, triazolilo sustituido o sin sustituir, isoxazolilo sustituido o sin sustituir, isotiazolilo sustituido o sin sustituir, oxadiazolilo sustituido o sin sustituir o tiadiazolilo sustituido o sin sustituir; cada grupo sustituido está sustituido con 1 o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y fluoroalquilo C_1-C_4 ; L^2 está ausente o es $-CH_2-$; R^3 es H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ o $-S-CH_3$; R^5 es H, F o Cl; R^6 es Cl.

30 En algunas realizaciones, R^1 es un pirazolilo sustituido o sin sustituir; cada grupo sustituido está sustituido con alquilo C_1-C_4 ; R^3 es H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ o $-S-CH_3$; R^5 es H, F o Cl; R^6 es Cl. En algunas realizaciones, R^1 es un pirazolilo sustituido o sin sustituir; cada grupo sustituido está sustituido con alquilo C_1-C_4 ; R^3 es H, F o Cl; R^5 es H, F o Cl; R^6 es Cl.

35 En el presente documento se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos se seleccionan por un experto en el campo para proporcionar compuestos y restos estables.

40 En un aspecto, los compuestos de Fórmula (I) incluyen los compuestos descritos en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto, los compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son inhibidores de autotaxina.

45 En algunas realizaciones, en el presente documento se presentan compuestos seleccionados de entre tautómeros, solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un principio inactivo farmacéuticamente aceptable.
 50 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para inyecciones intravenosas, inyecciones subcutáneas, administración oral, inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es n comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalador, una solución para pulverización nasal, un supositorio, una suspensión, un gel, un coloide, una dispersión, una
 55 suspensión, una solución, una emulsión, una pomada, un parche transdérmico, una loción, un colirio o gotas óticas.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales seleccionados de entre: corticoesteroides, inmunosupresores, analgésicos, agentes anticancerosos, antiinflamatorios, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores dobles de las ciclooxigenasas 1 y 2, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, bloqueantes de TNF α , inhibidores de la quinasa, antagonistas de los receptores de quimiocinas, broncodilatadores, antagonistas de receptores de leucotrienos, inhibidores de formación de leucotrienos, antagonistas de receptores de prostaglandinas, inhibidores de formación de prostaglandinas, inhibidores de la monoacilglicerol cinasa, inhibidores de la fosfolipasa A₁, inhibidores de la fosfolipasa A₂, inhibidores de la lisofosfolipasa D (lisoPLD), inhibidores de autotaxina y antagonistas de los receptores de LPA.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar a un sujeto de diversas formas mediante múltiples vías de administración, incluyendo, pero sin limitaciones, las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea e intramuscular), intranasal, bucal, tópica o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir, pero sin limitaciones, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposómicas, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación extendida, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones de múltiples partículas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía tópica. En tales realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula en diversas composiciones que se pueden administrar por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, champús, exfoliantes, frotaciones, frotis, barritas medicadas, vendajes medicados, bálsamos, cremas o pomadas. Dichos compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes de ajuste de la tonicidad, tampones y conservantes. En un aspecto, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran por vía tópica en la piel.

En otro aspecto, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra mediante inhalación. En una realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra mediante inhalación dirigida directamente al sistema pulmonar.

En otro aspecto, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula para administración intranasal. Dichas formulaciones incluyen pulverizadores nasales, nieblas nasales u similares.

En otro aspecto, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula como colirios.

En otro aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, en el que la actividad de la autotaxina y/o al menos un receptor de LPA contribuye a la patología y/o los síntomas de la enfermedad o afección. En un aspecto, la enfermedad o afección es cualquiera de las enfermedades o afecciones especificadas en el presente documento.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente son realizaciones adicionales en las realizaciones en las que: (a) la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al mamífero por vía sistémica; y/o (b) la cantidad eficaz del compuesto se administra al mamífero por vía oral; y/o (c) la cantidad eficaz del compuesto se administra al mamífero por vía intravenosa; y/o (d) la cantidad eficaz del compuesto se administra al mamífero mediante inhalación; y/o (e) la cantidad eficaz del compuesto se administra al mamífero mediante administración nasal; y/o (f) la cantidad eficaz del compuesto se administra al mamífero mediante inyección; y/o (g) la cantidad eficaz del compuesto se administra al mamífero por vía tópica; y/o (h) la cantidad eficaz del compuesto se administra al mamífero mediante administración oftálmica; y/o (i) la cantidad eficaz del compuesto se administra al mamífero por vía rectal; y/o (j) la cantidad eficaz se administra al mamífero por vía no sistémica o local.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente hay otras realizaciones que comprenden administraciones individuales de la cantidad eficaz del compuesto, incluyendo realizaciones adicionales en las que (i) el compuesto se administra una vez; (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces durante el lapso de un día; (iii) continuamente; o (iv) de forma constante.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente hay otras realizaciones que comprenden administraciones múltiples de la cantidad eficaz del compuesto, incluyendo realizaciones adicionales en las que (i) el compuesto se administra de forma constante o intermitente: en una única dosis; (ii) el tiempo entre múltiples administraciones es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se

5 administra al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al mamífero cada 24 horas. En realizaciones adicionales o alternativas, el método comprende un descanso del fármaco, en el que la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se está administrando se reduce temporalmente; al final del descanso del fármaco, se reanuda la administración del compuesto. En una realización, la duración del descanso del fármaco varía de 2 días a 1 año.

10 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en la que la actividad de la autotaxina está implicada en la etiología de la enfermedad o afección, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al ser humano que lo necesite. En algunas realizaciones, ya se está administrando al ser humano uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el método comprende administrar uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seleccionan de entre corticoesteroides, inmunosupresores, analgésicos, agentes anticancerosos, antiinflamatorios, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores dobles de las ciclooxigenasas 1 y 2, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, bloqueantes del TNF- α , inhibidores de la quinasa, antagonistas de los receptores de quimiocinas, broncodilatadores, antagonistas de receptores de leucotrienos, inhibidores de formación de leucotrienos, antagonistas de receptores de prostaglandinas, inhibidores de formación de prostaglandinas, inhibidores de la monoacilglicerol cinasa, inhibidores de la fosfolipasa A₁, inhibidores de la fosfolipasa A₂, inhibidores de la lisofosfolipasa D (lisoPLD), inhibidores de autotaxina y antagonistas de los receptores de LPA.

20 También se proporciona un compuesto para su uso en un método de inhibición de la actividad fisiológica de la ATX en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al mamífero que lo necesite.

30 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se usan para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en un mamífero que está mediada por los niveles elevados de ácido lisofosfatídico o la activación de autotaxina o depende de ellos.

35 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se usan para inhibir la actividad fisiológica de la autotaxina en un mamífero.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se usan para controlar una producción anormal de ácido lisofosfatídico en un mamífero.

40 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se usan para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en un mamífero que se caracteriza por una producción anormal de ácido lisofosfatídico. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección implica fibrosis excesiva, angiogénesis, inflamación o proliferación celular.

45 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se usan para el tratamiento o prevención de fibrosis, inflamación, cáncer, angiogénesis o dolor en un mamífero.

50 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se usan para el tratamiento o prevención de la fibrosis pulmonar, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la fibrosis renal, la lesión renal aguda, la enfermedad renal crónica, la fibrosis hepática, la fibrosis de la piel, la fibrosis del intestino, el cáncer de mama, el cáncer de páncreas, el cáncer de ovarios, el cáncer de próstata, el glioblastoma, el cáncer óseo, el cáncer de colon, el cáncer de intestino, el cáncer de cabeza y cuello, el melanoma, el mieloma múltiple, la leucemia linfocítica crónica, el linfoma de células B, el linfoma de linfocitos T, el dolor del cáncer, la metástasis tumoral; el rechazo de trasplante de órganos, la esclerodermia, la fibrosis ocular, la degeneración macular asociada a la edad (DME), la retinopatía diabética, la enfermedad vascular cerebral la aterosclerosis, el fenómeno de Raynaud, la artritis reumatoide, la artrosis o el dolor neuropático en un mamífero.

60 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se usan para reducir o inhibir la angiogénesis en un mamífero. En algunas realizaciones, la reducción o la inhibición de la angiogénesis en el mamífero trata la aterosclerosis, la hipertensión, el crecimiento tumoral; la inflamación, la artritis reumatoide, la degeneración macular húmeda, neovascularización coroidal, la neovascularización retiniana o la retinopatía diabética.

65 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se usan para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección inflamatoria en un mamífero. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección inflamatoria es psoriasis, la artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis,

artrosis, asma, enfermedad inflamatoria del el músculo, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, eccema, lupus eritematoso, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, tiroiditis, miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, fibrosis quística, hepatitis recidivante crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica o dermatitis atópica.

5 En un aspecto, se proporciona un medicamento para tratar una enfermedad o afección dependiente de ATX o mediada por ATX que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento inhiben la producción de LPA mediada por ATX en un mamífero. En algunos casos, en el presente documento se divulga el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA. En algunas realizaciones, las enfermedades o afecciones dependiente de LPA o mediadas por LPA incluyen pero sin limitaciones, fibrosis de órganos o tejidos, formación de cicatrices, enfermedades hepáticas, afecciones dermatológicas, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedades o afecciones respiratorias, enfermedad inflamatoria, enfermedades autoinmunes, enfermedad gastrointestinal, enfermedad renal, enfermedad asociada al tracto urinario, enfermedad inflamatoria de las vías urinarias inferiores, disuria, micción frecuente, enfermedades de la reproducción, enfermedad pancreática, obstrucción arterial, infarto cerebral, hemorragia cerebral, dolor, neuropatía periférica, encefalitis miálgica y fibromialgia.

20 En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección respiratoria en un mamífero. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección respiratoria es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria aguda.

25 En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones autoinmunes en un mamífero. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide, artritis juvenil artrósica, espondiloartritis, espondilitis anquilosante polimialgia reumática, psoriasis, arteritis de células gigantes, síndrome de Sjögren o lupus eritematoso sistémico.

30 En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para el tratamiento o prevención de un dolor en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para el tratamiento o prevención de un dolor neuropático en un mamífero. En algunas realizaciones, la afección de dolor se asocia con artritis reumatoide, artritis juvenil artrósica, espondiloartritis, espondilitis anquilosante, dolor de espalda inferior, dolor de cuello, dolor neuropático, enfermedad de células falciformes, síndrome del túnel carpiano, encefalitis miálgica y fibromialgia.

40 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para el tratamiento o prevención de la fibrosis pulmonar idiopática; otras enfermedades pulmonares parenquimatosas de etiologías diferentes, incluyendo fibrosis yatrógena inducida por fármacos, fibrosis ocupacional y/o inducida por el ambiente, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad), enfermedad vascular por colágeno, proteinosis alveolar, granulomatosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades hereditarias (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos de almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar); fibrosis inducida por radiación; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); esclerodermia; fibrosis pulmonar inducida por bleomicina; asma crónica; silicosis; fibrosis pulmonar inducida por asbesto; síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); fibrosis renal; fibrosis tubulointersticial; nefritis glomerular; esclerosis glomerular segmentaria focal; nefropatía por IgA; hipertensión, Alport; fibrosis intestinal; fibrosis hepática; cirrosis; fibrosis hepática inducida por alcohol; fibrosis hepática inducida por tóxicos/fármacos; hemocromatosis; esteatohepatitis no alcohólica (NASH); lesión de las vías biliares; cirrosis biliar primaria; fibrosis hepática inducida por infecciones; fibrosis hepática inducida por virus; y hepatitis autoinmune; cicatrización de la córnea; cicatrización hipertrófica; enfermedad de Dupuytren, queloides, fibrosis cutánea; esclerodermia cutánea; esclerosis sistémica, lesión/fibrosis en la médula espinal; mielofibrosis, reestenosis vascular, aterosclerosis; arteriosclerosis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Peyronie, leucemia linfocítica crónica, metástasis tumoral; rechazo de trasplante de órganos, endometriosis, síndrome de dificultad respiratoria del neonato o dolor neuropático.

55 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de huesos (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), glioma del tronco encefálico, tumores cerebrales, tumores espinales y cerebrales, cáncer de mama, linfoma de Burkitt, cáncer de próstata, linfomas de células B, cánceres de ovario, cáncer pancreático y cáncer de colon. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer descrito en el presente documento.

60 En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección que se describe en el presente documento.

65 En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para el

tratamiento o prevención de fibrosis en un mamífero. En algunas realizaciones, la fibrosis comprende fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática o fibrosis cutánea.

5 En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para el tratamiento o prevención de fibrosis de órganos en un mamífero. En un aspecto, la fibrosis de órganos comprende fibrosis pulmonar, fibrosis renal o fibrosis hepática.

10 En un aspecto, se proporciona un método de mejora de la función pulmonar en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero que lo necesite. En un aspecto, se ha diagnosticado fibrosis pulmonar al mamífero.

15 En un aspecto, los compuestos divulgados el presente documento se usan para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial habitual) en un mamífero.

20 En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento se usan para tratar enfermedades pulmonares intersticiales del parénquima en un mamífero: yatrógenas inducidas por fármaco, ocupacionales/ambientales (pulmón del granjero), enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad), enfermedad vascular por colágeno (esclerodermia y otras), proteinosis alveolar, granulomatosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos de almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar.

25 En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento se usan para tratar la fibrosis postransplante asociada con rechazo crónico en un mamífero: bronquiolitis obliterante para transplante de pulmón.

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados el presente documento se usan para tratar la fibrosis cutánea en un mamífero: esclerodermia cutánea, enfermedad de Dupuytren, queloides.

30 En un aspecto, los compuestos divulgados el presente documento se usan para tratar la fibrosis hepática con o sin cirrosis en un mamífero: inducida por tóxicos/fármaco (hemocromatosis), hepatopatía alcohólica, hepatitis viral (virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, VHC), hepatopatía no alcohólica (NASH), metabólica y autoinmune.

35 En un aspecto, los compuestos divulgados el presente documento se usan para tratar la fibrosis renal en un mamífero: fibrosis tubulointersticial, esclerosis glomerular.

40 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican en tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de LPA hay realizaciones adicionales que comprenden la administración de al menos un agente adicional, además de la administración de un compuesto que tenga la estructura de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En diversas realizaciones, cada agente se administra en cualquier orden, incluyendo de forma simultánea.

En cualquiera de las realizaciones divulgadas en el presente documento, el mamífero es un ser humano.

45 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran a un ser humano.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran por vía oral.

50 Se proporcionan artículos de fabricación, que incluyen material de embalaje, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del material de embalaje y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tautómeros, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para inhibir la actividad de la autotaxina o para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o afección que se beneficiaría de la inhibición de la actividad de la autotaxina.

55 Otros objetivos, características y ventajas de los compuestos, métodos y composiciones descritos en el presente documento se pondrán de manifiesto a partir de la descripción detallada siguiente.

Descripción detallada de la invención

60 La autotaxina (ATX o NPP2) es una pirofosfatasa/fosfodiesterasa de nucleótidos (NPP) secretada aislada inicialmente de células de melanoma. La ATX, una glicoproteína de -120 kDa, es única entre las NPP porque funciona como una lisofosfolipasa D (lisoPLD) que convierte la lisofosfatidilcolina extracelular (LPC) en LPA. La ATX se expresa ampliamente, detectándose ARNm en muchos tejidos, tal como, cerebro, ovarios, pulmones, intestino y riñones. La expresión de ATX está controlada por factores de crecimiento que actúan a través de la activación de la transcripción del gen de la autotaxina.

Los lisofosfolípidos, tal como el ácido lisofosfatídico (LPA), la esfingosina 1-fosfato (S1P), la lisofosfatidilcolina (LPC) y la esfingosilfosforilcolina (SPC), son mediadores lipídicos bioactivos derivados de la membrana que afectan a las funciones celulares fundamentales que incluyen proliferación, diferenciación, supervivencia, migración adhesión, invasión y morfogénesis celular. Estas funciones influyen en muchos procesos biológicos que incluyen neurogénesis, angiogénesis, cicatrización de heridas, reproducción inflamación, inmunidad y carcinogénesis.

El LPA tiene un papel como molécula efectora biológica y tiene una amplia gama de acciones fisiológicas, tales como, pero sin limitaciones, efectos sobre la activación plaquetaria, la presión arterial y la contracción del músculo liso, y diversos efectos celulares, que incluyen crecimiento celular, redondeo celular, retracción de neuritas y formación de fibras de estrés por actina y migración celular. Los efectos del LPA están predominantemente mediados por receptores.

El LPA actúa a través de conjuntos de receptores acoplados a proteína G específicos (GPCR) de forma autocrina y paracrina. La unión de LPA a sus GPCR afines (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆, LPA₇, LPA₈) activa las vías de señalización intracelular para producir diversas respuestas biológicas.

La activación de los receptores de LPA (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆, LPA₇, LPA₈) por medio de LPA participa en múltiples vías de señalización aguas abajo. Estos incluyen, pero sin limitaciones, activación de proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), activación/inhibición de adenilil ciclasa (AC), activación de fosfolipasa C (PLC)/movilización de Ca²⁺, liberación de ácido araquidónico, activación de Akt/PKB y activación de pequeñas GTPasas, Rho, ROCK, Rac y Ras. Otras vías que se ven afectadas por la activación del receptor de LPA incluyen, pero sin limitaciones, el ciclo de división celular 42/proteína de unión a GTP (Cdc42), protooncogén de proteína serina/treonina cinasa Raf (c-RAF), protooncogén de proteína tirosina cinasa Src (c-src), cinasas reguladas por señal extracelular (ERK), cinasa de adhesión focal (FAK), factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF), glucógeno sintasa cinasa 3b (GSK3b), cinasa amino-terminal c-jun (JNK), MEK, cadena ligera de miosina II (MLC II), factor nuclear kB (NF-kB), activación del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), proteína cinasa A (PKA), proteína cinasa C (PKC), sustrato de toxina botulínica C3 relacionada con ras 1 (RAC1). La vía real y el punto final realizado dependen de una serie de variables que incluyen el uso del receptor, el tipo de célula, el nivel de expresión de un receptor o proteína de señalización y la concentración de LPA. Casi todas las células, tejidos y órganos de mamíferos coexpresan varios subtipos de receptores de LPA, lo que indica que los receptores de LPA señalan de manera cooperativa.

El LPA se produce tanto en células como en fluidos biológicos, donde se producen múltiples reacciones sintéticas. En el suero o plasma, el LPA se produce predominantemente mediante una enzima plasmática llamada autotaxina (ATX). La ATX es un ectoenzima multifuncional y está involucrado en muchas enfermedades patofisiológicas tales como, pero sin limitaciones, cáncer, dolor neuropático, inflamación, enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis), fibrosis, seguimiento de linfocitos en los ganglios linfáticos, obesidad, diabetes y formación de vasos sanguíneos en embriones.

La ATX es esencial para el desarrollo vascular y se encuentra sobreexpresada en varios tipos de cáncer humano. En determinados casos, la sobreexpresión forzada de ATX o receptores individuales de LPA estimula la progresión del tumor en modelos de ratones, mientras que ciertas deficiencias de receptores de LPA protegen contra el cáncer. Además de su función en el cáncer, la señalización de ATX-LPA está implicada en la localización de los linfocitos y la inflamación (crónica), las enfermedades fibróticas y la trombosis.

Dado que con frecuencia se observa una expresión aumentada de ATX en tejidos tumorales, Debido a que la expresión potenciada de ATX se observa con frecuencia en las células tumorales, En determinados casos, la ATX estimula la migración celular de los fibroblastos de ratón y varias células cancerosas de forma dependiente de LPA₁. La ATX está abundantemente presente en la sangre y produce LPA. En algunos casos, los niveles de ATX y LPA están fuertemente correlacionados. Además, en el suero y el plasma empobrecidos en ATX, la producción de LPA está completamente ausente. Por lo tanto, se considera que la ATX es responsable de la producción de LPA, al menos, en sangre,

Se han detectado ATX y LPA se han detectado en varios fluidos biológicos, a tal como suero, plasma, líquido cefalorraquídeo, fluido seminal, orina y saliva, tanto en animales como en seres humanos, lo que sugiere que son biomarcadores potenciales para predecir ciertas enfermedades. En algunos casos, la concentración y la actividad de la ATX en suero son elevadas en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas y mujeres embarazadas. En determinados casos, la concentración de ATX es menor en los pacientes con cáncer postoperatorio como resultado del daño postoperatorio o un estado nutricional deficiente. Además, la ATX está presente en la orina de pacientes con nefrosis. Además, se descubrió que la actividad de ATX aumenta en las mujeres embarazadas normales en el tercer trimestre del embarazo y que es aún mayor en las mujeres embarazadas en riesgo de parto prematuro. A. Tokumura, Biochim. Biophys. Acta (2002), 1582(1-3), 18-25. En algunos casos, la actividad de lisoPLD también está significativamente elevada en el líquido peritoneal humano de pacientes con cáncer de ovarios, quiste dermoide o cistadenoma mucinoso.

Angiogénesis

En determinados casos, los ratones deficientes en ATX mueren a los 9,5 días embrionarios con profundos defectos vasculares en el saco vitelino y el embrión. Además, en los embriones del día 8,5 con embriones deficientes ATX se mostraron malformaciones del alantoides, defectos del tubo neural y pliegues asimétricos. El inicio de estas anomalías coincidió con el aumento de la expresión de los receptores ATX y LPA en embriones normales. El LPA tiene múltiples efectos en las células endoteliales, incluida la estimulación de la migración y la invasión celular, que son eventos críticos durante la angiogénesis, y un aumento en la permeabilidad de la monocapa endotelial. El LPA también ejerce efectos migratorios y contráctiles en las células del músculo liso vascular. Por lo tanto, en algunos casos, la producción de LPA mediada por ATX y la posterior señalización de LPA contribuye al desarrollo vascular estimulando la migración y la invasión de las células endoteliales, así como regulando las interacciones adhesivas con la matriz extracelular y las células del músculo liso. Los defectos vasculares observados en ratones deficientes en ATX se asemejan a los de los ratones que carecen de genes implicados en la migración y la adhesión celular, tal como la fibronectina y la cinasa de adhesión focal. L.A. vanMeeteren et al., *Mol. Cell. Biol.* (2006) 26(13), 5015-5022. Por lo tanto, un inhibidor de ATX puede tener beneficios en algunas enfermedades que implican una alteración de la regulación de la angiogénesis.

En algunos casos, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) estimula la expresión de ATX y el receptor de LPA LPA₁ en las células endoteliales de la vena umbilical humana. La inactivación de la expresión de ATX disminuye significativamente los niveles de ARNm para los receptores LPA₁, LPA₂, S1P1, S1P2, S1P3 y VEGFR2 y elimina la migración celular a LPC, LPA, LATX recombinante y VEGF. La migración a esfingosilfosforilcolina y esfingosina-1-fosfato también se reduce en las células defectivas en TX, mientras que la migración al suero permanece inalterada. Además, la inactivación de ATX disminuyó los niveles de ARNm de Akt2, mientras que el tratamiento con LPA estimula fuertemente la expresión de Akt2. En determinados casos, el VEGF estimula la producción de LPA induciendo la expresión de ATX. El VEGF también aumenta la señalización de LPA₁, que a su vez aumenta la expresión de Akt2. Akt2 está fuertemente asociado con la progresión del cáncer, la migración celular y la promoción de la transición epitelial mesenquimatoso. En algunos casos, la ATX desempeña un papel en el mantenimiento de la expresión de los receptores necesarios para que el VEGF y los lisofosfolípidos aceleren la angiogénesis. M.M. Ptaszynska et al., *Mol. Cancer Res.* (2010) 8(3), 309-321.

En un aspecto, la alteración de la regulación de los procesos que median la angiogénesis conduce a aterosclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, inflamación, artritis reumatoide, degeneración macular húmeda, neovascularización coroidal, neovascularización retiniana y retinopatía diabética. En algunas realizaciones, los inhibidores de la autotaxina son útiles en el tratamiento o la prevención de las enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente.

En un aspecto, un inhibidor de autotaxina descrito en el presente documento se usa para tratar o prevenir enfermedades cardiovasculares en mamíferos. La expresión "enfermedad cardiovascular", tal como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades que afectan el corazón o a los vasos sanguíneos o a ambos, incluyendo, pero sin limitaciones: arritmia (auricular o ventricular o ambas); aterosclerosis y sus secuelas; angina; trastornos del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperusión después de isquemia del cerebro, el corazón, el riñón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, enfermedad coronaria valvular, insuficiencia cardíaca, presión arterial anormal; choque; vasoconstricción (incluida la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un único órgano o tejido.

Inflamación

Se han detectado cantidades significativas de LPA en diversos fluidos biológicos, incluido el suero, la saliva y el líquido de lavado broncoalveolar (BALF). Los efectos más significativos del LPA parecen ser a través de la activación de los receptores acoplados a proteína G LPA₁₋₈. El LPA regula la expresión génica a través de la activación de varios factores transcripcionales, tales como el factor nuclear κB (NF-κB), AP-1 y C/EBPβ. Además de los GPCR, comunicación cruzada entre los receptores de LPA y las tirosina cinasas receptoras (RTK) regula parcialmente la señalización intracelular inducida por LPA y las respuestas celulares. Las células epiteliales de las vías respiratorias participan en la inmunidad innata mediante la liberación de citocinas, quimiocinas, mediadores lipídicos, otros mediadores inflamatorios y un aumento de la función de barrera en respuesta a diversos estímulos inhalados. La expresión de los receptores de LPA se ha demostrado en las células epiteliales de las vías respiratorias. Y. Zhao, *Lysophosphatidic Acid Signaling in Airway Epithelium: Role in Airway Inflammation and Remodeling*, *Cell Signal.* (2009) 21(3), 367-377.

En algunos casos, el eje ATX-LPA está regulado por aumento en diversas afecciones inflamatorias. En la artritis reumatoide (AR) humana, el gen de la autotaxina está regulado por aumento en fibroblastos de pacientes con AR. Además, la proteína ATX está presente en el líquido sinovial de pacientes con AR y LPA₁ está regulado por aumento en fibroblastos sinoviales de pacientes con AR. Además, la autotaxina es una de las cuatro proteínas reguladas por aumento en pacientes con esclerosis múltiple. En algunos casos, tanto el LPA de la bolsa de plasma como el de aire

se redujeron en un modelo de bolsa de aire de rata mediante un inhibidor de ATX, lo que indica que la ATX es una fuente principal de LPA durante la inflamación. La inhibición de la actividad en plasma de ATX se correlacionó con la inhibición de ATX en el sitio de la inflamación y en sangre completa *ex vivo*. J. Gierse, A Novel Autotaxin Inhibitor Reduces Lysophosphatidic Acid Levels in Plasma and the Site of Inflammation, JPET (2010).

5 En determinados casos, la ATX se expresa altamente en venas endoteliales altas (VHE) de órganos linfoides y se secreta. Los linfocitos activados por quimiocinas expresan receptores mejorados para ATX, lo que proporciona un mecanismo para dirigir la ATX secretada hacia los linfocitos que van a ser reclutados. El LPA induce quimioquinesis en células T. En algunos casos, la inyección intravenosa de ATX enzimáticamente inactiva atenúa el origen de las
10 células T en los tejidos linfoides, probablemente compitiendo con la ATX endógena y ejerciendo un efecto dominante negativo. En determinados casos, la ectozima ATX facilita la entrada de linfocitos en los órganos linfoides. H. Kanda et al., Autotaxin, a lysophosphatidic acid-producing ectozyme, promotes lymphocyte entry into secondary lymphoid organs, Nat. Immunol. (2008) 9(4), 415-423. Por lo tanto, un inhibidor de ATX puede bloquear la migración de linfocitos a órganos linfoides secundarios y ser beneficioso en enfermedades autoinmunes.

15 En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para tratar o prevenir la inflamación en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para el tratamiento o prevención de trastornos inflamatorios/inmunitarios en un mamífero.

20 Ejemplos de trastornos inflamatorios/inmunes incluyen psoriasis, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis, artrosis, asma, enfermedad inflamatoria del el músculo, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, eccema, trasplante alogénico o xenogénico (órgano, médula ósea, células madre y otras células y tejidos) rechazo del injerto, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, enfermedad
25 inflamatoria, diabetes de tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, tiroiditis (por ejemplo, tiroiditis autoinmune y de Hashimoto), miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, fibrosis quística, hepatitis recidivante crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica o dermatitis atópica.

30 Enfermedades y afecciones fibróticas

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para tratar o prevenir la fibrosis en un mamífero. En un aspecto, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar o la fibrosis de un órgano o tejido en un mamífero. Es un aspecto un método para prevenir una afección de fibrosis en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero en riesgo
35 de desarrollar una o más afecciones de fibrosis una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el mamífero ha estado expuesto a una o más condiciones ambientales que se sabe que aumentan el riesgo de fibrosis de un órgano o tejido. En un aspecto, el mamífero ha estado expuesto a una o más condiciones ambientales que se sabe que aumentan el riesgo de fibrosis pulmonar, hepática o renal. En un aspecto, el mamífero tiene una predisposición genética de desarrollar fibrosis de un órgano o tejido. En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un mamífero para prevenir o minimizar las cicatrices después de una lesión. En un aspecto, lesión incluye cirugía.

45 Los términos "fibrosis" o "trastorno fibrosante", tal como se usa en el presente documento, se refieren a afecciones que están asociadas con la acumulación anormal de células y/o fibronectina y/o colágeno y/o aumento del reclutamiento de fibroblastos e incluyen, pero no se limitan a las mismas, fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como el corazón, riñón, hígado, articulaciones, pulmones, tejido pleural, tejido peritoneal, piel, córnea, retina aparato locomotor y digestivo.

50 Ejemplos de enfermedades, trastornos o afecciones que implican fibrosis incluyen, aunque sin limitación: enfermedades pulmonares asociadas con fibrosis, por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar secundaria enfermedad inflamatoria sistémica, tal como artritis reumatoide, esclerodermia, lupus, alveolitis fibrosante criptogénica, fibrosis inducida por radiación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esclerodermia, asma crónica, silicosis, fibrosis pulmonar inducida por asbesto o fibrosis pleural, lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (incluyendo, inducida por neumonía bacteriana, inducida por traumatismo, inducida por
55 neumonía viral, inducida por el respirador, inducida por sepsis no pulmonar e inducida por aspiración); nefropatías crónicas asociadas con lesión/fibrosis (fibrosis renal), por ejemplo, glomerulonefritis secundaria a enfermedades inflamatorias sistémicas, tales como lupus y esclerodermia, diabetes, nefritis glomerular, esclerosis glomerular segmentaria focal, nefropatía por IgA, hipertensión, aloinjerto y Alport; fibrosis intestinal, por ejemplo, esclerodermia y fibrosis intestinal inducida por radiación; fibrosis hepática, por ejemplo, cirrosis, fibrosis hepática inducida por alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), lesión de las vías biliares, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática inducida por infección o por virus (por ejemplo, infección por VHC crónica) y hepatitis autoinmune; fibrosis de cabeza y cuello, por ejemplo, inducida por radiación; cicatrización de la córnea, por ejemplo, LASIK (queratomileusis *in situ* asistida por láser), trasplante de córnea y trabeculectomía; cicatrización hipertrófica y queloides, por ejemplo,
60 inducida por quemaduras o quirúrgica; y otras enfermedades fibróticas, por ejemplo, sarcoidosis, esclerodermia, lesión/fibrosis en la médula espinal, mielofibrosis, restenosis vascular, aterosclerosis, arteriosclerosis,

granulomatosis de Wegener, enfermedad del tejido conjuntivo mixto y enfermedad de Peyronie.

En determinados casos, el LPA estimula la proliferación de células estrelladas hepáticas e inhibe la síntesis de ADN en los hepatocitos. El nivel de LPA y la actividad sérica ATX aumentan en pacientes con hepatitis C crónica. En la sangre de ratas con diversas lesiones hepáticas, las concentraciones plasmáticas de LPA y la actividad sérica ATX aumentan en la fibrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono correlativamente con grado de fibrosis, la lesión hepática aguda inducida por dimetilnitrosamina correlativamente con el nivel de alanina aminotransferasa en suero, o en el 70 % de hepatectomía tan pronto como 3 horas después de la operación. El nivel plasmático de LPA se correlaciona con la actividad sérica de ATX en ratas con daño hepático crónico y agudo. El ARNm de ATX en el hígado no se altera en la fibrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono. Las concentraciones plasmáticas de LPA y la actividad de ATX en suero aumentan en varias lesiones hepáticas en relación con su gravedad. N. Watanabe, Plasma lysophosphatidic acid level and serum autotaxin activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity, *Life Sci.* (2007) 81(12), 1009-1015.

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un mamífero con fibrosis de un órgano o tejido o con una predisposición a desarrollar fibrosis de un órgano o tejido con uno o más de otros agentes que se usan para tratar la fibrosis. En un aspecto, el uno o más agentes incluyen corticosteroides. En un aspecto, el uno o más agentes incluyen inmunosupresores. En un aspecto, el uno o más agentes incluyen antagonistas de células B. En un aspecto, el uno o más agentes incluyen uteroglobina.

En un aspecto, un mamífero que padece una de las siguientes enfermedades, trastornos o afecciones a modo de ejemplo no limitantes se beneficiará de la terapia con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo: aterosclerosis, trombosis, enfermedad cardíaca, vasculitis, formación de tejido cicatricial, reestenosis, flebitis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, esclerodermia, inflamación pulmonar, adherencias intestinales, fibrosis vesical y cistitis, fibrosis de las vías nasales, sinusitis, inflamación mediada por neutrófilos y fibrosis mediada por fibroblastos.

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para tratar trastornos dermatológicos en un mamífero. La expresión "trastorno dermatológico", tal como se usa en este documento, se refiere a un trastorno de la piel. Dichos trastornos dermatológicos incluyen, pero sin limitaciones, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel tales como, dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, urticaria, rosácea, esclerodermia, cicatrización de heridas, formación de cicatrices, cicatrización hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren, urticaria.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para reducir la lesión pulmonar, fuga vascular, inflamación y/o fibrosis en un mamífero que comprende administrar al mamífero un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona un método para reducir la lesión pulmonar, fuga vascular, inflamación y fibrosis en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona un método de atenuar la fibrosis en un mamífero, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona un método de atenuar la remodelación de tejido y la fibrosis en un mamífero, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de disminuir la producción de citocinas en un mamífero, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el método de disminuir la producción de citocinas en un mamífero, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado una reducción del daño tisular y la fibrosis en un mamífero.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratar la fibrosis en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 **Enfermedades y afecciones respiratorias y alérgicas**

La ATX genera LPA y, en algunas realizaciones, el LPA contribuye a la patogenia de enfermedades respiratorias. Los efectos proinflamatorios del LPA incluyen la desgranulación de los mastocitos, la contracción de las células del músculo liso y la liberación de citocinas de las células dendríticas. Las células del músculo liso de las vías respiratorias, las células epiteliales y los fibroblastos pulmonares muestran respuestas al LPA. El LPA induce la secreción de IL-8 a partir de células epiteliales bronquiales humanas. La IL-8 se encuentra en mayores concentraciones en los fluidos BAL de pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda, y se ha demostrado que la IL-8 exacerba la inflamación de las vías respiratorias y la remodelación de las vías respiratorias de los asmáticos.

La liberación de LPA desde las plaquetas activadas en un sitio de lesión y su capacidad para promover la

proliferación y contracción de los fibroblastos son características del LPA como mediador de la reparación de heridas. En el contexto de la enfermedad de las vías respiratorias, el asma es una enfermedad inflamatoria donde los procesos inadecuados de "reparación" de las vías respiratorias conducen a una "remodelación" estructural de las vías respiratorias. En el asma, las células de las vías respiratorias están sujetas a lesiones continuas debido a

5 diversas agresiones, que incluyen alérgenos, contaminantes, otros agentes ambientales inhalados, bacterias y virus, que conducen a la inflamación crónica que caracteriza al asma.

En un aspecto, en el individuo asmático, la liberación de mediadores de reparación normales, incluyendo LPA, se exagera o las acciones de los mediadores de reparación se prolongan de forma inapropiada, lo que conduce a una remodelación inapropiada de las vías respiratorias. Las principales características estructurales de las vías respiratorias remodeladas observadas en el asma incluyen una lámina reticular engrosada (estructura similar a la membrana basal justo debajo de las células epiteliales de las vías respiratorias), aumento del número y activación de miofibroblastos, engrosamiento de la capa de músculo liso, aumento del número de glándulas mucosas y secreciones mucosas y alteraciones en el tejido conectivo y el lecho capilar a lo largo de la pared de la vía respiratoria. En un aspecto, la ATX y/o el LPA contribuyen a estos cambios estructurales en las vías respiratorias. En un aspecto, la ATX y/o el LPA están implicados en la hiperreactividad aguda de las vías respiratorias en el asma. La luz de las vías respiratorias asmáticas remodeladas es más estrecha debido al engrosamiento de la pared de la vía respiratoria, lo que disminuye el flujo de aire. En un aspecto, el LPA contribuye a la remodelación estructural a largo plazo y la hiperreactividad aguda de las vías respiratorias asmáticas. En un aspecto, el LPA contribuye a la hiperreactividad que es una característica principal de las exacerbaciones agudas del asma.

10
15
20

En un aspecto, la proliferación y contracción de los fibroblastos y la secreción de matriz extracelular estimulada por LPA contribuyen a las características fibroproliferativas de otras enfermedades de las vías respiratorias, tal como la fibrosis peribronquiolar presente en la bronquitis crónica, el enfisema y la enfermedad pulmonar intersticial. El enfisema también se asocia con una fibrosis leve de la pared alveolar, una característica que se cree que representa un intento de reparar el daño alveolar. En otro aspecto, el LPA desempeña un papel en las enfermedades pulmonares intersticiales fibróticas y la bronquiolitis obliterante, donde aumentan tanto el colágeno como los miofibroblastos. En otro aspecto, el LPA está involucrado en varios de los diversos síndromes que constituyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

25
30

La administración de LPA *in vivo* induce hiperreactividad de las vías respiratorias, respuestas de rascado-picazón, infiltración y activación de eosinófilos y neutrófilos, remodelación vascular y respuestas flexoras nociceptivas. El LPA también induce la liberación de histamina de los mastocitos de ratón y rata. En una reacción alérgica aguda, la histamina induce diversas respuestas, tal como la contracción del músculo liso, la exudación del plasma y la producción de moco. La exudación plasmática es importante en las vías respiratorias, ya que la filtración y el posterior edema de la pared de las vías respiratorias contribuyen al desarrollo de la hiperreactividad de las vías respiratorias. La exudación del plasma progresa hacia la inflamación conjuntival en el trastorno alérgico ocular y el bloqueo nasal en la rinitis alérgica (Hashimoto et al., J Pharmacol Sci 100, 82 - 87, 2006).

35
40

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para el tratamiento de varios trastornos alérgicos en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones respiratorias en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para el tratamiento del asma en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para el tratamiento del asma crónica en un mamífero.

45

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratar enfermedades respiratorias en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La expresión "enfermedad respiratoria", como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades que afectan los órganos que intervienen en la respiración, tal como la nariz, la garganta, la laringe, las trompas de Eustaquio, la tráquea, los bronquios, los pulmones, los músculos relacionados (por ejemplo, el diafragma y los intercostales) y los nervios. Las enfermedades respiratorias incluyen, pero sin limitaciones, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible a la aspirina, asma inducida por ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de inicio en la infancia, asma de inicio en la edad adulta, asma con variante de tos, asma ocupacional, asma ocupacional, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística e hipoxia.

50
55
60

El término "asma" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier trastorno de los pulmones caracterizado por variaciones en el flujo de gas pulmonar asociado con la constricción de las vías respiratorias por cualquier causa (intrínseca, extrínseca o ambas, alérgica o no alérgica). El término asma se puede usar con uno o más adjetivos para indicar la causa.

65

En un aspecto, en el presente documento se presenta el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento o prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero, que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye, pero sin limitaciones, bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística.

Cáncer

La señalización del receptor de lisofosfolípidos desempeña un papel en la etiología del cáncer. El ácido lisofosfatídico (LPA) y sus receptores acoplados a proteína G (GPCR) LPA₁, LPA₂, y/o LPA₃ desempeñan un papel en el desarrollo de varios tipos de cáncer. El inicio, la progresión y la metástasis del cáncer implican varios procesos concurrentes y secuenciales que incluyen la proliferación y crecimiento celular, supervivencia y antiapoptosis, la migración de células, la penetración de células extrañas en tejidos y/u órganos definidos y la promoción de la angiogénesis. El control de cada uno de estos procesos por señalización de LPA en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas subraya la utilidad terapéutica potencial de la modulación de las vías de señalización de LPA para el tratamiento del cáncer, especialmente por el antagonismo del receptor de LPA o la inhibición de la enzima ATX/lisoPLD. La autotaxina es una enzima prometastásica aislada inicialmente del medio acondicionado de células de melanoma humano que estimula una miríada de actividades biológicas, incluida la angiogénesis y la estimulación del crecimiento, migración supervivencia y diferenciación celular mediante la producción de LPA (Mol Cancer Ther 2008;7(10):3352-62).

El LPA señala a través de sus propios GPCR que conducen a la activación de múltiples vías efectoras aguas abajo. Dichas vías efectoras aguas abajo desempeñan un papel en el cáncer. El LPA y sus GPCR están relacionados con el cáncer a través de las principales vías de señalización oncogénica.

El LPA contribuye a la tumorigénesis al aumentar la movilidad y la invasividad de las células. El LPA se ha implicado en la iniciación o progresión del cáncer de ovarios. El LPA está presente en concentraciones significativas (2-80 µM) en el líquido ascítico de pacientes con cáncer de ovarios. Las células de cáncer de ovarios producen de forma constitutiva mayores cantidades de LPA en comparación con las células epiteliales normales de la superficie ovárica, el precursor del cáncer epitelial ovárico. Los niveles elevados de LPA también se detectan en el plasma de pacientes con cánceres de ovarios en etapa temprana en comparación con los controles. El LPA también se ha implicado en la iniciación o progresión del cáncer de próstata, cáncer de mama, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de intestino (cáncer colorrectal), cáncer de tiroides, el glioblastoma, linfoma folicular y otros cánceres (Gardell et al, Trends in Molecular Medicine, vol. 12, no. 2, p 65-75, 2006; Ishii et al, Annu. Rev. Biochem, 73, 321-354, 2004; Mills et al., Nat. Rev. Cancer, 3, 582-591, 2003; Murph et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1781,547-557, 2008; Kishi et al., J. Biol. Chem., 281, 17492-17500, 2006).

En determinados casos, la ATX está implicada en el proceso invasivo y metastásico de las células tumorales, porque la sobreexpresión ectópica de ATX se observa con frecuencia en tejidos tumorales malignos, tal como cáncer de mama, cáncer renal, linfoma de Hodgkin, carcinoma hepatocelular y glioblastoma.

Se descubrió que la ATX se sobreexpresaba en diversos tumores, tales como melanoma maligno, teratocarcinoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células renales, MJJG Stassar et al., Br. J. Cancer (2001) 85(9), 1371-1382.

Además, la expresión de ATX por las células cancerosas controla la formación de metástasis ósea osteolítica. En determinados casos, el LPA estimula directamente el crecimiento del cáncer y la metástasis, y la diferenciación de los osteoclastos. En algunos casos, la orientación hacia el recorrido TX/LPA mejora el resultado de los pacientes con metástasis óseas. M. David et al. (2010), PLoS One, 5(3), e9741.

En algunos casos, la inhibición de la producción o actividad de la ATX bloquea la migración inducida por LPC de cáncer de mama humano y de las células de melanoma. La LPC solo no puede estimular la migración de las células de cáncer de mama MDA-MB-231, que producen poca ATX, y de las células de melanoma MDA-MB-435, que secretan niveles significativos de ATX, a menos que haya presente ATX. La inactivación de la secreción de ATX o la inhibición de su actividad catalítica bloquea la migración celular al evitar la producción de LPA y la posterior activación de los receptores de LPA. En determinados casos, la inhibición de la producción o la actividad de ATX proporciona un adyuvante beneficioso para la quimioterapia para prevenir el crecimiento tumoral y la metástasis en pacientes con una expresión alta de ATX en sus tumores. C.B. Gaetano et al., Inhibition of autotaxin production or activity blocks lysophosphatidylcholine-induced migration of human breast cancer and melanoma cells, Mol. Carcinog. (2009) 48(9) 801-809.

La expresión de los receptores de ATX o LPA se produce durante el desarrollo y la progresión del cáncer de mama. Además, la expresión de ATX o LPA en las glándulas mamarias de ratones transgénicos es suficiente para inducir el desarrollo de una alta frecuencia de cánceres de mama metastásicos invasivos. N. Panupinthu et al., Lysophosphatidic acid production and action: critical new players in breast cancer initiation and progression, Br. J. Cancer (2010) 102(6), 941-946.

- En algunos casos, los análogos de LPA estabilizados metabólicamente reducen la migración e invasión celular y producen regresión de los tumores de mama ortópicos in vivo. En determinados casos, actuando como antagonistas de GPCR pan-LPA y también inhibidores nanomolares de ATX, los análogos reducen la carga tumoral en xenoinjertos de cáncer de mama ortotópico establecidos en ratones atímicos y son superiores al paclitaxel en la reducción de la densidad de los vasos sanguíneos en tumores. H. Zhang et al, Dual activity lysophosphatidic acid receptor pan-antagonist/autotaxin inhibitor reduces breast cancer cell migration in vitro and causes tumor regression in vivo, *Cancer Res.* (2009) 69(13) 5441-5449.
- En determinados casos, la LPC no tiene un efecto significativo sobre la apoptosis inducida por paclitaxel en células de cáncer de mama MCF-7, que no secretan cantidades significativas de ATX. La adición de medio de incubación a partir de células de melanoma MDA-MB-435, que secretan ATX, o ATX recombinante, permite que la LPC inhiba la apoptosis inducida por paclitaxel de las células MCF-7. La inhibición de la actividad de ATX bloquea esta protección contra la apoptosis. En algunos casos, la LPC no tiene un efecto significativo en la protección de las células MCF-7 frente al tratamiento con paclitaxel a menos que la ATX la convierta en LPA. El LPA antagoniza fuertemente la apoptosis inducida por paclitaxel estimulando la fosfatidilinositol 3-cinasa e inhibiendo la formación de ceramida. El LPA también invierte parcialmente la detención inducida por paclitaxel en la fase G2/M del ciclo celular. N. Samadi et al., Autotaxin protects MCF-7 breast cancer and MDA-MB-435 melanoma cells against Taxol-induced apoptosis, *Oncogene* (2009) 28(7), 1028-1039.
- En algunos casos, la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV) de las células del linfoma de Hodgkin da como resultado la inducción de ATX. La regulación por aumento de la ATX aumenta la generación de LPA y conduce a un crecimiento y supervivencia mejorados de las células del linfoma de Hodgkin, mientras que la regulación por disminución específica de la ATX disminuye los niveles de LPA y reduce el crecimiento y viabilidad celulares. En los tejidos de linfoma, la expresión de ATX se restringe principalmente a los linfomas anaplásicos de células grandes CD30+ y al linfoma de Hodgkin; en este último, los altos niveles de ATX están fuertemente asociados con la positividad al EBV. En determinados casos, la inducción de ATX y la posterior generación de LPA son eventos moleculares clave que median en el crecimiento y la supervivencia inducidos por EBV de las células del linfoma de Hodgkin. K.R.N. Baumforth et al., Induction of autotaxin by the Epstein-Barr virus promotes the growth and survival of Hodgkin lymphoma cells, *Blood* (2005) 106,2138-2146.
- En algunos casos, cuando se evalúa la expresión de ATX en tejidos de carcinoma hepatocelular humano (HCC) y sujetos de control normales, la ATX se detecta principalmente en células tumorales dentro de secciones de tejido y su sobreexpresión en el HCC se correlaciona específicamente con inflamación y cirrosis hepática. Además, cuando se examina la expresión de ATX en hepatocitos humanos normales y líneas celulares de cáncer de hígado, las células de hepatoma Hep3B y Huh7 muestran una expresión de ATX más fuerte que las células HepG2 de hepatoblastoma y los hepatocitos normales. El factor alfa de necrosis tumoral proinflamatorio de citocinas (TNF- α) estimuló la expresión y la secreción de ATX selectiva en células Hep3B y Huh7, lo que conduce a un aumento correspondiente en la actividad de lisoPLD. Además, en células de hepatoma se establece un papel crucial del factor nuclear kappa (NF- κ B) en la expresión de la ATX basal e inducida por TNF- α . En determinados casos, la ATX desempeña un papel importante en la tumorigénesis hepática relacionada con la inflamación, debido al vínculo entre el eje TNF- α /NF- κ B y la vía de señalización de ATX-LPA. J.-M. Wu et al., Autotaxin expression and its connection with the TNF-alpha-NF-kB axis in human hepatocellular carcinoma, *Mol. Cancer* 2010), 9, 71.
- En determinados casos, la ATX está altamente expresada en el glioblastoma multiforme (GBM). Además, el LPA₁, un receptor de LPA responsable de la motilidad celular impulsada por LPA, se expresa predominantemente en el GBM. Uno de los glioblastomas que muestra la expresión más alta de ATX (SNB-78), así como los transfectantes estables a ATX, mostró migración celular dependiente de LPA₁ en respuesta a LPA tanto en la cámara de Boyden como en los ensayos de cicatrización de heridas. Estas células que expresan ATX también muestran una respuesta quimiotáctica a LPC. Además, la inactivación del nivel de ATX usando una técnica de ARN interferente pequeño en células SNB-78 suprime su respuesta migratoria a LPC. En algunos casos, la producción autocrina de LPA por ATX derivada de células cancerosas y LPC suministrado exógenamente contribuye a la invasividad de las células cancerosas. Y. Kishi, Autotaxin is Overexpressed in Glioblastoma Multiforme and Contributes to Cell Motility of Glioblastoma by Converting Lysophosphatidyl-choline to Lysophosphatidic Acid, *J. Biol. Chem.* (2006), 281(25), 17492-17500.
- En determinados casos, la ATX retrasa la apoptosis inducida por carboplatino en células de cáncer de ovarios. La expresión ectópica estable de ATX en células OVCAR-3 conduce a un retraso en la apoptosis. Cuando se retira el suero para eliminar el LPA exógeno, el inhibidor de molécula pequeña de ATX, ácido fosfatídico 2-carbaccílico, provoca una potenciación pronunciada de la apoptosis inducida por carboplatino en células que expresan ATX. S. Vidot et al., Autotaxin delays apoptosis induced by carboplatin in ovarian cancer cells, *Cell Signal.* (2010) 22(6), 926-935.
- En algunos casos, la ATX se expresa frecuentemente en células de cáncer de próstata y neoplasia intraepitelial precancerosa de alto grado. Los altos niveles de expresión de ATX se asocian con el potencial maligno y los malos resultados. M.A. Nough, Expression of autotaxin and acylglycerol kinase in prostate cancer: association with cancer development and progression, *Cancer Sci.* (2009) 100(9), 1631-1638.

En determinados casos, los tumores de pulmón A549 modificados regresan y pierden vascularidad en respuesta al antagonismo del receptor de LPA y la inhibición de ATX. X. Xu et al., Inhibition of Tumor Growth and Angiogenesis by a Lysophosphatidic Acid Antagonist in a Engineered Three-dimensional Lung Cancer Xenograft Model, *Cancer* (2010) 116(7), 1739-1750.

5 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para el tratamiento del cáncer en un mamífero. El término "cáncer", como se usa en el presente documento, se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de un modo incontrolado y, en algunos casos, a metastatizar (diseminarse). Los tipos de cáncer incluyen, pero sin limitaciones, tumores sólidos (como los de vejiga, intestino, cerebro, de mama, endometrio, corazón, riñón, pulmones, útero, tejido linfático (linfoma), ovarios, páncreas u otros órganos endocrinos (tiroides), próstata, piel (melanoma o cáncer de células basales) o tumores hematológicos (como leucemias y linfomas) en cualquier etapa de la enfermedad con o sin metástasis.

15 Los ejemplos no limitantes de cánceres incluyen, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, tumor rabdoide/teratoide atípico, carcinoma de células basales; cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), glioma del tronco encefálico, tumores cerebrales, tumores espinales y cerebrales, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer esofágico, familia de tumores del sarcoma de Ewing, cáncer ocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (de estómago), tumores carcinoides gastrointestinales, tumores estromales gastrointestinales (GIST), tumor de las células estromales gastrointestinales, tumor de células germinales, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de las células del islote (de páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células pilosas, cáncer de hígado, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, linfoma de Burkitt, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma, macroglobulinemia de Waldenstrom, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, mesotelioma, cáncer de boca, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón microcítico, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovarios, cáncer epitelial ovárico, tumor de células germinales ováricas, tumor ovárico de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer de faringe, tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor pituitario, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmona, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células renales (renal), retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, sarcoma, familia de tumores del sarcoma de Ewing, sarcoma, kaposi, síndrome de Sezary, cáncer de piel, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, linfoma de linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumor de Wilms.

45 **Otras enfermedades, trastornos o afecciones**

El LPA induce dolor neuropático así como desmielinización y cambios en la expresión proteica relacionados con el dolor a través de LPA1. En algunos casos, los ratones defectivos heterocigotos de ATX muestran aproximadamente un 50 % de recuperación del dolor neuropático inducido por lesión nerviosa en comparación con los ratones de tipo salvaje. Se sabe que la lisofosfatidilcolina (LPC), también conocida como lisolecitina, induce dolor neuropático. En determinados casos, el dolor neuropático inducido por LPC se reduce parcialmente en los ratones defectivos heterocigotos para ATX. Estos resultados respaldan la idea de que el LPA es producido por la ATX y da lugar a dolor neuropático.

55 La actividad de LPA y ATX se induce mediante inyección de carragenina en la bolsa de aire del ratón. Este modelo se usa para desarrollar medicamentos antiinflamatorios, incluidos inhibidores de la ciclooxigenasa para la artritis. Los inhibidores de ATX reducen el LPA y la PGE₂ en la bolsa de aire de ratón al que se ha inyectado carragenina y también reducen el dolor inflamatorio. Estos resultados respaldan la idea de que los inhibidores de ATX serían beneficiosos en el tratamiento de la artritis.

60 La ATX también está implicada en la obesidad y la diabetes. En algunos casos, la ATX es responsable de la actividad de lisoPLD liberada por los adipocitos y ejerce un control paracrino sobre el crecimiento de los preadipocitos a través de un mecanismo dependiente de LPA. Además, la ATX está regulada por aumento durante la diferenciación de los adipocitos y en la obesidad genética. En determinados casos, el ARNm de la ATX está regulado por aumento en los adipocitos de ratones db/db, lo que sugiere que la regulación por aumento de ATX está relacionada con el fenotipo de diabetes tipo 2 grave y la resistencia a la insulina adipocítica. En algunos casos, la

regulación por aumento de la ATX en los adipocitos está asociada con la diabetes tipo 2 en humanos. J. Boucher et al., J. Biol. Chem. (2003) 278(20), 18162-18169.

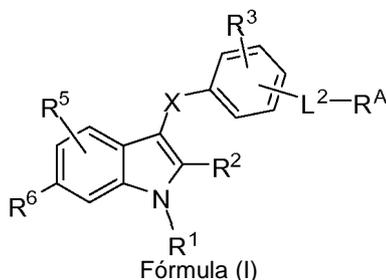
5 En algunos casos, la sobreexpresión transgénica de ATX eleva los niveles circulantes de LPA e induce una diátesis hemorrágica y atenuación de la trombosis en ratones. La administración intravascular de LPA exógeno recapitula el tiempo de hemorragia prolongado observado en ratones ATX-Tg. Los ratones ATX +/-, que tienen niveles de LPA en plasma normales del -50 %, son más propensos a la trombosis. La ATX en plasma se asocia con las plaquetas durante la agregación y se concentra en el trombo arterial, y las plaquetas activadas pero no en reposo se unen a la ATX recombinante de una manera dependiente de integrina. En determinados casos, la producción de LPA por ATX regula la hemostasia y la trombosis murinas y la unión de ATX a las plaquetas activadas proporciona un mecanismo para localizar la producción de LPA. Z. Pamuklar et al., Autotaxin/lysophospholipase D and lysophosphatidic acid regulate murine hemostasis and thrombosis, J. Biol. Chem. (2009) 284, 7385-7394.

Compuestos

15 (Únicamente los compuestos cubiertos por el ámbito de las reivindicaciones forman parte de la invención).

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable.

20



en la que,

25

R¹ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir, o -L¹-R⁴;

30

L¹ es alquileno C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, fenileno sustituido o sin sustituir o heteroarileno monocíclico sustituido o sin sustituir;

R⁴ es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, bencilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir;

35

R² es H, alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄;

X es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -OCH₂-, -CH₂O-, -SCH₂-, -CH₂S-, -C(=O)-, -C(=O)CH₂- o -CH₂C(=O)-;

L² está ausente, o es alquileno C₁-C₆ o cicloalquileno C₃-C₆;

40

R^A es -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -B(OH)₂, -C(=O)NHSO₂R⁹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₃, -C(=O)NH-OH, -C(=O)NH-CN, -NHSO₂C(=O)R⁹, -CN, tetrazolilo o bioisómero de ácido carboxílico;

45

R³ y R⁵ son cada uno independientemente H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ y heteroalquilo C₁-C₄;

R⁶ es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -C(=O)R⁹, -OC(=O)R⁹, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R⁹, -N(R¹⁰)₂, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NHC(=O)R⁹, -NHC(=O)OR⁹, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)₂-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir,

50

R⁹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, un fenilo sustituido o sin sustituir, o un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, un fenilo sustituido o sin sustituir, o un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir; o

dos grupos R¹⁰ unidos al mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo sustituido o sin sustituir;

55

Para cualquiera y todas las realizaciones, se seleccionan sustituyentes entre un subconjunto de las alternativas listadas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^A es -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -B(OH)₂, -C(=O)NHSO₂R⁹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₃, -C(=O)NH-OH, -C(=O)NH-CN, -NHSO₂C(=O)R⁹-CN, tetrazolilo o bioisómero de ácido carboxílico. En algunas realizaciones, R^A es -CO₂H, -

- CO₂(alquilo C₁-C₆), -B(OH)₂, -C(=O)NHSO₂R⁹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃N(CH₃)₃, -NHSO₂C(=O)R⁹, -CN, tetrazolilo o bioisómero de ácido carboxílico. En algunas realizaciones, R^A es -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆) o -B(OH)₂. En algunas realizaciones, R^A es -CO₂H o -CO₂(alquilo C₁-C₆). En algunas realizaciones, R^A es -CO₂H.
- 5 En algunas realizaciones, R² es H, alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₄.
- 10 En algunas realizaciones, R³ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ o heteroalquilo C₁-C₄. En algunas realizaciones, R³ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄. En algunas realizaciones, R³ es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃. En algunas realizaciones, R³ es H, F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃. En algunas realizaciones, R³ es H, F o Cl.
- 15 En algunas realizaciones, R⁵ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ o heteroalquilo C₁-C₄. En algunas realizaciones, R⁵ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄. En algunas realizaciones, R⁵ es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃. En algunas realizaciones, R⁵ es H, F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃. En algunas realizaciones, R⁵ es H, F o Cl.
- 20 En algunas realizaciones, R⁴ es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir;
- 25 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir, o -L¹-R⁴; L¹ es alquileo C₁-C₄, fenileno sustituido o sin sustituir o heteroarileno monocíclico sustituido o sin sustituir; R⁴ es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir; R² es alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄; R⁶ es halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ o heteroalquilo C₁-C₄; X es -O- o -S-.
- 30 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir, o -L¹-R⁴; L¹ es alquileo C₁-C₄, fenileno o heteroarileno monocíclico; R⁴ es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, bencilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir.
- 35 En algunas realizaciones, R¹ es -L¹-R⁴; L¹ es alquileo C₁-C₄, fenileno o heteroarileno monocíclico; R⁴ es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, bencilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir.
- 40 En algunas realizaciones, R¹ es -L¹-R⁴; L¹ es heteroarileno monocíclico; R⁴ es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, bencilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir.
- 45 En algunas realizaciones, R⁶ es H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)₂-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir.
- 50 En algunas realizaciones, R⁶ es halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)₂-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R⁶ es halógeno. En algunas realizaciones, R⁶ es Cl.
- En algunas realizaciones, X es -O- o -S-. En algunas realizaciones, X es -S-. En algunas realizaciones, X es -O-.
- 55 En algunas realizaciones, R¹ es un fenilo sustituido o sin sustituir, o un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R¹ es un fenilo sustituido o sin sustituir, o un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir con al menos 1 átomo de N en el anillo heteroarilo. En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir con al menos 1 átomo de N en el anillo heteroarilo.
- 60 En algunas realizaciones, R² es H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₃ o -CF₃. En algunas realizaciones, R² es H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -CF₃. En algunas realizaciones, R² es -CH₃ o -CF₃. En algunas realizaciones, R² es -CH₃.
- 65 En algunas realizaciones, L² está ausente o es alquileo C₁-C₆. En algunas realizaciones, L² está ausente. En algunas realizaciones, L² es alquileo C₁-C₆. En algunas realizaciones, L² es cicloalquileo C₃-C₆. En algunas realizaciones, L² está ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, C(CH₃)₂-, -C(CH₂CH₃)₂-,

ciclopropil-1,1-diilo, ciclobutil-1,1-diilo o ciclopentil-1,1-diilo. En algunas realizaciones, L^2 está ausente, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$. En algunas realizaciones, L^2 está ausente o es $-CH_2-$. En algunas realizaciones, L^2 es $-CH_2-$. En algunas realizaciones, L^2 está ausente.

5 En algunas realizaciones, L^2 está ausente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $C(CH_3)_2-$, $-C(CH_2CH_3)_2-$, ciclopropil-1,1-diilo, ciclobutil-1,1-diilo o ciclopentil-1,1-diilo; R^6 es F, Cl, Br, I, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCH_3$ o $-S(O)_2-CH_3$.

10 En algunas realizaciones, R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$ o $-CF_3$; L^2 está ausente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $C(CH_3)_2-$, $-C(CH_2CH_3)_2-$, ciclopropil-1,1-diilo, ciclobutil-1,1-diilo o ciclopentil-1,1-diilo; R^6 es F, Cl, Br, I, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-S-CH_3$ o $-S(O)_2-CH_3$.

15 En algunas realizaciones, R^3 y R^5 son cada uno independientemente H, halógeno, $-CN$, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 y fluoroalcoxi C_1-C_4 .

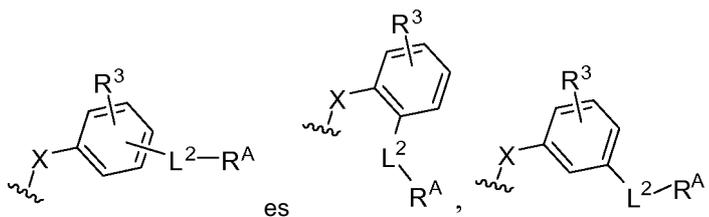
En algunas realizaciones, R^3 es H, F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$; R^5 es H, F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$.

20 En algunas realizaciones, R^6 no es H. En algunas realizaciones R^5 no es H.

En algunas realizaciones, R^5 es H.

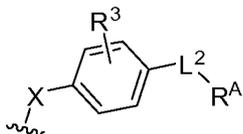
En algunas realizaciones,

25

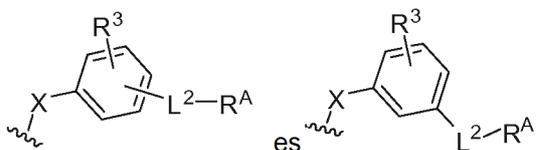


o

30

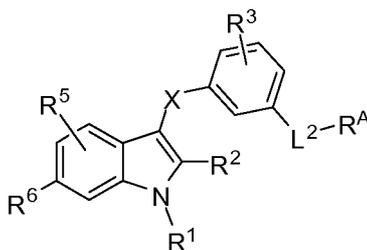


En algunas realizaciones,

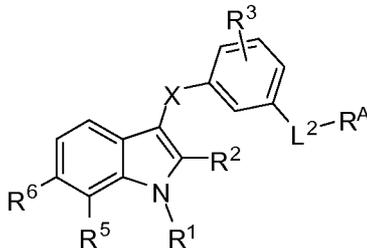


35

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



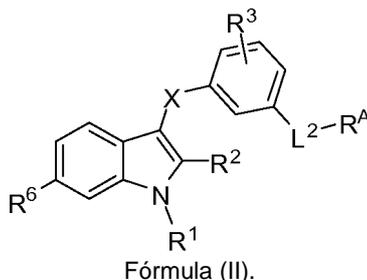
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



- 5 En algunas realizaciones, R^A es -CO₂H; L² está ausente o es -CH₂-; R² es -CH₃; R³ y R⁵ son cada uno independientemente H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ y fluoroalcoxi C₁-C₄; R⁶ es halógeno. En algunas realizaciones, R^A es -CO₂H; L² está ausente o es -CH₂-; R² es -CH₃; R³ y R⁵ son cada uno independientemente H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ y fluoroalcoxi C₁-C₄; R⁶ es halógeno; X es -S-. En algunas realizaciones, R^A es -CO₂H; L² está ausente o es -CH₂-; R² es -CH₃; R³ es H, F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CF₃ u -OCF₃; R⁵ es H, F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CF₃ u -OCF₃; R⁶ es Cl. En algunas realizaciones, R^A es -CO₂H; L² está ausente o es -CH₂-; R² es -CH₃; R³ es H, F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CF₃ u -OCF₃; R⁵ es H, F o Cl; R⁶ es Cl.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (II):

15



Fórmula (II).

- 20 En algunas realizaciones, R^A es -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -B(OH)₂ o tetrazolilo; X es -S-.
- En algunas realizaciones, R² es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CF₃; L² está ausente, -CH₂- o -CH₂CH₂-; R^A es -CO₂H o -CO₂(alquilo C₁-C₆).
- 25 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir, o -L¹-R⁴; L¹ es -CH₂-, fenileno sustituido o sin sustituir o heteroarileno monocíclico sustituido o sin sustituir; R⁴ es cicloalquilo C₃-C₆, fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir.
- 30 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆ o -L¹-R⁴; L¹ es -CH₂-; R⁴ es fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir.
- 35 En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir, o -L¹-R⁴; L¹ es fenileno sustituido o sin sustituir, o heteroarileno monocíclico sustituido o sin sustituir; R⁴ es fenilo sustituido o sin sustituir, naftilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir.
- En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir.
- 40 En algunas realizaciones, R¹ es un fenilo sustituido o sin sustituir, furanilo sustituido o sin sustituir, pirrolilo sustituido o sin sustituir, oxazolilo sustituido o sin sustituir, tiazolilo sustituido o sin sustituir, imidazolilo sustituido o sin sustituir, pirazolilo sustituido o sin sustituir, triazolilo sustituido o sin sustituir, tetrazolilo sustituido o sin sustituir, isoxazolilo sustituido o sin sustituir, isotiazolilo sustituido o sin sustituir, oxadiazolilo sustituido o sin sustituir, tiadiazolilo sustituido o sin sustituir, piridinilo sustituido o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo sustituido o sin sustituir, piridazinilo sustituido o sin sustituir o triazinilo sustituido o sin sustituir.
- 45 En algunas realizaciones, R¹ es un fenilo sustituido o sin sustituir.
- En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros sustituido o sin sustituir.
- 50 En algunas realizaciones, R¹ es un pirrolilo sustituido o sin sustituir, oxazolilo sustituido o sin sustituir, tiazolilo sustituido o sin sustituir, imidazolilo sustituido o sin sustituir, pirazolilo sustituido o sin sustituir, triazolilo sustituido o

sin sustituir, isoxazolilo sustituido o sin sustituir, isotiazolilo sustituido o sin sustituir, oxadiazolilo sustituido o sin sustituir o tiadiazolilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R¹ es un oxazolilo sustituido o sin sustituir, tiazolilo sustituido o sin sustituir, imidazolilo sustituido o sin sustituir, pirazolilo sustituido o sin sustituir, isoxazolilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R¹ es un pirazolilo sustituido o sin sustituir.

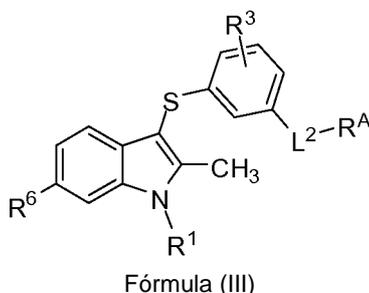
5 En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R¹ es un piridinilo sustituido o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo sustituido o sin sustituir o piridazinilo sustituido o sin sustituir.

10 En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir; R² es H o alquilo C₁-C₄; X es -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-; L² está ausente, o es alquileno C₁-C₆ o cicloalquileno C₃-C₆; R^A es -CO₂H; R³ y R⁵ son cada uno independientemente H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ y fluoroalcoxi C₁-C₄; R⁶ es halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ o heteroalquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir; R² es alquilo C₁-C₄; X es -S-; L² está ausente o es alquileno C₁-C₄; R^A es -CO₂H; R³ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄; R⁵ es H o halógeno; R⁶ es halógeno.

20 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (III):



25 en la que

R¹ es un fenilo sustituido o sin sustituir o un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir;

L² está ausente, -CH₂- o -CH₂CH₂-;

30 R^A es -CO₂H o -CO₂(alquilo C₁-C₆);

R³ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ y heteroalquilo C₁-C₄;

R⁶ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄;

35 cada grupo sustituido está sustituido con 1 o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ y heteroalquilo C₁-C₄.

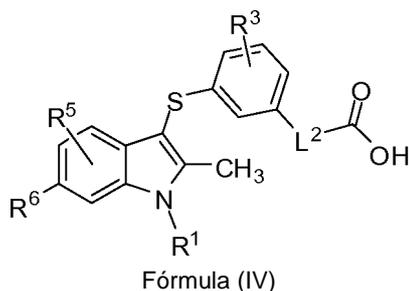
40 En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros sustituido o sin sustituir con al menos 1 átomo de N en el anillo heteroarilo.

45 En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido o sin sustituir con al menos 1 átomo de N en el anillo heteroarilo.

En algunas realizaciones, L² está ausente o es -CH₂-; R^A es -CO₂H.

50 En algunas realizaciones, R⁶ es F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃. En algunas realizaciones, R⁶ es Cl.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (IV):



en la que,

- 5 R¹ es un heteroarilo monocíclico sustituido o sin sustituir;
 L² está ausente, -CH₂- o -CH₂CH₂-;
 R³ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄;
 10 R⁵ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄;
 R⁶ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄;
 15 cada grupo sustituido está sustituido con 1 o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ y heteroalquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones, R¹ es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros sustituido o sin sustituir; L² está ausente o es -CH₂-; R³ es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃; R⁵ es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃; R⁶ es F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃.

En algunas realizaciones, R¹ es un pirrolilo sustituido o sin sustituir, oxazolilo sustituido o sin sustituir, tiazolilo sustituido o sin sustituir, imidazolilo sustituido o sin sustituir, pirazolilo sustituido o sin sustituir, triazolilo sustituido o sin sustituir, isoxazolilo sustituido o sin sustituir, isotiazolilo sustituido o sin sustituir, oxadiazolilo sustituido o sin sustituir o tiadiazolilo sustituido o sin sustituir; cada grupo sustituido está sustituido con 1 o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₄; L² está ausente o es -CH₂-; R³ es H, F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃; R⁵ es H, F o Cl; R⁶ es Cl.

30 En algunas realizaciones, R³ es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃; R⁵ es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃. En algunas realizaciones, R³ es H, F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃; R⁵ es H, F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃. En algunas realizaciones, R³ es H, F, Cl, -CH₃ o -CF₃; R⁵ es H, F, Cl, -CH₃ o -CF₃. En algunas realizaciones, R³ es H, F o Cl; R⁵ es H, F o Cl.

35 En algunas realizaciones, R¹ es un pirazolilo sustituido o sin sustituir; cada grupo sustituido está sustituido con alquilo C₁-C₄; R³ es H, F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃; R⁵ es H, F o Cl; R⁶ es Cl. En algunas realizaciones, R¹ es un pirazolilo sustituido o sin sustituir; cada grupo sustituido está sustituido con alquilo C₁-C₄; R³ es H, F o Cl; R⁵ es H, F o Cl; R⁶ es Cl.

40 En algunas realizaciones, R¹ es como se describe en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 y/o Tabla 4.

En algunas realizaciones, R⁶ es como se describe en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 y/o Tabla 4.

45 En algunas realizaciones, L² es como se describe en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 y/o Tabla 4.

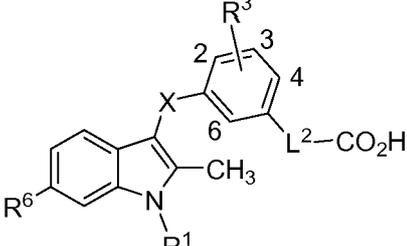
En algunas realizaciones, R^A es como se describe en la Tabla 2, Tabla 3 y/o Tabla 4.

En algunas realizaciones, X es como se describe en la Tabla 1, Tabla 2 y/o Tabla 3.

50 En el presente documento se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos se seleccionan por un experto en el campo para proporcionar compuestos y restos estables.

55 Los compuestos representativos de Fórmula (I) incluyen, pero sin limitación, los descritos en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4. (Los compuestos que no están cubiertos por el ámbito de las reivindicaciones no forman parte de la invención).

Tabla 1.



N.º de compuesto	R ¹	R ⁶	R ³	posición de R ₃	X	L ²
1-1	H	H	H	-	S	-CH ₂ -
1-2	H	F	H	-	S	-CH ₂ -
1-3	H	Metoxi	H	-	S	-CH ₂ -
1-4	Metilo	H	H	-	S	-CH ₂ -
1-5	Metilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-6	Metilo	Cl	H	-	S	-
1-7	<i>iso</i> -Butilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-8	Metoxietilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-9	Bencilo	H	H	-	S	-CH ₂ -
1-10	Bencilo	A	H	-	S	-
1-11	Bencilo	Fenilo	H	-	S	-
1-12	Bencilo	3-Piridinilo	H	-	S	-
1-13	Bencilo	Bencilo	H	-	S	-
1-14	Bencilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-15	Bencilo	Cl	H	-	S	-
1-16	Bencilo	Cl	H	-	O	-CH ₂ -
1-17	Bencilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ CH ₂ -
1-18	4-Fluorobencilo	Cl	H	-	S	-
1-19	α -Metilbencilo	Cl	H	-	S	-
1-20	Naft-2-ilmetilo	Cl	H	-	S	-
1-21	Piridin-3-ilmetilo	Cl	H	-	S	-
1-22	6-Trifluorometil-piridin-3-ilmetilo	Cl	H	-	S	-
1-23	Piridin-4-ilmetilo	Cl	H	-	S	-
1-24	Piridin-2-ilmetilo	Cl	H	-	S	-
1-25	3,5-Dimetil-4-metoxi-piridin-2-ilmetilo	Cl	H	-	S	-
1-26	Fenilo	Cl	H	-	S	-
1-27	Bifenilo	Cl	H	-	S	-
1-28	Bifenil-3-ilo	Cl	H	-	S	-
1-29	3-Clorofenilo	Cl	H	-	S	-
1-30	3-Piridinilo	Cl	H	-	S	-
1-31	2-Piridinilo	Cl	H	-	S	-
1-32	6-Trifluorometil-3-piridinilo	Cl	H	-	S	-
1-33	6-Metoxi-3-Piridinilo	Cl	H	-	S	-
1-34	6-Metil-3-Piridinilo	Cl	H	-	S	-
1-35	3-Piridinilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-36	6-Etoxi-3-Piridinilo	Cl	H	-	S	-

ES 2 646 834 T3

1-37	5-Metoksi-3-Piridinilo	Cl	H	-	S	-
1-38	3-Pirimidinilo	Cl	H	-	S	-
1-39	N-Metil-4-pirazolilo	Cl	H	-	S	-
1-40	3-Piridinilo	Cl	OCH ₃	2	S	-
1-41	N-Metil-4-pirazolilo	Cl	OCH ₃	2	S	-
1-42	4-Isotiazolilo	Cl	H	-	S	-
1-43	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	H	-	S	-
1-44	1-Isopropil-4-pirazolilo	Cl	H	-	S	-
1-45	1-Metil-4-pirazolilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-46	3-Piridinilo	Cl	CF ₃	3	S	-
1-47	1-Metil-4-pirazolilo	Cl	OCH ₃	2	S	-CH ₂ -
1-48	3-Metil-5-piridinilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-49	3-piridinilo	Cl	H	-	S	-CH(CH ₂ CH ₃)-
1-50	1-Metil-4-pirazolilo	Cl	CH ₃	2	S	-
1-51	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	A	3	S	-
1-52	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	Me	3	S	-
1-53	1-Metil-4-pirazolilo	Cl	CF ₃	3	S	-
1-54	3-piridinilo	Cl	CH ₃	2	S	-
1-55	1-Trifluoroetil-4-pirazolilo	Cl	-	-	S	-
1-56	3-Metil-5-piridinilo	Cl	H	-	S	-
1-57	1-Propil-4-pirazolilo	Cl	-	-	S	-
1-58	1-Fenil-4-pirazolilo	Cl	-	-	S	-
1-59	1-Bencil-4-pirazolilo	Cl	-	-	S	-
1-60	1,3-Dimetil-4-pirazolilo	Cl	-	-	S	-
1-61	1-Metil-4-pirazolilo	Cl	OMe	6	S	-
1-62	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	OMe	6	S	-
1-63	1-Metil-4-pirazolilo	Cl	CH ₃	6	S	-
1-64	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	CH ₃	6	S	-
1-65	3-Metil-5-piridinilo	Cl	CH ₃	6	S	-
1-66	3-Metil-5-piridinilo	Cl	F	6	S	-
1-67	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	F	6	S	-
1-68	3-Metil-6-piridazinilo	Cl	H	-	S	-
1-69	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-70	1-Propil-4-pirazolilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-71	1-(4-Fluorofenil)-4-pirazolilo	Cl	H	-	S	-
1-72	1-Butil-4-pirazolilo	Cl	H	-	S	-
1-73	3-Etil-5-piridinilo	Cl	F	6	S	-
1-74	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	H	-	S	Ciclopropil-1,1-diilo
1-75	1-Etil-4-pirazolilo	CH ₃ SO ₂ -	H	-	S	-
1-76	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	F	4	S	-
1-77	3-Etil-5-isoxazolilo	Cl	H	-	S	-
1-78	3-Etil-5-isoxazolilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-79	5-Etil-3-isoxazolilo	Cl	H	-	S	-
1-80	5-Etil-3-isoxazolilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-81	3-Etil-5-isoxazolilo	Cl	F	6	S	-
1-82	3-Etil-5-isoxazolilo	Cl	F	6	S	-CH ₂ -

ES 2 646 834 T3

1-83	5-Etil-3-isoxazolilo	Cl	F	6	S	-
1-84	5-Etil-3-isoxazolilo	Cl	F	6	S	-CH ₂ -
1-85	3-Etil-5-isotiazolilo	Cl	H	-	S	-
1-86	3-Etil-5-isotiazolilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-87	5-Etil-3-isotiazolilo	Cl	H	-	S	-
1-88	5-Etil-3-isotiazolilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-89	3-Etil-5-isotiazolilo	Cl	F	6	S	-
1-90	3-Etil-5-isotiazolilo	Cl	F	6	S	-CH ₂ -
1-91	5-Etil-3-isotiazolilo	Cl	F	6	S	-
1-92	5-Etil-3-isotiazolilo	Cl	F	6	S	-CH ₂ -
1-93	4-Etil-2-pirimidinilo	Cl	H	-	S	-
1-94	4-Etil-2-pirimidinilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-95	4-Etil-2-pirimidinilo	Cl	F	6	S	-
1-96	4-Etil-2-pirimidinilo	Cl	F	6	S	-CH ₂ -
1-97	2-Etil-4-pirimidinilo	Cl	H	-	S	-
1-98	2-Etil-4-pirimidinilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-99	2-Etil-4-pirimidinilo	Cl	F	6	S	-
1-100	2-Etil-4-pirimidinilo	Cl	F	6	S	-CH ₂ -
1-101	2-Metoxi-4-piridinilo	Cl	H	-	S	-
1-102	2-Metoxi-4-piridinilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-103	2-Metoxi-4-piridinilo	Cl	F	6	S	-
1-104	2-Metoxi-4-piridinilo	Cl	F	6	S	-CH ₂ -
1-105	2-Metoxi-6-piridinilo	Cl	H	-	S	-
1-106	2-Metoxi-6-piridinilo	Cl	H	-	S	-CH ₂ -
1-107	2-Metoxi-6-piridinilo	Cl	F	6	S	-
1-108	2-Metoxi-6-piridinilo	Cl	F	6	S	-CH ₂ -
1-109	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	H	-	SCH ₂	-
1-110	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	H	-	SCH ₂	-CH ₂ -
1-111	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	F	6	SCH ₂	-
1-112	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	F	6	SCH ₂	-CH ₂ -
1-113	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	H	-	OCH ₂	-
1-114	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	H	-	OCH ₂	-CH ₂ -
1-115	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	F	6	OCH ₂	-
1-116	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	F	6	OCH ₂	-CH ₂ -
1-117	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	H	-	CH ₂ O	-
1-118	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	H	-	CH ₂ O	-CH ₂ -
1-119	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	F	6	CH ₂ O	-
1-120	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	F	6	CH ₂ O	-CH ₂ -
1-121	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	H	-	CH ₂ S	-
1-122	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	H	-	CH ₂ S	-CH ₂ -
1-123	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	F	6	CH ₂ S	-
1-124	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	F	6	CH ₂ S	-CH ₂ -
1-125	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	H	-	CH ₂ CH ₂	-
1-126	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	H	-	CH ₂ CH ₂	-CH ₂ -
1-127	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	F	6	CH ₂ CH ₂	-
1-128	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	F	6	CH ₂ CH ₂	-CH ₂ -

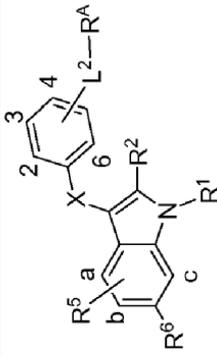
1-129	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	F	3	S	-
1-130	1-(p-Tolil)-4-pirazolilo	Cl	H	-	S	-
1-131	1-Propil-4-pirazolilo	Cl	F	6	S	-
1-132	1-Etil-4-pirazolilo	Cl	Me	4	S	-

Tabla 2.

2-1	Cl	H	S	-	-B(OH) ₂
2-3	Cl	Bencilo	O	-	CO ₂ CH ₃
2-4	Cl	Bencilo	O	-CH ₂ -	-OH
2-5	Cl	Bencilo	O	-CH ₂ -	-CN
2-6	Cl	Bencilo	O	-CH ₂ -	5-Tetrazolilo
2-7	Cl	Bencilo	S	-CH=CH-	-CO ₂ H
2-8	Cl	Bencilo	S	-CH ₂ -	5-Tetrazolilo
2-9	Cl	Bencilo	S	-	5-Tetrazolilo
2-10	A	Bencilo	S	-	-C(O)NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₃ ⁺
2-11	A	Bencilo	S	-	-C(O)NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
2-12	Cl	3-Piridinilo	S	-	-B(OH) ₂

Tabla 3.

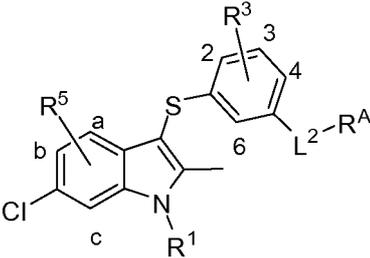
N.º de compuesto	R ¹	R ²	X	L ²	R ^A	Posición de -L ² R ^A	R ⁵	Posición de R ⁵	R ⁶
3-1	H	-CH ₃	S	-CH ₂ -	-CO ₂ H	2	H	-	Cl
3-2	H	-CH ₃	S	-CH ₂ -	-CO ₂ H	4	H	-	Cl
3-3	H	-CH ₃	S	-CH ₂ -	-CO ₂ H	3	Cl	b	H
3-4	H	-CH ₃	S	-CH ₂ -	-CO ₂ H	3	Cl	c	H
3-5	H	-CH ₃	S	-CH ₂ -	-CO ₂ H	3	F	a	H
3-6	H	-CH ₃	S	-CH ₂ -	-CO ₂ H	3	-OCH ₃	a	H
3-7	H	-CF ₃	S	-	-CO ₂ H	3	H	-	Cl
3-9	H	-CH ₃	S	-	-B(OH) ₂	3	Cl	a	H
3-10	Metilo	-CH ₃	S	-CH ₂ -	-CO ₂ H	2	H	-	Cl
3-11	Metilo	-CH ₃	S	-CH ₂ -	-CO ₂ H	4	H	-	Cl
3-12	Metilo	-CH ₃	S	-CH ₂ -	-CO ₂ H	3	Cl	b	H
3-13	Bencilo	-CF ₃	S	-	-CO ₂ H	3	H	-	Cl
3-15	Bencilo	-CH ₂ CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	H	-	Cl
3-16	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-17	Bencilo	H	S	-	-CO ₂ H	3	H	-	Cl
3-19	3-Piridinilo	H	S	-	-CO ₂ H	3	H	-	Cl
3-20	3-Piridinilo	-CH ₃	S	CH(CH ₃)-	-CO ₂ H	3	H	-	Cl
3-21	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	Me	c	Cl
3-22	3-Metil-5-piridinilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-23	1-Fenil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-24	1-Propil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-25	3-Etil-5-piridinilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-26	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	b	Cl
3-27	1-Propil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	b	Cl



3-28	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-CH ₂ -	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-29	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CONH-SO ₂ CH ₃	3	F	c	Cl
3-30	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-CH ₂ -	-CO ₂ H	4	H	-	Cl
3-31	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	H	-	CN
3-32	1-(4-metilfenil)-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-33	1-(3-clorofenil)-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-34	1-(ciclopropilmetil)-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-35	1-ciclopentil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-36	1-ciclobutil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-37	1-propil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-CH ₂ -	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-38	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CONH-SO ₂ CH ₃	3	H	-	Cl
3-39	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CONH-SO ₂ CH ₂ CH ₃	3	H	-	Cl
3-40	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CONH-SO ₂ CH ₂ CH ₃	3	F	c	Cl
3-41	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CONH-SO ₂ Ph	3	H	-	Cl
3-42	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CONH-SO ₂ Ph	3	F	c	Cl
3-43	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-NH-SO ₂ COCH ₃	3	H	-	Cl
3-44	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-NH-SO ₂ COCH ₃	3	F	c	Cl
3-45	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-NH-SO ₂ COPh	3	H	-	Cl
3-46	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-NH-SO ₂ COPh	3	F	c	Cl
3-47	1-Ciclopropil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-48	1-(4-Metoxibencil)-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-49	1-H-4-Pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-50	1-(2-Hidroxietyl)-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-51	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CONH-SO ₂ ciPr	3	F	c	Cl
3-52	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	Cl	c	Cl
3-53	1-Propil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-CH ₂ -	-CONH-SO ₂ CH ₃	3	H	-	Cl
3-54	1-Propil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-CH ₂ -	-CONH-SO ₂ ciPr	3	H	-	Cl
3-55	1-Propil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-CH ₂ -	-CONH-SO ₂ Ph	3	H	-	Cl
3-56	1-Isopropil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-57	1-Metil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-58	1-Metil-3-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-59	5-Propil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl

3-60	1- <i>terc</i> -Butil-4-pirazolilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-61	5-Metil-tiopen-3-ilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl
3-62	5-Metil-tiopen-2-ilo	-CH ₃	S	-	-CO ₂ H	3	F	c	Cl

Tabla 4.



N.º de compuesto	R ¹	L ²	R ^A	R ³	Posición de R ³	R ⁵	Posición de R ⁵
4-1	1-Etil-4-pirazolilo	-	-CO ₂ H	F	4	F	c
4-2	1-Etil-4-pirazolilo	-	-CO ₂ H	F	3	F	c
4-3	1-Etil-4-pirazolilo	-	-CO ₂ H	F	6	F	c
4-4	1-Propil-4-pirazolilo	-	-CO ₂ H	F	6	F	c
4-5	1-Propil-4-pirazolilo	-	-CO ₂ H	F	3	F	c
4-6	1-Isopropil-4-pirazolilo	-	-CO ₂ H	F	3	F	c
4-7	1-Etil-4-pirazolilo	-	-CONH-SO ₂ Ph	F	6	F	c
4-8	1-Propil-4-pirazolilo	-	-CONH-SO ₂ Ph	F	6	F	c
4-9	1-Etil-4-pirazolilo	-	-CO ₂ H	Me	4	F	c
4-10	1-Propil-4-pirazolilo	-	-CO ₂ H	OMe	4	F	c
4-11	1-Etil-4-pirazolilo	-	-CO ₂ H	F	6	F	a
4-12	1-Propil-4-pirazolilo	-CH ₂ -	-CO ₂ H	F	6	F	c
4-13	1-Propil-4-pirazolilo	-	-CO ₂ H	Me	4	F	c
4-14	1-Propil-4-pirazolilo	-CH ₂ -	-CO ₂ H	CF ₃	4	F	c
4-15	1-Etil-4-pirazolilo	-CH ₂ -	-CO ₂ H	F	6	F	c

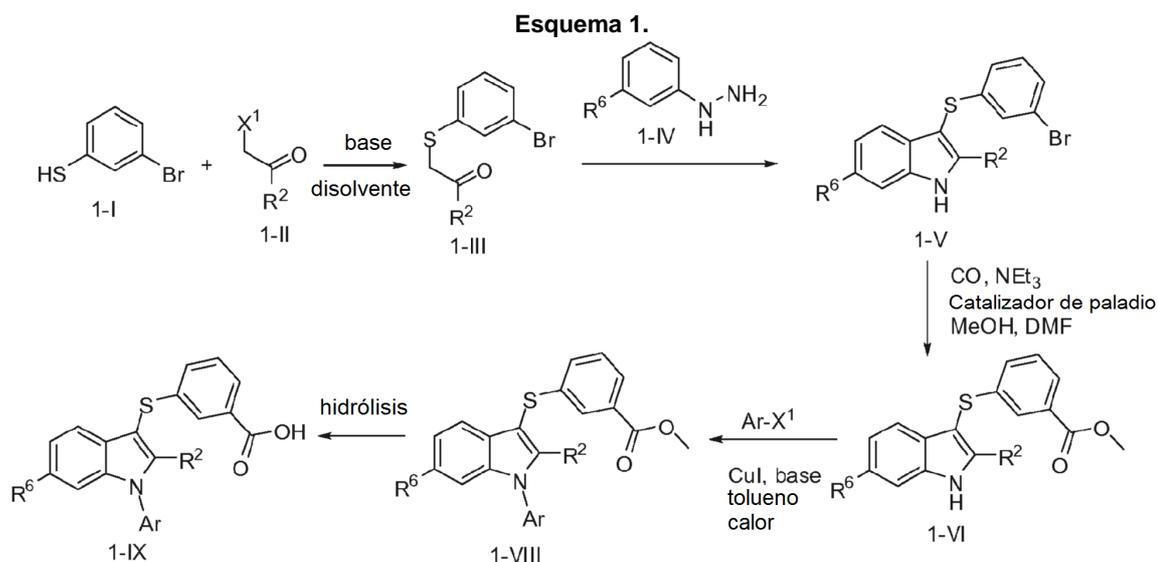
A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos se seleccionan por un experto en el campo para proporcionar compuestos y restos estables. En el presente documento se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables.

Síntesis de Compuestos

Los compuestos de Fórmula (I) descritos en el presente documento se sintetizan usando técnicas sintéticas convencionales o usando los métodos descritos en el presente documento (véase, por ejemplo March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4ª Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4ª Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3ª Ed., (Wiley 1999)). Los métodos generales para la preparación de compuestos pueden modificarse mediante el uso de condiciones y reactivos adecuados para la introducción de los diversos restos encontrados en las fórmulas según se proporcionan en el presente documento. Además, los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción presentadas en el presente documento pueden variar.

Los materiales de partida usados para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) se sintetizaron o se obtuvieron de fuentes comerciales, tal como, pero sin limitación, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, y similares. Los métodos generales para la preparación de compuestos pueden modificarse mediante el uso de condiciones y reactivos adecuados para la introducción de los diversos restos encontrados en las fórmulas según se proporcionan en el presente documento.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan de acuerdo con el Esquema 1.



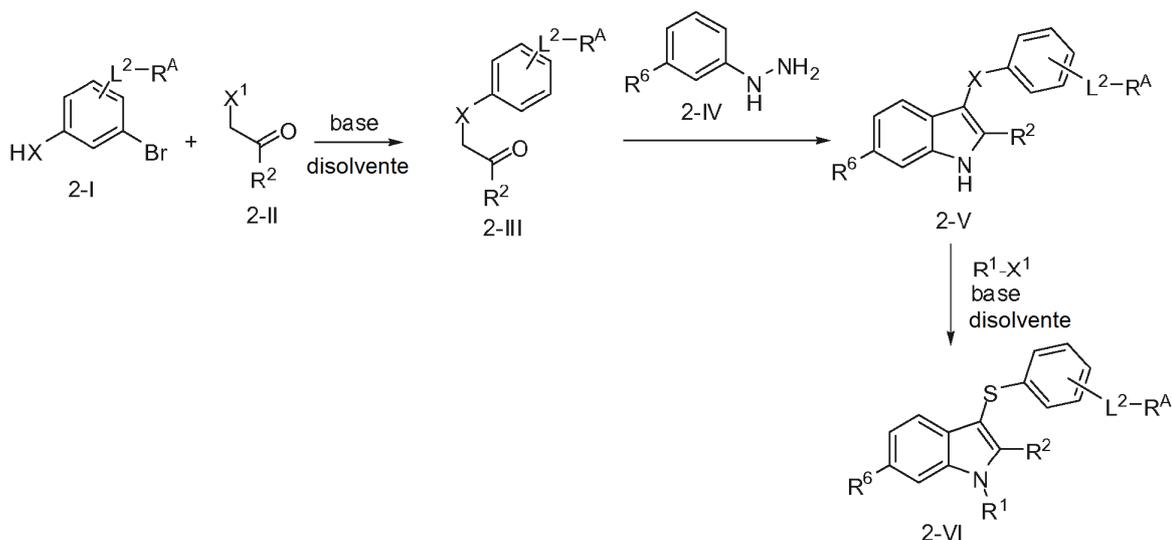
5 En algunas realizaciones, la síntesis de compuestos de Fórmula (I) descritos en el presente documento comienza con la reacción de un tiol aromático 1-I con una alfa-halo cetona (por ejemplo, 1-II donde $X^1 = \text{Br}$ o Cl) para proporcionar un compuesto de estructura 1-III. Se realiza una síntesis de indol con compuestos de estructura 1-III y fenilhidrazinas sustituidas de estructura 1-IV para proporcionar el indol de estructura 1-V. El tratamiento del indol de estructura 1-V con monóxido de carbono en presencia de una base, tal como trietilamina, metanol y un catalizador de paladio (II) proporciona ésteres de estructura 1-VI. En algunas realizaciones, el catalizador de paladio es $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. Una reacción de acoplamiento cruzado mediada por cobre de compuestos 1-VI con haluros de arilo ArX^1 (donde X^1 es Br o I) proporciona indoles *N*-arilados de estructura 1-VIII. La hidrólisis del grupo éster de los indoles de estructura 1-VIII proporciona el compuesto de Fórmula (I) así como los ácidos carboxílicos de estructura 1-IX.

15 El reemplazo del yoduro de arilo 1-VII por un haluro de heteroarilo permite la preparación de compuestos de Fórmula (I) que contienen un sustituyente de indol *N*-heteroarilo.

20 Los ejemplos no limitantes adicionales de estrategias sintéticas hacia la síntesis de compuestos de indol de Fórmula (I), incluyen modificaciones a diversas síntesis de indoles, incluyendo, pero sin limitación: Síntesis de indol de Batcho-Leimgruber, Síntesis de indol de Reissert, Síntesis de indol de Hegedus, Síntesis de indol de Fukuyama, Síntesis de indol de Sugasawa, Síntesis de indol de Bischler, Síntesis de indol de Gassman, Síntesis de indol de Fischer, Síntesis de indol de Japp-Klingemann, Síntesis de indol de Buchwald, Síntesis de indol de Larock, Síntesis de indol de Bartoli, Síntesis de indol de Castro, Síntesis de indol de Hemetsberger, Síntesis de indol de Mori-Ban, Síntesis de indol de Madelung, Síntesis de indol de Nenitzescu y otras reacciones no nombradas.

25 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan de acuerdo con el Esquema 2.

Esquema 2.

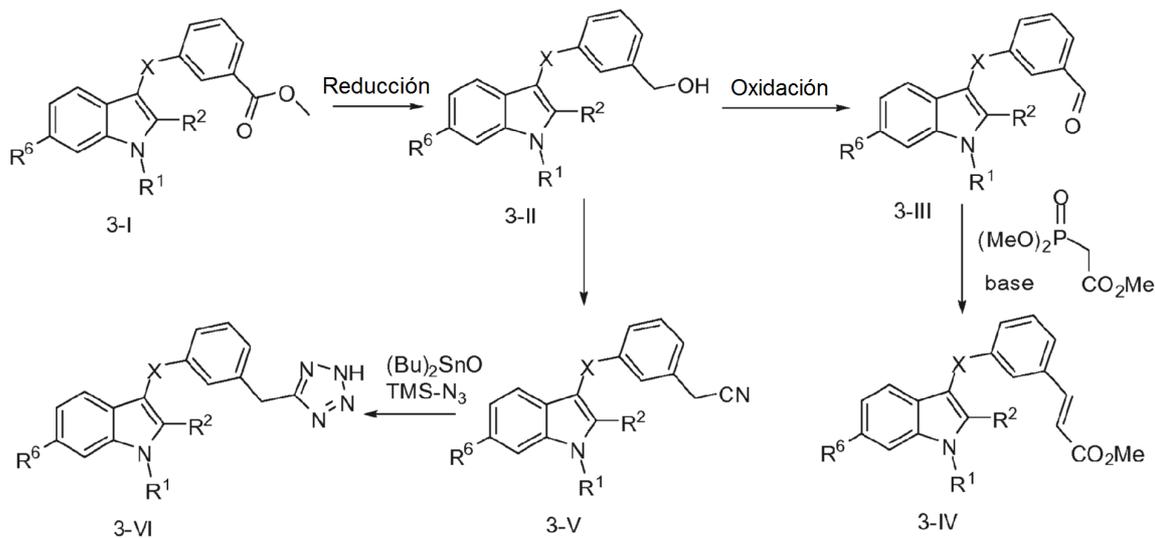


5 En algunas realizaciones, la síntesis de compuestos de Fórmula (I) descrita en el presente documento comienza con la reacción de un compuesto de estructura 2-I con una alfa-halocetona (por ejemplo, 2-II donde X¹ es un grupo saliente, tal como Br o I) para proporcionar un compuesto de estructura 2-III. En algunas realizaciones, X = S u O. Los compuestos de estructura 2-III se hacen reaccionar con una hidrazina aromática sustituida de estructura 2-IV para proporcionar compuestos de estructura 2-V mediante la síntesis de indol de Fischer. El tratamiento de indoles de estructura 2-V con una base, seguido de R¹-X¹ proporciona compuestos de Fórmula (I). En algunas realizaciones, R¹ es un alquilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R¹ es un bencilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, X¹ es un grupo saliente. En algunas realizaciones, X¹ es Br o I.

15 En el caso en el que R^A es un alquil éster, la hidrólisis del grupo éster de indoles de estructura 2-VI proporciona compuestos de Fórmula (I) donde R^A es un ácido carboxílico.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan de acuerdo con el Esquema 3.

Esquema 3.



20 En algunas realizaciones, la síntesis de compuestos de Fórmula (I) comienza con la reacción de indoles de estructura 3-I. Los Compuestos 3-I se reducen en los alcoholes bencílicos correspondientes de estructura 3-II después de tratamiento con hidruro de diisobutil aluminio. En algunas realizaciones, los alcoholes bencílicos de estructura 3-II se oxidan para proporcionar aldehídos de estructura 3-III. En algunas realizaciones, los agentes de oxidación adecuados incluyen, pero sin limitación, perrutenato de tetrapropilamonio y peryodinato de Dess-Martin. Los compuestos de estructura 3-III se transforman en alquenos de estructura 3-IV utilizando condiciones de reacción

de Horner-Wadsworth-Emmons. En algunas realizaciones, los alcoholes bencílicos de estructura 3-II se tratan con cloruro de metanosulfonilo y una base, tal como base de Hunig, para producir el mesilato correspondiente, que se trata con cianuro sódico en un disolvente adecuado para producir compuestos de estructura 3-V. En algunas realizaciones, los compuestos de estructura 3-V se hacen reaccionar con trimetilsilil azida en una reacción de ciclación catalizada con estaño para proporcionar los tetrazoles 3-VI.

Una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su retirada se describen en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, y Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994, que se incorporan en el presente documento por referencia para tal divulgación.

En un aspecto, se sintetizan compuestos de Fórmula (I) como se indica en la sección de Ejemplos.

Formas adicionales de compuestos

En un aspecto, los compuestos de Fórmula (I) pueden poseer uno o más estereocentros y cada estereocentro existe independientemente tanto en configuración R como S. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de las mismas. Los compuestos y métodos proporcionados en el presente documento incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas apropiadas de los mismos. En determinadas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) se preparan en forma de sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos/sales diastereoisoméricas, separar los diastereómeros y recuperar los enantiómeros ópticamente puros. En algunas realizaciones, la resolución de enantiómeros se realiza usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos descritos en el presente documento. En otra realización, se preparan diastereómeros mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en solubilidad. En otras realizaciones, la separación de estereoisómeros se realiza por cromatografía o mediante la formación de sales diastereoméricas y separación por recristalización, o cromatografía, o cualquier combinación de los mismos. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. En un aspecto, se obtienen estereoisómeros mediante síntesis estereoselectiva.

Los métodos y composiciones descritos en el presente documento incluyen el uso de formas amorfas, así como formas cristalinas (también conocidas como polimorfos). En un aspecto, los compuestos descritos en el presente documento están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Del mismo modo, los metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad se incluyen en el ámbito de la presente divulgación. Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas sin solvatar, así como formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se considera que están desveladas en el presente documento.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan en forma de profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el compuesto precursor *in vivo*. Habitualmente, los profármacos son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco precursor. Estos pueden, por ejemplo, estar biodisponibles mediante administración oral, mientras que el precursor no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el compuesto precursor. En algunas realizaciones, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad eficaz en agua. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco es un compuesto descrito en el presente documento, que se administra en forma de un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de la membrana celular donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad, pero que después se hidroliza metabólicamente para dar el ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula, donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco puede ser un péptido corto (poliaminoácido) enlazado a un grupo de ácido donde el péptido se metaboliza para revelar el resto activo. En determinadas realizaciones, tras la administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto. En determinadas realizaciones, un profármaco se metaboliza enzimáticamente mediante una o más etapas o procesos para dar la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto.

En un aspecto, los profármacos están diseñados para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, enmascarar los efectos secundarios o la toxicidad, mejorar el sabor de un fármaco o alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de los procesos farmacocinéticos, farmacodinámicos y del metabolismo de fármacos *in vivo*, una vez que se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, es posible el diseño de profármacos del compuesto. (Véase, por ejemplo, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392; Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, páginas 352-401, Rooseboom et al., *Pharmacological Reviews*, 56:53-102, 2004; Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol. 41, 395-407, 2006; T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel*

Delivery Systems, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series).

En algunas realizaciones, algunos sitios en la porción de anillo aromático de compuestos de Fórmula (I) son susceptibles a diversas reacciones metabólicas. Por lo tanto, la incorporación de sustituyentes adecuados en las estructuras de anillo aromático reducirá, minimizarán o eliminarán esta ruta metabólica. En realizaciones específicas, el sustituyente adecuado para disminuir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a reacciones metabólicas es, solo a modo de ejemplo, un grupo halógeno o un alquilo.

En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento están marcados isotópicamente (por ejemplo, con un radioisótopo) o con otros medios, incluyendo, pero sin limitación, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes.

Los compuestos descritos en el presente documento incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . En un aspecto, los compuestos marcados isotópicamente descritos en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. En un aspecto, la sustitución con isótopos, tales como deuterio, proporciona determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos.

En realizaciones adicionales o posteriores, los compuestos descritos en el presente documento se metabolizan tras su administración a un organismo que lo necesita para producir un metabolito que después se usa para producir un efecto deseado, incluyendo un efecto terapéutico deseado.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formarse como, y/o usarse como, sales farmacéuticamente aceptables. Los tipos de sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero sin limitación: (1) sales de adición de ácido, formadas haciendo reaccionar la base libre del compuesto con un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, y similares; o con un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2,2,2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metileno-bis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido *tert*-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenil-butírico, ácido valproico, y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), un ion alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio o calcio), o un ion de aluminio. En algunas realizaciones, donde el compuesto de Fórmula (I) tiene un protón ácido, se forma una sal sódica del compuesto de Fórmula (I). En algunos casos, los compuestos descritos en el presente documento pueden coordinarse con una base orgánica para formar una sal, tal como, pero sin limitación, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de colina, sal de trietanolamina, sal de trometamina, sal de *N*-metilglucamina, sal de dicitlohexilamina o sal de tris(hidroximetil)metilamina. En otros casos, los compuestos descritos en el presente documento pueden formar sales con aminoácidos, tales como, pero sin limitación, arginina, lisina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables usadas para formar sales con compuestos que incluyen un protón ácido, incluyen, pero sin limitación, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico, y similares.

En un aspecto, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) incluye una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4.

Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas de las mismas, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades tanto estequiométricas como no estequiométricas de un disolvente, y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Pueden prepararse o formarse convenientemente solvatos de compuestos descritos en el presente documento durante los procesos descritos en el presente documento. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden existir en formas sin solvatar, así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas sin solvatar para los propósitos de los compuestos y métodos proporcionados en el presente documento.

Los compuestos descritos en el presente documento, tales como los compuestos de Fórmula (I), pueden estar en diversas formas, incluyendo, pero sin limitación, formas amorfa, formas molidas y formas nanoparticuladas. Además, los compuestos descritos en el presente documento incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Normalmente, los polimorfos tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas, estabilidad y solubilidad. Diversos factores, tales como el disolvente de cristalización, velocidad de cristalización y temperaturas de almacenamiento pueden provocar que predomine una sola forma cristalina.

10 Determinada terminología

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en esta solicitud, incluyendo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones proporcionadas a continuación. Debe destacarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el" o "la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Salvo que se indique otra cosa, se emplean métodos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. En la presente solicitud, el uso de "o" o "y" significa "y/o", a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye" e "incluido(s)", no es limitante. Los encabezados de sección usados en el presente documento son únicamente con motivos organizativos y no deben interpretarse como limitantes de la materia objeto descrita.

Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. El grupo alquilo puede ser un grupo alquilo saturado (lo que significa que no contiene ningún doble enlace carbono-carbono ni triple enlaces carbono-carbono) o el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo insaturado (lo que significa que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o triple enlace carbono-carbono). El resto alquilo, tanto saturado como insaturado, puede ser de cadena ramificada o lineal.

El grupo "alquilo" puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (siempre que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "de 1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta a, e incluyendo, 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" cuando no se designa ningún intervalo numérico). El grupo alquilo de los compuestos descritos en el presente documento puede designarse como "alquilo C₁-C₆" o designaciones similares. A modo únicamente de ejemplo, "alquilo C₁-C₆" indica que hay uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de carbono en la cadena de alquilo. En un aspecto, el alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ningún modo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, neopentilo, hexilo, alilo, but-2-enilo, but-3-enilo, y similares. En un aspecto, un alquilo es un alquilo C₁-C₆.

El término "alquileo" se refiere a un radical alquilo divalente. Cualquiera de los grupos monovalentes mencionados anteriormente puede ser un alquileo por abstracción de un segundo átomo de hidrógeno desde el alquilo. En un aspecto, un alquileo es un alquileo C₁-C₆. En otro aspecto, un alquileo es un alquileo C₁-C₄. Los grupos alquileo típicos incluyen, pero sin limitación, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, y similares.

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquil)O-, donde el alquilo es como se define en el presente documento.

El término "alquilamina" se refiere al grupo -N(alquil)_xH_y, donde x e y se seleccionan entre el grupo x = 1, y = 1 y x = 2, y = 0. En algunas realizaciones, cuando x = 2 e y = 0, los grupos alquilo tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillo cíclico.

El término "aromático" se refiere a un anillo planar que tiene un sistema de electrones π deslocalizado que contiene 4n+2 π electrones, donde n es un número entero. Pueden formarse anillos aromáticos a partir de cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de diez átomos. Los aromáticos están opcionalmente sustituidos. El término "aromático" incluye grupos de arilo carbocíclico ("arilo", por ejemplo, fenilo) y arilo heterocíclico (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo condensado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

El término "carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos donde los átomos que forman la estructura principal del anillo son todos átomos de carbono. El término distingue de este modo anillos carbocíclicos de heterocíclicos en los que la estructura principal del anillo contiene al menos un átomo que es distinto de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos. En un aspecto, un arilo es un fenilo o un naftalenilo. En un aspecto, un arilo es un fenilo. En un aspecto, un arilo es un arilo C₆-C₁₀. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorradiado o un dirradiado (es decir, un grupo

arileno). Los arilenos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, fenil-1,2-eno, fenil-1,3-eno y fenil-1,4-eno.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical no aromático, alifático, monocíclico o policíclico, en el que cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. Los cicloalquilos pueden ser saturados o parcialmente insaturados. Los cicloalquilos pueden estar condensados con un anillo aromático, y el punto de unión está en un carbono que no es un átomo de carbono del anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo se seleccionan entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Dependiendo de la estructura, un grupo cicloalquilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo cicloalquilenilo, tal como, pero sin limitación, ciclopropan-1,1-diilo, ciclobutan-1,1-diilo, ciclopentan-1,1-diilo, ciclohexan-1,1-diilo, ciclohexan-1,4-diilo, cicloheptan-1,1-diilo, y similares). En un aspecto, un cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆.

El término "halo" o, como alternativa, "halógeno" o "haluro" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más átomos de haluro. En un aspecto, un haloalquilo es un haloalquilo C₁-C₄.

El término "haloalquilenilo" se refiere a un grupo alquilenilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más átomos de haluro. En un aspecto, un haloalquilenilo es un haloalquilenilo C₁-C₆. En otro aspecto, un haloalquilenilo es un haloalquilenilo C₁-C₄.

El término "fluoroalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de flúor. En un aspecto, un fluoroalquilo es un fluoroalquilo C₁-C₄.

El término "fluoroalquilenilo" se refiere a un alquilenilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de flúor. En un aspecto, un fluoroalquilenilo es un fluoroalquilenilo C₁-C₆. En otro aspecto, un fluoroalquilenilo es un fluoroalquilenilo C₁-C₄.

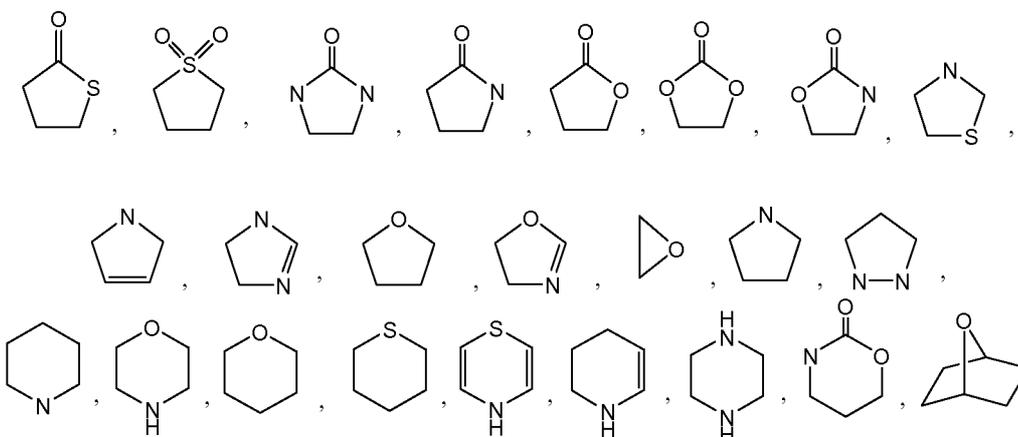
El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos esqueléticos del alquilo se seleccionan entre un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos. En un aspecto, un heteroalquilo es un heteroalquilo C₁-C₆.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a anillos heteroaromáticos (también conocidos como heteroarilos) y anillos heterocicloalquilo (también conocidos como grupos heteroalíclicos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos en el anillo o anillos, donde cada heteroátomo en el anillo o anillos se selecciona entre O, S y N, en el que cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que cualquier anillo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos (también conocidos como heterocicloalquilos) incluyen grupos que tienen únicamente 3 átomos en su sistema de anillos, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillos. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-condensados. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 3 miembros es aziridinilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es piridilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, oxazolidinonilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, aziridinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirrolin-2-ilo, pirrolin-3-ilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizidinilo. Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizidinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores pueden estar unidos a C o unidos a N donde esto sea posible. Por ejemplo, un grupo obtenido a partir de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Adicionalmente, un grupo obtenido a partir de imidazol puede ser imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos unidos a N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos a C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-condensados. Los heterociclos no aromáticos pueden estar sustituidos con uno o dos restos oxo (=O), tales como pirrolidin-2-ona.

Los términos "heteroarilo" o, como alternativa, "heteroaromático" se refiere a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizidinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo,

quinoxalino, naftiridinilo y fuopiridinilo. Los heteroarilos monocíclicos incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y furazanilo. En un aspecto, un heteroarilo contiene 0-3 átomos de N. En otro aspecto, un heteroarilo contiene 1-3 átomos de N. En otro aspecto, un heteroarilo contiene 0-3 átomos de N, 0-1 átomos de O y 0-1 átomos de S. En otro aspecto, un heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico. En un aspecto, heteroarilo es un heteroarilo C₁-C₉. En un aspecto, heteroarilo monocíclico es un heteroarilo C₁-C₅. En un aspecto, heteroarilo monocíclico es un heteroarilo de 5 miembros o de 6 miembros. En un aspecto, heteroarilo bicíclico es un heteroarilo C₆-C₉. Dependiendo de la estructura, un grupo heteroarilo puede ser un monorrádical o un dirradical (es decir, un grupo heteroarileno). En algunas realizaciones, los heterarilos están unidos a C.

Un grupo "heterocicloalquilo" o "heteroalíclico" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales pueden estar condensados con un arilo o heteroarilo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados heterociclos no aromáticos, incluyen:



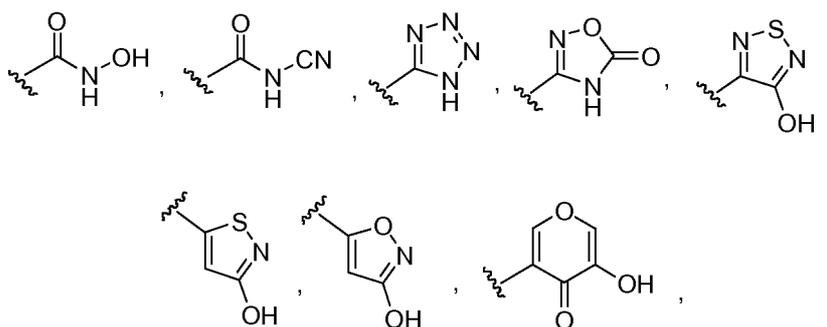
y similares. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo se selecciona entre oxazolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo e indolinilo. El término heteroalíclico también incluye todas las formas de anillo de los carbohidratos, incluyendo, pero sin limitación, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. En un aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₂-C₁₀. En otro aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₄-C₁₀. En un aspecto, un heterocicloalquilo contiene 0-2 átomos de N. En otro aspecto, un heterocicloalquilo contiene 0-2 átomos de N, 0-2 átomos de O o 0-1 átomos de S. En algunas realizaciones, los heterocicloalquilos están unidos a C. En algunas realizaciones, los heterocicloalquilos que incluyen al menos 1 átomo de N en el anillo están unidos a N.

La expresión "enlace" o "enlace simple" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos mediante el enlace se considera que son parte de una subestructura más grande. En un aspecto, cuando un grupo descrito en el presente documento es un enlace, el grupo referenciado está ausente permitiendo de este modo que se forme un enlace entre los grupos identificados restantes.

La expresión "anillo de tantos miembros" incluye cualquier estructura cíclica. La expresión "de tantos miembros" está destinada a indicar el número de átomos esqueléticos que constituyen el anillo. Por lo tanto, por ejemplo, ciclohexilo, piridinilo, piranilo y tiopiranilo son anillos de 6 miembros y ciclopentilo, pirrolilo, furanilo y tienilo son anillos de 5 miembros.

El término "resto" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Los restos químicos son habitualmente entidades químicas reconocidas incrustadas en, o adjuntadas a, una molécula.

Como se usa en el presente documento, "bioisótero de ácido carboxílico" se refiere a un grupo funcional o resto que muestra propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares a las de un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de bioisóteros de ácido carboxílico incluyen, pero sin limitación,



y similares.

- 5 La expresión "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo referenciado puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales individualmente e independientemente seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, alquilamina y amino, incluyendo grupos amino mono y di-sustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo, unos sustituyentes opcionales
- 10 pueden ser haluro, -CN , -NO_2 o L_sR_s , en los que L_s se selecciona independientemente entre un enlace, -O- , -C(=O)- , -C(=O)O- , -S- , -S(=O)- , $\text{-S(=O)}_2\text{-}$, -NH- , -NHC(=O)- , -C(=O)NH- , $\text{S(=O)}_2\text{NH-}$, $\text{-NHS(=O)}_2\text{-}$, -OC(=O)NH- , -NHC(=O)O- o $\text{-(alquilenos C}_1\text{-C}_6\text{)-}$; y cada R_s se selecciona entre H, alquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. En algunas realizaciones, se seleccionan sustituyentes opcionales entre halógeno, -CN , -NH_2 , -OH , $\text{-N(CH}_3\text{)}_2$, alquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi,
- 15 alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona y arilsulfona. En algunas realizaciones, un sustituyente opcional es halógeno, -CN , -NH_2 , -OH , $\text{-NH(CH}_3\text{)}$, $\text{-N(CH}_3\text{)}_2$, $\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{-CO}_2\text{alquilo}$, -C(=O)NH_2 , -C(=O)NHalquilo , $\text{-C(=O)N(alquilo)}_2$, $\text{-S(=O)}_2\text{NH}_2$, $\text{-S(=O)}_2\text{NH(alquilo)}$, $\text{-S(=O)}_2\text{N(alquilo)}_2$, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, -S-alquilo o $\text{-S(=O)}_2\text{alquilo}$. En algunas realizaciones, un sustituyente opcional es halógeno, -CN , -NH_2 , -OH , $\text{-NH(CH}_3\text{)}$, $\text{-N(CH}_3\text{)}_2$, -CH_3 , $\text{-CH}_2\text{CH}_3$, -CF_3 , -OCH_3 , $\text{-OCH}_2\text{CH}_3$ u -OCF_3 . En algunas
- 20 realizaciones, un sustituyente opcional es halógeno, -CN , -OH , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, $\text{-S-alquilo C}_1\text{-C}_4$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ y heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En algunas realizaciones, los grupos sustituidos están sustituidos con al menos uno de los sustituyentes opcionales precedentes. En algunas realizaciones, los grupos sustituidos están sustituidos con uno o dos de los sustituyentes opcionales precedentes. En algunas realizaciones, los grupos sustituidos están sustituidos con uno de los sustituyentes opcionales precedentes. En algunas
- 25 realizaciones, un sustituyente opcional en un átomo de carbono alifático (átomos de carbono acíclicos o cíclicos, saturados o insaturados, excluyendo átomos de carbono aromáticos) incluyen oxo ($=\text{O}$).

En determinadas realizaciones, los compuestos presentados en el presente documento poseen uno o más estereocentros y cada centro existe independientemente tanto en configuración R como S. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de las mismas. Se obtienen estereoisómeros, si se desea, por métodos, tales como, síntesis estereoselectiva y/o la separación de estereoisómeros mediante columnas cromatográficas quirales.

Los métodos y formulaciones descritos en el presente documento incluyen el uso de *N*-óxidos (si fuera adecuado), formas cristalinas (también conocidas como polimorfos) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos que tienen la estructura de Fórmula (I), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir en forma de tautómeros. Todos los tautómeros se incluyen dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento. En realizaciones específicas, los compuestos descritos en el presente documento existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en una forma no solvatada.

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en el presente documento, significa que no tiene ningún efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se esté tratando.

"Farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no abroge la actividad biológica o propiedades del compuesto, y sea relativamente no tóxico, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin provocar interacciones o efectos biológicos indeseables en de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no provoca irritación significativa a un organismo al que se administra y no abroga la actividad biológica y propiedades del

compuesto. En algunas realizaciones, se obtienen sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) con ácidos. También se obtienen sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) con una base para formar una sal.

5 El término "modular", tal como se usa en el presente documento, significa interactuar con una diana, bien directamente o bien indirectamente, con objeto de alterar la actividad de la diana, incluyendo, solo a modo de ejemplo, potenciar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana o prolongar la actividad de la diana.

10 El término "modulador", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que interactúa con una diana, bien directa o bien indirectamente. Las interacciones incluyen, pero sin limitaciones, las interacciones de un agonista, un agonista parcial, un agonista inverso y un antagonista. En una realización, un modulador es un antagonista.

15 El término "agonista", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un activador enzimático o un modulador hormonal que se une a un receptor específico y desencadena una respuesta en la célula. Un agonista imita la acción de un ligando endógeno (como LPA, prostaglandina, hormona o neurotransmisor) que se une al mismo receptor.

20 El término "antagonista", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula tal como un compuesto, que disminuye, inhibe o previene la acción de otra molécula o la actividad de un sitio receptor. Los antagonistas incluyen, pero sin limitaciones, antagonistas competitivos, antagonistas no competitivos, antagonistas competitivos, agonistas parciales y agonistas inversos.

25 La expresión "dependiente de ATX", tal como se usa en el presente documento, se refiere a afecciones o trastornos que no ocurrirían, o no ocurrirían en la misma medida, en ausencia de ATX.

La expresión "mediado por ATX", tal como se usa en el presente documento, se refiere a afecciones o trastornos que pueden ocurrir en ausencia de ATX pero que pueden ocurrir en presencia de ATX.

30 La expresión "dependiente de LPA", tal como se usa en el presente documento, se refiere a afecciones o trastornos que no ocurrirían, o no ocurrirían en la misma medida, en ausencia de LPA.

35 La expresión o "mediado por LPA", tal como se usa en el presente documento, se refiere a afecciones o trastornos que podrían ocurrir en ausencia de LPA pero que pueden ocurrir en presencia de LPA.

40 Con los términos "coadministración" o similares tal como se usa en el presente documento, se pretende abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente y se pretende que incluyan regímenes terapéuticos en los que los agentes se administran por la misma vía de administración o una diferente o al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

45 Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad profilácticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o compuesto que se está administrando que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se ha divulgado en el presente documento, requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de enfermedad. Una cantidad "eficaz" adecuada en cualquier caso individual se determina usando técnicas como un estudio de aumento de dosis.

50 Los términos "potencian" o "que potencian", tal como se usa en el presente documento, significan incrementar o prolongar la potencia o la duración un efecto deseado. Por lo tanto, en referencia a potenciar el efecto de agentes terapéuticos, el término "potenciación" se refiere a la capacidad para aumentar o prolongar, tanto en potencia como en duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad eficaz en la potenciación", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

Los términos "kit" y "artículo de fabricación" se usan como sinónimos.

60 Un "metabolito" de un compuesto descrito en el presente documento es un derivado de ese compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. La expresión "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolizado", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la suma de los procesos (que incluyen, pero no se limitan a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante los cuales un organismo modifica una sustancia particular.

65 Por lo tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas en un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza diversas reacciones oxidativas y reductoras, mientras que las uridin difosfato

glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. En algunas realizaciones, los compuestos que contienen ácido carboxílico forman conjugados de taurina *in vivo*. Los metabolitos de los compuestos divulgados en el presente documento se identifican opcionalmente mediante la administración de los compuestos a un huésped y el análisis de muestras de tejido del huésped o mediante incubación de los compuestos con células hepáticas *in vitro* y análisis de los compuestos resultantes.

La expresión "combinación farmacéutica", como se usa en el presente documento, significa un producto que es el resultado de la mezcla o la combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un coagente, se administran ambos a un paciente de manera simultánea en forma de una única entidad o dosis. El término "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un coagente, se administran a un paciente como entidades independientes tanto de manera simultánea, como de forma paralela o secuencial sin límites de tiempo intermedios especificados, en la que dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos compuestos en el organismo del paciente. Esto último también se aplica a un tratamiento de tipo cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más principios activos.

El término "sujeto" o "paciente" abarca a mamíferos y no mamíferos. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitaciones, cualquier miembro de la clase de mamíferos: seres humanos, primates no humanos, tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja, tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. En una realización, el mamífero es un ser humano.

Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento, tal como se usan en el presente documento, incluyen aliviar, disminuir o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, causar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar un estado causado por la enfermedad o afección o detener los síntomas de la enfermedad o afección, ya sea profiláctica y/o terapéuticamente.

Vías de administración

Entre las vías de administración se incluyen, pero sin limitaciones, las vías de administración oral, intravenosa, rectal, por aerosoles, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosal, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, solo a modo de ejemplo, la administración parenteral incluye las inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosa, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

En determinadas realizaciones, se administra un compuesto, tal como se describe en el presente documento, de un modo local más que sistémico, por ejemplo mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una formulación depot o de liberación sostenida. En realizaciones específicas, las formulaciones de acción prolongada se administran mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Además, en otras realizaciones, el fármaco se administra en un sistema de suministro de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de órgano. En tales realizaciones, los liposomas están dirigidos al órgano y se suspenderán de forma selectiva en el mismo. En otras realizaciones más, el compuesto, tal como se describe en el presente documento, se proporciona en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada o en forma de una formulación de liberación intermedia. En otras realizaciones más, el compuesto descrito en el presente documento se administra por vía tópica.

Formulaciones/Composiciones farmacéuticas

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de un modo convencional usando uno o más principios inactivos farmacéuticamente aceptables, que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Se puede encontrar un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento en, por ejemplo, Remington "The Science and Practice of Pharmacy, Decimonovena edición (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995). Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima edición. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), incorporados en el presente documento por referencia para dicha divulgación.

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula (I) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un principio inactivo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se administran como composiciones

farmacéuticas en las que un compuesto de Fórmula se mezcla con otros ingredientes activos, como en terapia de combinación. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. En otras realizaciones más, las composiciones farmacéuticas incluyen otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Una composición farmacéutica, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con otros componentes químicos (es decir, principios inactivos farmacéuticamente aceptables), tales como vehículos, excipientes, aglutinantes, agentes de carga, agentes de suspensión, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, agentes disgregantes, agentes de dispersión, tensioactivos, lubricantes, colorantes, diluyentes, solubilizantes, agentes humectantes, plastificantes, estabilizantes, potenciadores de la penetración, agentes humectantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, conservantes, o uno o más combinación de los mismos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Al practicar los métodos de tratamiento o uso proporcionados en el presente documento, las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en el presente documento se administran en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno o afección que se va a tratar. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y estado de salud relativo del sujeto, la potencia del compuesto utilizado así como de otros factores. Los compuestos se pueden usar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de las mezclas.

Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran a un sujeto mediante vías de administración apropiadas, incluyendo, pero sin limitaciones, las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea e intramuscular), intranasal, bucal, tópica o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir, pero sin limitaciones, dispersiones líquidas acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones acuosas, suspensiones, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposómicas, aerosoles, formas de dosificación oral sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, grageas, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación extendida, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones de múltiples partículas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se fabrican de forma convencional, tal como, solo a modo de ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, inclusión o compresión.

Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un compuesto de fórmula (I) como ingrediente activo en forma de ácido libre o de base libre en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los procedimientos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos (en caso adecuado), formas cristalinas, fases amorfas, así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en formas solvatadas y sin solvatar con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se consideran divulgados en el presente documento.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, cargas, tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otras, tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato cálcico. Si se desea, se añaden agentes disgregantes, tales como croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar, o ácido algínico, o una sal del mismo tal como alginato sódico. En algunas realizaciones, se añaden colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que se administran por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión contienen los ingredientes activos en mezcla con la carga, tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. En algunas realizaciones, se añaden estabilizantes.

Todas las formulaciones para administración oral están en dosis adecuadas para dicha administración.

En un aspecto, las formas de dosificación oral sólidas se preparan mezclando un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con uno o más de las siguientes: antioxidantes, agentes aromatizantes y materiales de vehículo, tales como aglutinantes, agentes de suspensión, agentes disgregantes, agentes de carga, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes y diluyentes.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas divulgadas en el presente documento están en forma de un comprimido (incluyendo un comprimido en suspensión, un comprimido de fusión rápida, un comprimido de disgregación por mordisco, un comprimido de disgregación rápida, un comprimido efervescente o un comprimido oblongo), una píldora, un polvo, una cápsula, dispersión sólida, solución sólida, una forma de dosificación bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación de liberación pulsátil, formas de dosificación multiparticuladas, perlas, pellas, gránulos. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de un polvo. En otras realizaciones adicionales, la formulación farmacéutica está en forma de un comprimido. En otras realizaciones, las formulaciones farmacéuticas del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas están en forma de una cápsula,

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas, por ejemplo, comprimidos, comprimidos efervescentes y cápsulas, se preparan mezclando partículas de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla voluminosa. La mezcla voluminosa se subdivide fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. En algunas realizaciones, las dosificaciones unitarias individuales incluyen recubrimientos de película. Estas formulaciones se fabrican mediante técnicas de formulación convencionales.

Las técnicas de formulación convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de los métodos: (1) mezcla en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación seca o no acuosa, (5) granulación húmeda, o (6) fusión. Entre los procedimientos se incluyen, por ejemplo, secado por pulverización, recubrimiento en cubeta, granulación en estado fundido, granulación, secado por pulverización o recubrimiento en lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento Wurster), recubrimiento tangencial, pulverización superior, formación de comprimidos, extrusión y similares.

Los vehículos adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitaciones, goma arábiga, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, caseinato sódico, lecitina de soja, cloruro sódico, fosfato tricálcico, fosfato dipotásico, estearoillactato de sodio, carragenano, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato, sacarosa, celulosa microcristalina, lactosa, manitol y similares.

Los agentes de carga adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitaciones, lactosa, carbonato cálcico, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato cálcico, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato (HPMCAS), sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro sódico, polietilenglicol y similares.

Los disgregante adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitaciones, almidón natural, tales como almidón de maíz o almidón de patata, almidón pregelatinizado o glicolato de almidón sódico, una celulosa, tal como metilcelulosa cristalina, metilcelulosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado, tal como glicolato de almidón sódico, un polímero reticulado, tal como crospovidona, una polivinilpirrolidona reticulada, alginato, tal como ácido algínico, o una sal de ácido algínico, tal como alginato sódico, una goma, tal como agar, guar, algarroba, karaya, pectina o tragacanto, glicolato sódico de almidón, bentonita, lauril sulfato sódico lauril sulfato sódico en combinación con almidón, y similares.

Los aglutinantes imparten cohesión a las formulaciones e dosificación sólidas orales: para la formulación de cápsulas rellenas de polvo, ayudan a la formación de tapones que pueden rellenarse para formar cápsulas blandas o duras y para la formulación de comprimidos, aseguran que el comprimido permanece intacta después de la compresión y ayudan a asegurar la uniformidad de la mezcla antes a un paso de compresión o carga. Los materiales adecuados para su uso como aglutinantes en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitaciones, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y celulosa microcristalina, dextrosa microcristalina, amilosa, silicato de magnesio y aluminio, ácidos polisacáridos, bentonitas, gelatina, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, crospovidona, povidona, almidón, almidón pregelatinizado, tragacanto, dextrina, un azúcar, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melazas, manitol, sorbitol, xilitol, lactosa, una goma natural o sintética, tales como goma arábiga, tragacanto, goma ghatti, mucílago de cáscara de isapol, almidón, polivinilpirrolidona, arabogalactano de alerce, polietilenglicol, ceras, alginato sódico y similares.

Los lubricantes o deslizantes adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitaciones, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, estearil fumarato sódico, sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos, tal como aluminio, calcio, magnesio, cinc, ácido esteárico, estearato sódico, estearato de magnesio, estearato de cinc, ceras, Stearowet®, ácido bórico, 5 benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, leucina, un polietilenglicol o un metoxipolietilenglicol como Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propilenglicol, oleato de sodio, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de glicerilo, lauril sulfato de magnesio o sodio, y similares.

Los diluyentes adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitaciones, azúcares (incluyendo lactosa, sacarosa y dextrosa), polisacáridos (incluyendo dextratos y maltodextrina), polioles (incluyendo manitol, xilitol y sorbitol), ciclodextrinas y similares.

Los agentes humectantes adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietilensorbitano, monolaurato de polioxietilensorbitano, 15 compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, Polyquat 10®), oleato de sodio, lauril sulfato sódico, estearato de magnesio, docusato sódico, triacetina, vitamina E TPGS y similares.

Los tensioactivos adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, lauril sulfato sódico, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitano, polisorbatos, poloxámeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF), y similares.

Los agentes de suspensión adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitaciones, polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 o polivinilpirrolidona K30, polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000 o de aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000 o de aproximadamente 7000 a aproximadamente 5400, copolímero de 25 vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato -80, hidroxietilcelulosa, alginato sódico, gomas, tales como, por ejemplo, goma tragacanto y goma arábica, goma guar, xantanas, incluyendo goma xantana azúcares, celulósicos, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato -80, alginato sódico, monolaurato de sorbitano polietoxilado, monolaurato de sorbitano polietoxilado, 30 povidona y similares.

Debe apreciarse que existe una superposición considerable entre los aditivos utilizados en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento. Por lo tanto, los aditivos enumerados anteriormente deberían tomarse como ejemplos meramente, y no como limitativos, de los tipos de aditivos que pueden incluirse en formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Un experto en la 35 materia puede determinar fácilmente las cantidades de dichos aditivos, de acuerdo con las propiedades particulares deseadas.

Los comprimidos por compresión son formas de dosificación sólidas preparadas compactando la mezcla voluminosa de las formulaciones descritas anteriormente.

45 En diversas realizaciones, los comprimidos incluirán uno o más agentes aromatizantes.

En otras realizaciones, los comprimidos incluirán una película que rodea la pastilla comprimida final. En algunas realizaciones, el recubrimiento de película puede proporcionar una liberación retardada del compuesto Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, desde la formulación.

Se puede preparar una cápsula, por ejemplo, colocando la mezcla voluminosa de la formulación del compuesto descrito anteriormente, dentro de una cápsula. En algunas realizaciones, las formulaciones (suspensiones y soluciones no acuosas) se colocan en una cápsula de gelatina blanda. En otras realizaciones, las formulaciones se 55 colocan en cápsulas de gelatina estándar o cápsulas que no son de gelatina, tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otras realizaciones, la formulación se coloca en una cápsula de rociado, en la que la cápsula se traga entera o la cápsula se abre y el contenido se rocía en los alimentos antes de comer.

En diversas realizaciones, las partículas del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en una masa, tal como un comprimido, que 60 tiene una dureza suficiente para proporcionar una composición farmacéutica que se desintegra sustancialmente en menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 55 minutos o menos de aproximadamente 60 minutos, para administración oral, liberando así la 65 formulación en el fluido gastrointestinal.

En otras realizaciones, un polvo que incluye un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula para incluir uno o más excipientes y aromas farmacéuticos. Tal polvo se prepara, por ejemplo, mezclando el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excipientes farmacéuticos opcionales para formar una composición de mezcla voluminosa. En realizaciones adicionales también se incluyen un agente de suspensión y/o un agente humectante. Esta mezcla voluminosa está subdividida uniformemente en envases de dosificación unitaria o unidades de envasado multidosis.

En todavía otras realizaciones, también se preparan polvos efervescentes. Las sales efervescentes se han usado para dispersar medicamentos en agua para la administración oral.

En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de dosificación oral sólidas se formulan para proporcionar una liberación controlada del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Liberación controlada se refiere a la liberación del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a partir de una forma de dosificación en la que se incorpora de acuerdo con un perfil deseado durante un período de tiempo prolongado. Los perfiles de liberación controlada incluyen, por ejemplo, liberación sostenida, liberación prolongada, liberación pulsátil y liberación retardada. En contraste con las composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada permiten la administración de un agente a un sujeto durante un período prolongado de tiempo de acuerdo con un perfil predeterminado. Dichas velocidades de liberación pueden proporcionar niveles terapéuticamente eficaces del agente durante un período de tiempo prolongado y, de este modo, proporcionar un período más largo de respuesta farmacológica mientras se minimizan los efectos secundarios en comparación con las formas de dosificación de liberación rápida convencionales. Dichos períodos más largos de respuesta proporcionan muchos beneficios inherentes que no se logran con las correspondientes preparaciones de liberación inmediata de acción corta.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento se formulan como formas de dosificación oral recubiertas entéricas de liberación retardada, es decir, como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento que utiliza un recubrimiento entérico para afectar a la liberación en el intestino delgado o grueso. En un aspecto, la forma de dosificación con recubrimiento entérico es una pastilla/molde comprimido o moldeado o extruido (recubierto o no) que contiene gránulos, polvo, pellas, perlas o partículas del ingrediente activo y/u otros componentes de la composición, que están recubiertos o sin recubrimiento. En un aspecto, la forma de dosificación oral recubierta entérica está en forma de una cápsula que contiene pellas, perlas o gránulos, que incluyen un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que está recubierto o no recubierto.

Cualquier recubrimiento debe aplicarse a un espesor suficiente para que el recubrimiento completo no se disuelva en los fluidos gastrointestinales a un pH inferior a aproximadamente 5, pero sí se disuelva a un pH de aproximadamente 5 o superior. Los recubrimientos se seleccionan normalmente de cualquiera de los siguientes:

Goma laca: este recubrimiento se disuelve en medios de pH > 7; Polímeros acrílicos: los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen copolímeros de ácido metacrílico y copolímeros de metacrilato de amonio. Las series Eudragit E, L, S RL, RS y NE (Rohm Pharma) están disponibles solubilizadas en disolvente orgánico, dispersión acuosa o polvos secos. Las series Eudragit RL, NE y RS son insolubles en el tracto gastrointestinal, pero son permeables y se utilizan principalmente para el colon. La serie Eudragit E se disuelve en el estómago. Las series Eudragit L, L-30D y S son insolubles en el estómago y se disuelven en el intestino; Ftalato de acetato de polivinilo (PVAP) - El PVAP se disuelve en pH > 5 y es mucho menos permeable al vapor de agua y los fluidos gástricos.

Las técnicas de recubrimiento convencionales, tales como el recubrimiento por pulverización o en bandeja, se emplean para aplicar recubrimientos. El espesor del recubrimiento debe ser suficiente para garantizar que la forma de dosificación oral permanece intacta hasta que se alcanza el sitio deseado de administración tópica en el tracto intestinal.

En otras realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento se administran usando una forma de dosificación pulsátil. Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación inmediata en puntos de tiempo predeterminados después de un tiempo de retardo controlado o en sitios específicos. Ejemplos de formas de dosificación pulsátil y métodos de su fabricación se divulgan en las patentes de Estados Unidos n.º 5.011.692, 5.017.381, 5.229.135, 5.840.329 y 5.837.284. En una realización, la forma de dosificación pulsátil incluye al menos dos grupos de partículas (es decir, multiparticulados) que contienen cada uno la formulación descrita en el presente documento. El primer grupo de partículas proporciona una dosis sustancialmente inmediata del compuesto Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tras la ingestión por un mamífero. El primer grupo de partículas puede estar sin recubrir o incluir un recubrimiento y/o sellador. En un aspecto, el segundo grupo de partículas comprende partículas recubiertas. El recubrimiento en el segundo grupo de partículas proporciona un retraso de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 7 horas después de la ingestión antes de la liberación de la segunda dosis. Los recubrimientos adecuados para composiciones farmacéuticas se describen en el presente documento o son conocidos en la materia.

En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen partículas de un compuesto de

Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente dispersante o agente de suspensión para la administración oral a un sujeto. Las formulaciones pueden ser un polvo y/o gránulos para la suspensión, y al mezclarse con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente uniforme.

5 En un aspecto, las formas de dosificación de formulación líquida para administración oral están en forma de suspensiones acuosas seleccionadas del grupo que incluye, pero sin limitaciones, dispersiones orales acuosas farmacéuticamente aceptables, emulsiones, soluciones, elixires, geles y jarabes. Véase, por ejemplo, Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2ª Ed., pp. 754-757 (2002). Además de las partículas del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, las formas de dosificación líquidas incluyen aditivos, 10 tales como: (a) agentes disgregantes; (b) agentes de dispersión; (c) agentes humectantes; (d) al menos un conservante, (e) agentes potenciadores de la viscosidad, (f) al menos un agente edulcorante y (g) al menos un agente aromatizante. En algunas realizaciones, las dispersiones acuosas pueden incluir adicionalmente un inhibidor cristalino.

15 Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente uno o más agentes de ajuste del pH o agentes tampón, incluyendo ácidos tales como ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato sódico, borato sódico, citrato de sodio, acetato sódico, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo 20 aceptable.

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente una o más sales en una cantidad requerida para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Dichas sales incluyen las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, 25 tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

Otras composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfen y 30 tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio

En una realización, las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en el presente documento permanecen en un estado homogéneo, como se define en la farmacopea USP Pharmacists' Pharmacope (edición de 2005, capítulo 35 905), durante al menos 4 horas. En una realización, una suspensión acuosa se resuspende en una suspensión homogénea mediante agitación física que dura menos de 1 minuto. Aún en otra realización, no es necesaria agitación para mantener una dispersión acuosa homogénea

Los ejemplos de agentes disgregantes para usar en las suspensiones y dispersiones acuosas incluyen, pero sin limitaciones, un almidón, por ejemplo, un almidón natural, tales como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado o glicolato de almidón sódico; una celulosa, tal como metilcelulosa cristalina, metilcelulosa, 40 croscarmelosa o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada; un almidón reticulado, tal como glicolato de almidón sódico; un polímero reticulado, tal como crospovidona; una polivinilpirrolidona reticulada; alginato, tal como ácido algínico, o una sal de ácido algínico, tal como alginato sódico; una goma, tal como agar, guar, algarroba, karaya, pectina o tragacanto; glicolato sódico de almidón bentonita; una esponja natural; un tensioactivo; una resina tal como una resina de intercambio catiónico; pulpa de cítricos; laurilsulfato sódico; lauril sulfato sódico en combinación con almidón; y similares.

50 En algunas realizaciones, los agentes dispersantes adecuados para las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en la presente incluyen, por ejemplo, polímeros hidrófilos, electrolitos, Tween® 60 o 80, PEG, polivinilpirrolidona, y los agentes dispersantes basados en carbohidratos tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, y éteres de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y éteres de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de 55 hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros; y poloxaminas. En otras realizaciones, el agente dispersante se selecciona de un grupo que no comprende uno de los siguientes agentes: polímeros hidrófilos; electrolitos; Tween® 60 o 80; PEG; polivinilpirrolidona (PVP); hidroxipropilcelulosa y éteres de hidroxipropilcelulosa; hidroxipropil metilcelulosa y éteres de hidroxipropil 60 metilcelulosa; carboximetilcelulosa sódica; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato; celulosa no cristalina; silicato de magnesio aluminio; trietanolamina; alcohol polivinílico (PVA); polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído; poloxámeros; o poloxaminas.

65 Los agentes humectantes adecuados para las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en la presente

incluyen, pero sin limitaciones, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno (por ejemplo, los Tweens® disponibles comercialmente, tales como, por ejemplo, Tween 20® y Tween 80®, y polietilenglicoles, ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietilensorbitano, monolaurato de polioxietilensorbitano, oleato de sodio, lauril sulfato sódico, docusato sódico, triacetina, vitamina E TPGS, taurocolato sódico, simeticona, fosfatidilcolina y similares.

Los conservantes adecuados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas en la presente incluyen, por ejemplo, sorbato de potasio, parabenos (por ejemplo, metilparabeno y propilparabeno), ácido benzoico y sus sales, otros ésteres de ácido parahidroxibenzoico tal como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o alcohol bencílico, compuestos fenólicos tales como fenol o compuestos cuaternarios tales como cloruro de benzalconio. Los conservantes, tal como se usa en el presente documento, se incorporan en la forma de dosificación a una concentración suficiente para inhibir el crecimiento microbiano.

Los agentes potenciadores de la viscosidad adecuados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitaciones, metilcelulosa, goma xantana carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, Plasdon® S-630, carbómero, alcohol polivinílico, alginatos, goma arábica, quitosanos y combinaciones de los mismos. La concentración del agente potenciador de la viscosidad dependerá del agente seleccionado y de la viscosidad deseada.

En algunas realizaciones, las formulaciones líquidas también incluyen diluyentes inertes usados habitualmente en la materia, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes. Ejemplos de emulsionantes son alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, lauril sulfato sódico, docusato sódico, colesterol, ésteres de colesterol, ácido taurocólico, fosfatidilcolina, aceites, tales como aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de linaza y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas sustancias y similares.

Formulaciones intranasales representativas se describen en, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos n.º 4.476.116; 5.116.817; 6.391.452; Ansel, H. C. et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sexta Ed. (1995); Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21.ª edición, 2005. La elección de vehículos adecuados depende de la naturaleza exacta de la forma de dosificación nasal deseada, por ejemplo, soluciones, suspensiones, pomadas o geles. Las formas de dosificación nasal contienen generalmente grandes cantidades de agua, además del ingrediente activo. cantidades menores de otros ingredientes tales como ajustadores de pH, emulsionantes o agentes dispersantes, conservantes, tensioactivos, agentes gelificantes, o agentes tampón y otros estabilizantes y solubilizantes están opcionalmente presentes. Preferentemente, la forma de dosificación nasal debe ser isotónica con secreciones nasales.

Para la administración por inhalación, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula para su uso como un aerosol, una neblina o un polvo. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol en envases presurizados o un nebulizador, usando un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la dosis unitaria puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, tales como, solo a modo de ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla de polvo del compuesto descrito en el presente documento y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones bucales que incluyen un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran usando diversas formulaciones conocidas en la materia. Por ejemplo, dichas formulaciones incluyen, pero sin limitaciones, las patentes de Estados Unidos números 4.229.447, 4.596.795, 4.755.386 y 5.739.136. Además, las formas de dosificación bucales descritas en el presente documento pueden incluir, adicionalmente, un vehículo polimérico bioerosionable (hidrolizable) que también sirve para adherir la forma de dosificación a la mucosa bucal. Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas o geles formulados de una manera convencional.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se preparan como formas de dosificación transdérmica. En una realización, las formulaciones transdérmicas descritas en el presente documento incluyen al menos tres componentes: (1) una formulación de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un potenciador de la penetración; y (3) un adyuvante acuoso. En algunas realizaciones, las formulaciones transdérmicas incluyen componentes adicionales tales como, pero sin limitaciones, agentes gelificantes, cremas y bases de pomadas, y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones transdérmicas incluyen además un material de refuerzo tejido o no tejido para potenciar la absorción y evitar la eliminación de la formulación transdérmica de la piel. En otras realizaciones, las formulaciones transdérmicas descritas en este documento pueden mantener un estado saturado o sobresaturado para estimular la difusión en la piel.

En un aspecto, las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica de compuestos descritos en el presente documento emplean dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y pueden ser emulsiones lipófilas o soluciones acuosas tamponadas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. En un aspecto, dichos parches se construyen para la dispensación continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos. Aún más, pueden lograrse la administración transdérmica de los compuestos descritos en el presente documento mediante parches iontoforéticos y similares. En un aspecto, los parches transdérmicos proporcionan la administración controlada del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, los dispositivos transdérmicos tienen forma de una venda que comprende un elemento de soporte, un depósito que contienen el compuesto opcionalmente junto con portadores, opcionalmente una barrera de control de velocidad para administrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo y medios para fijar el dispositivo a la piel.

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula en una composición farmacéutica adecuada para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa. En un aspecto, las formulaciones adecuadas para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles farmacéuticamente aceptables y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, cremofor y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, usando un recubrimiento como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas para inyección subcutánea también contienen aditivos tales como agentes conservantes, humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión. La prevención del crecimiento de microorganismos puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. En algunos casos es deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede efectuar mediante el uso de agentes retardantes de la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Para las inyecciones intravenosas, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Para administración transmucosal, se usan en la formulación penetrantes adecuados para la barrera a permear. Dichos penetrantes se conocen generalmente en la materia. Para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas, preferentemente con tampones o excipientes fisiológicamente compatibles. Tales excipientes son conocidos.

Las inyecciones parenterales pueden implicar inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o envases multidosis, con un conservante añadido. La composición farmacéutica descrita en este documento puede estar en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos, y puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. En un aspecto, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

En determinadas realizaciones, se pueden usar sistemas de administración para compuestos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, liposomas y emulsiones. En determinadas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento también pueden incluir un polímero mucoadhesivo, seleccionado de entre, por ejemplo, carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metilmetacrilato), poli(acrilamida), policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato sódico y dextrano.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar por vía tópica y se pueden formular en diversas composiciones administrables tópicamente, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barritas medicadas, bálsamos, cremas o pomadas. Dichos compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes de ajuste de la tonicidad, tampones y conservantes.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula en composiciones rectales, tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención, que contienen bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG y similares. En las formas de supositorios de las composiciones, se funde primero una cera de bajo punto de fusión tal como, pero sin limitaciones, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

65

Métodos de dosificación y pautas de tratamiento

- En una realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones que se beneficiarían de la inhibición de la actividad de ATX. Además, un método para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en este documento en un sujeto que necesita tal tratamiento implica la administración de composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de Fórmula (I) o un solvato farmacéuticamente aceptable o farmacéuticamente aceptable del mismo, en cantidades terapéuticamente eficaces para dicho sujeto.
- En determinadas realizaciones, las composiciones que contienen el o los compuestos descritos en el presente documento se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente al menos uno de los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades eficaces para este uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los fármacos y el criterio del médico responsable del tratamiento. Las cantidades terapéuticamente eficaces se determinan opcionalmente por métodos que incluyen, pero sin limitaciones, un ensayo clínico de aumento de la dosis.
- En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en el presente documento se administran a un paciente susceptible o en riesgo de sufrir una enfermedad, trastorno o afección. Dicha cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud del paciente, el peso y similares. Cuando se usa en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos y el criterio del médico responsable del tratamiento. En un aspecto, los tratamientos profilácticos incluyen la administración a un mamífero, que previamente experimentó al menos un síntoma de la enfermedad que se está tratando y está actualmente en remisión, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para prevenir un regreso de los síntomas de la enfermedad o afección.
- En ciertas realizaciones en las que el estado del paciente no mejora, según la discreción del médico, la administración de los compuestos se administra de forma crónica, es decir, durante un período de tiempo prolongado, incluyendo durante la vida del paciente, con el fin de aliviar o, de otro modo, controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.
- En ciertas realizaciones, la dosis del fármaco que se está administrando se puede reducir de forma temporal o suspender de forma temporal durante un determinado periodo de tiempo (es decir, un "descanso del fármaco"). En realizaciones específicas, la duración del descanso del fármaco varía de 2 días a 1 año, incluyendo únicamente a modo de ejemplo, 2 días 3 días 4 días 5 días 6 días 7 días 10 días 12 días 15 días 20 días 28 días o más de 28 días. La reducción de la dosis durante un descanso de fármaco es, a modo de ejemplo únicamente, del 10 %-100 %, incluyendo únicamente a modo de ejemplo 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % y 100 %.
- Una vez que se ha producido mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, en realizaciones específicas, se reduce la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantenga la mejora del enfermedad, trastorno o afección. En determinadas realizaciones, sin embargo, el paciente requiere tratamiento intermitente sobre una base a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas.
- La cantidad de un agente dado que corresponda a tal cantidad varía dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso, sexo) del sujeto o huésped que necesita tratamiento, pero puede, sin embargo, determinarse de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración, la afección que se está tratando y el sujeto o huésped que se está tratando. En general, sin embargo, las dosis usadas para el tratamiento de seres humanos adultos normalmente están en el intervalo de 0,01 mg a 5.000 mg al día. En un aspecto, las dosis usadas para el tratamiento de seres humanos adultos son de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg al día. En una realización, la dosis deseada se presenta de forma conveniente en una única dosis o en dosis divididas administradas de forma simultánea (o durante un periodo corto de tiempo) o a intervalos adecuados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis al día.
- En una realización, las dosis diarias adecuadas para el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritas en el presente documento son de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg por peso corporal. En realizaciones específicas, una dosis diaria indicada en un mamífero grande, incluyendo, pero sin limitaciones, seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.000 mg, administrada convenientemente en dosis divididas, incluyendo, pero sin limitaciones, hasta cuatro veces al día.
- En una realización, la dosificación diaria se administra en forma de liberación prolongada. En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración oral comprenden desde

aproximadamente 1 a 500 mg de principio activo. En otras realizaciones, la dosis diaria o la cantidad de sustancia activa en la forma de dosificación son menores o mayores que los intervalos indicados en el presente documento, basado en una serie de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual. En diversas realizaciones, las dosificaciones diarias y unitarias se alteran dependiendo de una serie de variables, que incluyen, pero sin limitaciones, la actividad del compuesto usado, la enfermedad o afección que se va a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que se esté tratando y el juicio del médico responsable.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos se determinan mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales experimentales, incluyendo, pero sin limitaciones, la determinación de la DL₅₀ y la DE₅₀. La relación de dosis entre LOS efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre DL₅₀ y DE₅₀. En determinadas realizaciones, los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivo celular y estudios en animales se usan para formular el intervalo de dosificación diaria terapéuticamente eficaz y/o la cantidad de dosificación unitaria terapéuticamente eficaz para su uso en mamíferos, incluyendo seres humanos. En algunas realizaciones, La cantidad de dosificación diaria de los compuestos descritos en el presente documento se encuentra dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE₅₀ con una toxicidad mínima. En determinadas realizaciones, la dosificación diaria y/o la cantidad de dosificación unitaria varían dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la ruta de administración utilizada.

Tratamientos de combinación

En determinados casos, es adecuado administrar al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente terapéutico. Únicamente a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente al recibir uno de los compuestos descritos en el presente documento es inflamación, puede ser apropiado administrar un agente antiinflamatorio en combinación con el agente terapéutico inicial.

O, en una realización, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en el presente documento se mejora mediante la administración de un adyuvante (es decir, el propio adyuvante puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global para el paciente mejora). O, en algunas realizaciones, el beneficio experimentado por un paciente se incrementa administrando uno de los compuestos descritos en el presente documento con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico.

En una realización específica, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con un segundo agente terapéutico, en el que el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el segundo agente terapéutico modulan diferentes aspectos de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, proporcionando de ese modo un mayor beneficio global que la administración de cualquier agente terapéutico solo.

En cualquier caso, con independencia de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

En determinadas realizaciones, se utilizarán diferentes dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en el presente documento en la formulación de composiciones farmacéuticas y/o pautas de tratamiento cuando los compuestos descritos en el presente documento se administran en combinación con uno o más agentes adicionales, tales como un fármaco terapéuticamente eficaz adicional, un adyuvante o similar. Las dosificaciones terapéuticamente efectivas de fármacos y otros agentes para uso en regímenes de tratamiento combinados se pueden determinar por medios similares a los expuestos anteriormente en el presente documento para los propios principios activos. Además, los métodos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento engloban el uso de la dosificación metronómica, es decir, la administración de dosis más bajas y más frecuentes para minimizar los efectos secundarios tóxicos. En algunas realizaciones, una pauta de tratamiento de combinación abarca regímenes de tratamiento en los que la administración de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se inicia antes, durante o después del tratamiento con un segundo agente descrito en el presente documento y continúa hasta cualquier momento durante el tratamiento con el segundo agente o después de la finalización del tratamiento con el segundo agente. También incluye tratamientos en los que un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el segundo agente que se están usando en combinación se administran simultáneamente o en diferentes momentos y/o en intervalos decrecientes o crecientes durante el período de tratamiento. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que comienzan y terminan varias veces para ayudar con el tratamiento clínico del paciente.

Las composiciones y los métodos para terapia de combinación se proporcionan en el presente documento. De acuerdo con un aspecto, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento se usan para tratar enfermedades o afecciones que dependen o están mediadas por ATX.

Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la o las afecciones para las que se busca alivio, se modifica de acuerdo con diversos factores. Estos factores incluyen la enfermedad, trastorno o afección que padece el sujeto, así como la edad, el peso, el sexo, la dieta y el estado médico del sujeto. Por lo tanto, en algunos casos, la pauta de dosificación realmente empleada varía y, en algunas realizaciones, se desvía de las pautas de dosificación expuestas en el presente documento.

Para las terapias de combinación descritas en el presente documento, las dosificaciones de los compuestos administrados de forma conjunta variarán dependiendo del tipo de cofármaco utilizado, del fármaco específico utilizado, de la enfermedad o afección que se esté tratando y así sucesivamente. En realizaciones adicionales, cuando se administran de forma conjunta con uno o más agentes terapéuticos, el compuesto proporcionado en el presente documento se administra simultáneamente con el uno o más agentes terapéuticos diferentes o secuencialmente.

En terapias combinadas, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es uno de los compuestos descritos en este documento) se administran en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si la administración es simultánea, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan, a modo de ejemplo únicamente, en una única forma unificada o en múltiples formas (por ejemplo, como una sola píldora o como dos píldoras separadas). En una realización, uno de los agentes terapéuticos se administra en dosis múltiples, y en otra, dos (o más si están presentes) se administran en dosis múltiples. En algunas realizaciones de administración no simultánea, los tiempos entre las dosis múltiples varían desde más de cero semanas hasta menos de cuatro semanas. Además, los métodos, composiciones y formulaciones de combinación no deben limitarse al uso de solo dos agentes; el uso de combinaciones terapéuticas múltiples también está previsto.

Los compuestos de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, y las terapias de combinación se administran antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección, y el tiempo de administración de la composición que contiene un compuesto varía. Por lo tanto, en una realización, los compuestos descritos en este documento se usan como profiláctico y se administran continuamente a sujetos con una propensión a desarrollar afecciones o enfermedades con el fin de prevenir la aparición de la enfermedad o afección. En otra realización, los compuestos y composiciones se administran a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas. En realizaciones específicas, un compuesto descrito en este documento se administra tan pronto como sea posible después de que se detecta o se sospecha el comienzo de una enfermedad o afección y durante un período de tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad. En algunas realizaciones, la longitud requerida para el tratamiento varía, y la longitud del tratamiento se ajusta para adaptarse a las necesidades específicas de cada sujeto. Por ejemplo, en realizaciones específicas, un compuesto descrito en el presente documento o una formulación que contiene el compuesto se administra durante al menos 2 semanas, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años.

A modo de ejemplo, las terapias que combinan un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con inhibidores de la síntesis de LPA o antagonistas del receptor de LPA, actuando en el mismo u otros puntos en la síntesis de LPA o vía de señalización, son abarcados en el presente documento para el tratamiento de enfermedades o afecciones tal como se describen en el presente documento.

Ejemplos de agentes para su uso en combinación con compuestos de fórmula (I)

En otra realización descrita en el presente documento, los métodos para el tratamiento o prevención de afecciones o enfermedades, tales como trastornos proliferativos, incluyendo cáncer, que comprende la administración a un mamífero de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de entre, a modo de ejemplo únicamente, alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no pegilada), bevacizumab, cetuximab, compuestos a base de platino como cisplatino, cladribina, daunorubicina/doxorubicina/idarubicina, irinotecán, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, Paclitaxel™, taxol, temozolomida, tioguanina o clases de medicamentos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, interferones como interferón alfa, mostazas nitrogenadas, tales como busulfán o melfalán o mecloretamina, retinoides tales como tretinoína, inhibidores de topoisomerasa como irinotecán o topotecán, inhibidores de tirosina cinasa como gefinitinib o imatinib, o agentes para tratar los signos o síntomas inducidos por dicha terapia, que incluyen alopurinol, filgrastim, granisetrón/ondansetrón/palonosetrón, dronabinol.

En un aspecto, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra o formula en combinación con uno o más agentes anticancerosos. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes anticancerosos son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes anticancerosos incluyen, pero sin limitaciones, cualquiera de los siguientes: gopipol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido todo trans-retinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido todo-*trans*-retinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib, geldanamicina, 17-N-*alilamino*-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412 o PD184352, Taxol™ (paclitaxel), y análogos de Taxol™, tal como Taxotere™. También se ha demostrado que los compuestos que tienen el esqueleto de taxano básico como una característica de estructura

común tienen la capacidad de detener células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados y pueden ser útiles para tratar el cáncer en combinación con los compuestos descritos en este documento.

- 5 Otros ejemplos de agentes anticancerosos para su uso en combinación con los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen inhibidores de la señalización de la proteína cinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002; Inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (por ejemplo, rituxan).
- 10 Otros agentes anticancerosos para su uso en combinación con los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen uno o más de los siguientes: abiraterona; abarelix; adriamicina; actinomicina; acivicina; aclarubicina; acodazol clorhidrato; acronina; adozelesina; aldesleukina; alemtuzumab; alopurinol; alitretinoína; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; ácido aminolevulínico; amifostina; amsacrina; anastrozol; antramincina; aprepitant; trióxido arsénico; asparaginasa; asperlina; azacitidina;
- 15 azetepa; azotomicina; batimastat; bendamustina clorhidrato; benzodepa; bevacizumab; bexaroteno; bicalutamida; bisantreno cloridrato; dimesilato de bisnafida; bizelesina; bleomicina; sulfato de bleomicina: bortezomib; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; carubicina clorhidrato; carzelesina; capecitabina; cedefingol; cetuximab; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; clofarabina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dasatinib; daunorrubicina
- 20 clorhidrato; dactinomicina; darbepoetina alfa; decitabina; degarelix; denileukin diftotox; dexormaplatino; dexrazoxano clorhidrato; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; doxorubicina clorhidrato; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; eflornitina clorhidrato; elsamitrucina; eltrombopag olamina; enloplatino; enpromato; epiropidina; epirubicina clorhidrato; epoetina alfa; erbulozol; erlotinib clorhidrato; esorubicina clorhidrato; estramustina; fosfato de estramustina sódica; etanidazol;
- 25 etopósido; etopósido fosfato; etoprina; everolimus; exemestano; fadrozol clorhidrato; fazarabina; fenretinida; filgrastim; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; fulvestrant; gefitinib; gemcitabina; gemcitabina clorhidrato; gemcitabina-cisplatino; gemtuzumab ozogamicina; acetato de goserelina; acetato de histrelina; hidroxuurea; idarrubicina clorhidrato; ifosfamida; iimofosina; ibritumomab tiuxetan; idarubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; imiquimod; interleucinall (incluida la interleucina II recombinante o
- 30 r1L2), interferón alfa -2a; interferón alfa -2b; interferón alfa -n1; interferón alfa -n3; interferón alfa -1a; interferón gamma-1b; ioprolatino; irinotecán clorhidrato; ixabepilona; acetato de lanreotida; lapatinib; lenalidomida; letrozol; acetato de leuprolida; leucovorina cálcico; acetato de leuprolida; levamisol; citarabina liposómica; liarozol clorhidrato; lometrexol sódico; lomustina; losoxantrona clorhidrato; masoprocol; maitansina; mecloretamina clorhidrato; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico;
- 35 metoxsalen; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina C; mitosper; mitotano; mitoxantrona clorhidrato; ácido micofenólico; fenpropionato de nandrolona; nelarabina; nilotinib; nocodazol; nofetumomab; nogalamicina; ofatumumab; oprelvekina; ormaplatino; oxaliplatino; oxisuran; paclitaxel; palifermina; palonosetrón clorhidrato; pamidronato; pegfilgrastim; pemetrexed disódico; pentostatina; panitumumab; pazopanib clorhidrato; pemetrexed disódico; plerixafor; pralatrexato; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina;
- 40 sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfán; piroxantrona clorhidrato; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; porfiromicina; prednimustina; procarbazona clorhidrato; puomicina; puomicina clorhidrato; pirazofurina; quinacrina; raloxifeno clorhidrato; rasburicasa; vacuna bivalente de HPV recombinante; vacuna tetravalente de HPV recombinante; riboprina; roglitimida; rituximab; romidepsina; romiplostim; safingol; safingol clorhidrato; sargramostim; semustina; simtrazeno; sipuleucel-T; sorafenib; esparfosato sódico; esparomicina;
- 45 espirogermanio clorhidrato; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; malato de sunitinib; talisomicina; citrato de tamoxifeno; tecogalan sódico; tegafur; teloxantrona clorhidrato; temozolomida; temporquina; tamsirólimus; tenipósido; teroxirona; testolactona; talidomida; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; topotecán clorhidrato; toremifeno; tositumomab y tositumomab I131 yodo; trastuzumab; acetato de trestolona; tretinoína; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina, tubulozol clorhidrato;
- 50 mostaza de uracilo; uredepa; valrubicina; vapreotida; verteporquina; vinblastina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorinostat; vorozol; zeniplatino; zinostatina; ácido zoledrónico; y zorubicina clorhidrato.
- 55 Aún otros agentes anticancerosos para su uso en combinación con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, por ejemplo, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilalcona (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero sin limitaciones, análogo de ácido fólico
- 60 (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Ejemplos de productos naturales para su uso en combinación con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero sin limitaciones, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa) o modificadores de la respuesta biológica (por

ejemplo, interferón alfa).

Ejemplos de agentes alquilantes para su uso en combinación con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero sin limitaciones, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, thiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.) o triazenos (decarbazona, etc.). Ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero sin limitaciones, análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Ejemplos de hormonas y antagonistas para su uso en combinación con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero sin limitaciones, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestágenos (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilstilbestrol, etinilestradiol), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximetona), antiandrógeno (por ejemplo, flutamida), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida). Otros agentes que se pueden usar en los métodos y composiciones descritos en el presente documento para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación con platino (por ejemplo, cisplatino, carboblatino), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiourea), derivado de metilhidrazina (por ejemplo, procarbazona), supresor adrenocortical (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida).

Los ejemplos de agentes anticancerosos que actúan deteniendo células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: erbulozol, dolastatin 10, isotionato de mivobulina, vincristina, NSC-639829, discodermolida, ABT-751, altorirtinas (tal como, altorirtina A y altorirtina C), espongistatinas (tales como espongistatina 1, espongistatina 2, espongistatina 3, espongistatina 4, espongistatina 5, espongistatina 6, espongistatina 7, espongistatina 8 y espongistatina 9), cemadotin clorhidrato, epotilonas (tales como epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, epotilona E, epotilona F, N-óxido de epotilona B, N-óxido de epotilona A, 16-azaepotilona B, 21-aminoepotilona B, 21-hidroxiopotilona D, 26-fluoroepotilona, auristatina PE, soblidotina, sulfato de vincristina, criptoficina 52, vitilevuamida, tubulisina A, canadensol, centaureidina, oncocidina A1 fijianolida B, laulimalida, narcosina, nascalpina, hemiasterlina, acetilacetato de vanadoceno, eleuterobinas de indanocina (tal como desmetileleuterobina, desaetileleuterobina, isoeleuterobina A y Z-eleuterobina), caribaeósido, caribaeolina, halicondrina B, diazonamida A, tacalonolida A, diostostatina, (-)-fenilhistian, mioseverina B, fosfato de resverastatina sódica.

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de forma conjunta con agentes trombolíticos (por ejemplo, alteplasa anistreplasa, estreptoquinasa, uroquinasa, activador del plasminógeno tisular), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatran (por ejemplo, etexilato de dabigatran), inhibidores del factor Xa (por ejemplo, fondaparinux, draparinux, rivaroxabán, DX-9065a, otamixabán, LY517717 o YM150), ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatran, o BIBR 1048.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con agentes antieméticos para tratar las náuseas o la emesis, que puede ser el resultado del uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, agentes anticancerosos y/o radioterapia. Los antieméticos incluyen, aunque sin limitación: antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antagonistas del receptor 5HT₃ (tal como ondansetrón, granisetron, tropisetron, palonosetrón y zatisetrón), agonistas del receptor GABA_B (tal como baclofeno), corticosteroides (tales como dexametasona, prednisona, prednisolona u otros), antagonistas de la dopamina (tal como, pero sin limitaciones, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina, proclorperazina, metoclopramida), antihistamínicos (antagonistas del receptor de la histamina H₁, tales como, pero sin limitaciones, ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina, hidroxizina), cannabinoides (tales como, pero sin limitaciones, cannabis, marinol, dronabinol), y otros (tales como, pero sin limitaciones, trimetobenzamida; jengibre, emetrol, propofol).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con un agente útil en el tratamiento de la anemia. Tal agente de tratamiento de la anemia es, por ejemplo, un activador continuo del receptor de la eritropoyesis (tal como epoetina-α).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con un agente útil en el tratamiento de la neutropenia. Ejemplos agentes útiles en el tratamiento de la neutropenia incluyen, pero sin limitaciones, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y la función de los neutrófilos, tales como un factor estimulador de colonias de granulocitos humanos, (G-CSF). Ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con terapia de radiación (o radioterapia). La radioterapia es el tratamiento del cáncer y otras enfermedades con radiación ionizante. La radioterapia puede usarse para tratar tumores sólidos localizados, tales como cánceres de piel, de lengua, laringe, cerebro, de mama, próstata, colon, de útero y/o de cuello uterino.

También puede usarse para tratar leucemias y linfomas (cánceres de las células formadoras de la sangre y del sistema linfático, respectivamente).

- 5 Una técnica para administrar radiación a células cancerosas es la colocación de implantes radioactivos directamente en un tumor o cavidad corporal. Esto se llama radioterapia interna (la braquiterapia, la irradiación intersticial y la irradiación intracavitaria son tipos de radioterapia interna). Usando radioterapia interna, la dosis de radiación se concentra en un área pequeña y el paciente permanece en el hospital por unos días. La radioterapia interna se usa frecuentemente para cánceres de lengua, útero, próstata, colon y cuello uterino.
- 10 El término "radioterapia" o "radiación ionizante" incluye todas las formas de radiación, incluyendo, pero sin limitaciones, radiación α , β y γ y luz ultravioleta.

Inmunosupresores

- 15 En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más inmunosupresores. La terapia inmunosupresora se usa clínicamente para tratar o prevenir el rechazo de órganos y tejidos trasplantados (por ejemplo, médula ósea, corazón, riñón, hígado); el tratamiento de enfermedades autoinmunes o enfermedades que son muy probablemente de origen autoinmune (por ejemplo, artritis reumatoide, miastenia gravis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa);
- 20 y el tratamiento de algunas otras enfermedades inflamatorias no autoinmunes (por ejemplo, control del asma alérgico a largo plazo), y en el tratamiento de afecciones fibróticas.

- En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con corticosteroides. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con un agente terapéutico seleccionado de entre: inhibidores de calcineurina (tales como, pero sin limitaciones, ciclosporina, tacrolimus); inhibidores de mTOR (tales como, pero sin limitaciones, sirolimus, everolimus); antiproliferativos (tales como, pero sin limitaciones, azatioprina, ácido micofenólico); corticosteroides (tales como, pero sin limitaciones, prednisona, acetato de cortisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona, hidrocortisona); anticuerpos (tales como, pero sin limitaciones, anticuerpos monoclonales anti-receptor de IL-2R α (basiliximab, daclizumab), anticuerpos policlonales anti-células T (anti-globulina de timocitos (ATG), anti-globulina linfocitaria (ALG)). antagonistas de células B, rituximab, natalizumab.
- 25
- 30

- Otros agentes terapéuticos incluyen, aunque sin limitación: ciclofosfamida, penicilamina, ciclosporina, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, análogos de pirimidina, inhibidores de la síntesis de proteínas, dactinomicina, antraciclina, mitomicina, bleomicina, mitramicina, Atgam^(R), Thymoglobuline®, OKT3®, basiliximab, daclizumab, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, interferones (IFN- β , IFN- γ), opioides, proteínas de unión a TNF (infiximab, etanercept, adalimumab, golimumab), leflunomida, tioglucosa de oro, tionalato de oro, aurofin, sulfasalazina, hidroxiclороquinina, minocilina, rapamicina, ácido micofenólico, micofenolato mofetilo, FTY720, así como los enumerados en el documento US 7,060,697.
- 35
- 40

- En una realización, se administra un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con ciclosporina A (CsA) o tacrolimus (FK506). En una realización, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un mamífero en combinación con un agente anti-inflamatorio, incluyendo, pero sin limitaciones, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticoesteroides (glicocorticoides).
- 45

- Los AINE incluyen, aunque sin limitación: aspirina, ácido salicílico, ácido gentísico, salicilato de colina y magnesio, salicilato de colina, salicilato de colina y magnesio, salicilato de colina, salicilato de magnesio, salicilato sódico, diflunisal, carprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno cálcico, flurobiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, nabutona, ketoloraco, ketoloraco trometamina, naproxeno, oxaprozina, diclofenaco, etodolac, indometacina, sulindaco, tolmetina, meclofenamato, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, piroxicama, meloxicam, inhibidores específicos de COX-2 (tales como, pero sin limitaciones, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, CS-502, JTE-522, L-745,337 y NS398).
- 50

- Entre los corticoesteroides, se incluyen, aunque sin limitación: betametasona, prednisona, alclometasona, aldosterona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortisona, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida, desoximatasona, desoxicortona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, fluclorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, acetona de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluprednido, fluticasona, formocortal, halcinonida, halometasona, hidrocortisona/cortisol, aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicartrato, prednisona/prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona y ulobetasonol.
- 55
- 60

- En una realización, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra
- 65

en combinación con antagonistas de receptores de leucotrienos, incluyendo, pero sin limitaciones, BAY u9773 (véase el documento EP 00791576; publicado el 27 de agosto de 1997). DUO-LT (Tsuji et al, Org. Biomol. Chem., 1,3139-3141,2003), zafirlukast, montelukast, pranlukast y derivados o análogos de los mismos.

5 Otras terapias de combinación

En otra realización descrita en el presente documento, los métodos para el tratamiento o prevención de afecciones o enfermedades descritas en el presente documento, tales como aterosclerosis, comprenden la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de entre, a modo de ejemplo únicamente, inhibidores de la HMG-COA reductasa (por ejemplo, estatinas en sus formas ácido abiertas lactonizadas o dihidroxílicas y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitaciones, lovastatina; simvastatina; simvastatina de ácido abierto dihidroxílico, particularmente las sales de amonio o calcio de las mismas; pravastatina, particularmente la sal sódica de la misma; fluvastatina, particularmente la sal sódica de la misma; atorvastatina, particularmente la sal de calcio de la misma; nisvastatina, también denominada NK-104; rosuvastatina); agentes que tienen efectos modificadores de los lípidos y otras actividades farmacéuticas; inhibidores de la HMG-CoA sintasa; inhibidores de la absorción del colesterol, tales como ezetimiba; inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP), por ejemplo, JTT-705 y CP529, 414; inhibidores de la escualeno epoxidasa; inhibidores de la escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de escualeno sintasa); inhibidores de la acil-coenzima A: olesterol aciltransferasa (ACAT), incluyendo inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2 así como inhibidores dobles de ACAT-1 y-2; inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP); probucol; niacina; secuestrantes de los ácidos biliares; inductores de los receptores de ldl (lipoproteínas de baja densidad); inhibidores de la agregación plaquetaria, antagonistas de los receptores de fibrinógeno glicoproteína IIb/IIIa y aspirina; agonistas del receptor gamma activados por el proliferador de peroxisomas humanos (PPAR γ), incluidos los compuestos que habitualmente se denominan glitazonas, por ejemplo, troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona, e incluyendo los compuestos incluidos dentro de la clase estructural conocida como tiazolidindionas así como aquellos agonistas de PPAR γ fuera de la clase estructural de tiazolidindiona; agonistas de PPAR α , tales como clofibrato, fenofibrato, incluyendo fenofibrato micronizado y gemfibrozilo; agonistas dobles de PPAR α/γ , TAL como 5 - [(2, 4-dioxo-5-tiazolidinil) metil] -2-metoxi-N - [[4- (trifluorometil) fenil] metil] -benzamida, conocido como KRP-297; vitamina B6 (también conocida como piridoxina) y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tales como la sal de HCl; vitamina B12 (también conocida como cianocobalamina); ácido fólico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como la sal de sodio y la sal de metilglucamina; vitaminas antioxidantes, tales como vitamina C y E y beta caroteno; beta-bloqueantes; antagonistas de angiotensina II (tales como losartán; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tales como enalapril y captopril; bloqueantes de los canales de calcio, tales como nifedipina y diltiazam; antagonistas endoteliales; agentes que potencian la expresión del gen ABC1; ligandos de FXR y LXR, incluyendo tanto los inhibidores como los agonistas; compuestos de bisfosfonato, tales como alendronato de sodio; e inhibidores de la ciclooxigenasa-2, tal como rofecoxib y celecoxib.

En otra realización descrita en el presente documento, los métodos para el tratamiento o prevención de afecciones o enfermedades descritas en el presente documento comprenden la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de entre inhibidores de la COX-2; inhibidores de la óxido nítrico sintasa, tales como N-(3- (aminometil) bencil) acetamidina; inhibidores de la quinasa Rho, tales como fasudil; antagonistas del receptor de la angiotensina II de tipo 1, incluyendo candesartán, losartán, irbesartán, eprosartán, telmisartán y valsartán; inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa 3; bloqueantes de los canales de calcio o de sodio, incluyendo crobenetina; Inhibidores de MAP cinasa p38, incluyendo SKB 239063; inhibidores de la tromboxano AX sintasa, incluyendo isbogrel, ozagrel, ridogrel y dazoxiben; estatinas (inhibidores de la HMG CoA reductasa), incluyendo lovastatina, simvastatina, simvastatina de ácido abierto dihidroxílico, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, nisvastatina y rosuvastatina; neuroprotectores, incluyendo eliminadores de radicales libres, bloqueantes de los canales de calcio, antagonistas de aminoácidos excitantes, factores de crecimiento, antioxidantes, tales como edaravona, vitamina C, TROLOX™, citicolina y miniciclina, e inhibidores reactivos de los astrocitos, tales como ácido (2R)-2-propiloctanoico, bloqueantes beta-adrenérgicos, tales como propranolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol, metoprolol, atenolol, esmolol y acebutolol; antagonistas del receptor de NMDA, incluyendo memantina; antagonistas de NR2B, tal como traxoprodil; agonistas de 5-HT1A; antagonistas del receptor de fibrinógeno de plaquetas del receptor, incluyendo tirofiban y lamifiban; inhibidores de trombina; antitrombóticos, tales como argatroban; agentes antihipertensivos, tal como enalapril; vasodilatadores, tal como ciclandelato; antagonistas de nociceptina; antagonistas de DPIV; agonistas inversos de GABA 5; y moduladores selectivos de receptores de andrógenos.

En otra realización descrita en el presente documento, los inhibidores de la autotaxina descritos en el presente documento se administran conjuntamente con al menos un agente adicional seleccionado de entre, a modo de ejemplo únicamente, sulfóxido de dimetilo, omalizumab y polisulfato de pentosano.

En aún otra realización descrita en el presente documento, los inhibidores de la autotaxina descritos en el presente documento se administran conjuntamente con al menos un agente usado en el tratamiento de afecciones respiratorias. Los agentes utilizados en el tratamiento de afecciones respiratorias incluyen, pero sin limitaciones, broncodilatadores (por ejemplo, agentes simpaticomiméticos y derivados de xantina), antagonistas de receptores de

leucotrienos, inhibidores de formación de leucotrienos, moduladores de leucotrienos, descongestivos nasales, enzimas respiratorias, tensioactivos pulmonares, antihistamínicos (por ejemplo, mepiramina (pirilamina), antazolina, difenhidramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimenhidrinato, feniramina, clorfenamina (clorfeniramina), dexclorfeniramina, bromfeniramina, triprolidina, cetirizina, ciclizina, clorciclizina, hidroxizina, meclizina, loratadina, desloratadina, prometazina, alimemazina (trimeprazina), ciproheptadina, azatadina, ketotifeno, acrivastina, astemizol, cetirizina, mizolastina, terfenadina, azelastina, levocabastina, olopatadina, levocetirizina, fexofenadina), mucolíticos, corticoesteroides, anticolinérgicos, antitusivos, analgésicos, expectorantes, albuterol, efedrina, epinefrina, fomoterol, metaproterenol, terbutalina, budesonida, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, propionato de fluticasona, acetona de triamcinolona, bromuro de ipratropio, pseudoefedrina, teofilina, montelukast, zafirlukast, ambrisentano bosentano, enrasentano, sitaxsentano, tezosentano, iloprost, treprostnil, pirfenidona, inhibidores de la proteína de activación de 5-lipoxygenasa (FLAP), moduladores FLAP e inhibidores de 5-LO.

En una realización específica descrita en el presente documento, los inhibidores de la autotaxina descritos en el presente documento se administran conjuntamente con agentes antiinflamatorios. En determinadas realizaciones, los inhibidores de la autotaxina descritos en el presente documento se administran conjuntamente con al menos un agente adicional seleccionado de entre, pero sin limitaciones, epinefrina, isoproterenol, orciprenalina, broncodilatadores, glucocorticoides, modificadores de leucotrienos, estabilizantes de los mastocitos, xantinas, anticolinérgicos, β -2 agonistas, inhibidores de FLAP, moduladores de FLAP o inhibidores de 5-LO. Los β -2 agonistas incluyen, pero sin limitaciones, β -2 agonistas de acción corta (por ejemplo, salbutamol (albuterol), levalbuterol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, metaproterenol, fenoterol y mesilato de bitolterol) y β -2 agonistas de acción larga (por ejemplo, salmeterol, formoterol, bambuterol y clenbuterol). Los inhibidores de FLAP y/o moduladores de FLAP incluyen, pero sin limitaciones, ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-yl)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il]-2,2-dimeti-propiónico, ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-[4-(6-etoxi-piridin-3-yl)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il]-2,2-dimeti-propiónico, MKC-886, MKC-0591, BAY-x1005 y compuestos hallados en los documentos US 2007/0225285, US 2007/0219206, US 2007/0173508, US 2007/0123522 y US 2007/0105866 (cada uno de los cuales se incorporan en el presente documento por referencia). Los glucocorticoides incluyen, pero sin limitaciones, beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona y mometasona. Los anticolinérgicos incluyen, pero sin limitaciones, ipratropio y tiotropio. Los estabilizantes de los mastocitos incluyen, pero sin limitaciones, cromoglicato y nedocromil. Las xantinas incluyen, pero sin limitaciones, aminofilina, teobromina y teofilina. Los antagonistas de leucotrienos incluyen, pero sin limitaciones, montelukast, tomelukast, pranlukast y zafirlukast. Los inhibidores de 5-LO incluyen, pero sin limitaciones, zileuton, VIA-2291 (ABT761), AZ -4407 y ZD-2138, y compuestos hallados en los documentos US 2007/0149579, WO2007/016784.

En otra realización específica descrita en el presente documento, los inhibidores de autotaxina descritos en el presente documento se administran conjuntamente con al menos un agente adicional seleccionado de entre antihistamínicos, antagonistas de leucotrieno; corticosteroides y descongestivos. Los antagonistas de leucotrienos incluyen, pero sin limitaciones, montelukast, tomelukast, pranlukast y zafirlukast.

En un aspecto, los inhibidores de autotaxina descritos en el presente documento se administran conjuntamente con uno o más agentes usados para trara el asma, incluyendo, pero sin limitaciones: inhaladores combinados (inhalación oral de fluticasona y salmeterol (por ejemplo, Advair)); agonistas Beta-2 inhalados (inhalador de albuterol, solución de nebulizador de albuterol; formoterol; inhalación oral de isoproterenol; levalbuterol; inhalación de metaproterenol; inhalación oral de acetato de pirbuterol; inhalación de aerosol de salmeterol; inhalación de polvo de salmeterol; inhalador de terbutalina); corticosteroides inhalados (beclometasona inhalación oral; solución de inhalación de budesonida; inhalador de budesonida; inhalación oral de flunisolida; aerosol de inhalación de fluticasona; polvo de fluticasona para inhalación oral; polvo de inhalación de mometasona; inhalación oral de triamcinolona); modificadores de leucotrienos (montelukast; zafirlukast, zileuton); estabilizadores de mastocitos (inhalador de cromolín; inhalación oral de nedocromil); anticuerpos monoclonales (omalizumab); Beta-2 agonistas orales (jarabe oral de albuterol; comprimidos orales de albuterol; metaproterenol; terbutalina); broncodilatador (aminofilina; oxtrifilina; teofilina).

En un aspecto, los inhibidores de autotaxina descritos en el presente documento se administran conjuntamente con uno o más agentes usados para tratar la alergia, incluyendo, pero sin limitaciones, combinaciones de antihistamínicos y descongestivos (cetirizina y pseudoefedrina; desloratadina y pseudoefedrina ER; fexofenadina y pseudoefedrina; loratadina y pseudoefedrina); antihistamínicos (aerosol nasal de azelastina; bromfeniramina; suspensión oral de bromofeniramina; carbinoxamina; cetirizina; clorpheniramina; clemastina; desloratadina; dexclorfeniramina; jarabe oral de dextrifeniramina; difenhidramina oral, fexofenadina; loratadina; prometazina); descongestionantes (pseudoefedrina); modificadores de leucotrienos (montelukast; gránulos e montelukast); aticolinérgicos nasales (ipratropio); corticosteroides nasales (inhalación nasal de beclometasona; inhalador nasal de budesonida, inhalador nasal de flunisolida, inhalación nasal de fluticasona, mometasona spray nasal; inhalación nasal de triamcinolona; pulverizador nasal de triamcinolona); descongestionantes nasales (fenilefrina); estabilizadores nasales de mastocitos (aerosol nasal de cromolina);

En un aspecto, los inhibidores de autotaxina descritos en el presente documento se administran conjuntamente con uno o más agentes usados para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo, pero sin limitaciones, anticolinérgicos, inhalación oral de bromuro de ipratropio); inhaladores de combinación (albuterol e

ipratropio (por ejemplo, Combivent, DuoNeb), inhalación oral de fucicasona y salmeterol (por ejemplo, Advair)); corticosteroides (comprimidos de dexametasona; acetato de fludrocortisona; comprimidos de hidrocortisona; metilprednisolona; líquido de prednisolona; prednisona oral; triamcinolona oral); Beta-2 Agonistas inhalados (inhalador de albuterol; solución de nebulizador de albuterol; formoterol; inhalación oral de isoproterenol; levalbuterol; inhalación de metaproterenol; inhalación oral de acetato de pirbuterol; inhalación de aerosol de salmeterol; inhalación de polvo de salmeterol; inhalador de terbutalina); corticosteroides inhalados (inhalación oral de beclometasona; solución de inhalación de budesonida; inhalador de budesonida; inhalación oral de flunisolida; aerosol de inhalación de fluticasona; polvo de fluticasona para inhalación oral; inhalación oral de triamcinolona); mucolíticos (guaifenesina); Beta-2 agonistas orales (jarabe oral de albuterol; comprimidos orales de albuterol; metaproterenol; terbutalina); broncodilatador (aminofilina; oxtrifilina; teofilina).

Kits/Artículos de fabricación

Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento, también se describen los kits y artículos de fabricación. Dichos kits pueden comprender un vehículo, paquete o recipiente que está compartimentalizado para recibir uno o más recipientes, tales como viales, tubos y similares, comprendiendo cada uno de los recipientes uno de los elementos separados para su uso en el método que se describe en el presente documento. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, y tubos de ensayo. Los recipientes están formados de cualquier material aceptable que incluye, por ejemplo, vidrio o plástico.

Por ejemplo, el o los recipientes pueden comprender uno o más compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se divulga en el presente documento. El o los recipientes tienen, opcionalmente, un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tenga una tapa perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Dichos kits comprenden, opcionalmente, un compuesto con una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones en relación con su uso en los procedimientos descritos en el presente documento.

Un kit comprenderá normalmente uno o más recipientes adicionales, cada uno de ellos con uno o más de varios materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde el punto de vista comercial y del usuario para el uso de un compuesto descrito en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de dichos material incluyen, pero sin limitaciones, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; vehículo, paquete, recipiente, etiquetas en viales y/o tubos en las que se indican los contenidos y/o las instrucciones de uso y prospectos con instrucciones de uso. Normalmente también se incluirá un conjunto de instrucciones.

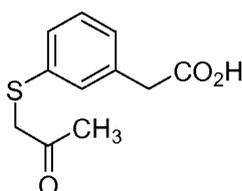
Una etiqueta puede estar sobre el recipiente o asociada al mismo. Una etiqueta puede estar sobre un recipiente en el que se fijan, moldean o graban letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta; una etiqueta puede estar asociada al recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o vehículo que también contiene el recipiente, por ejemplo, como un prospecto. Se puede usar una etiqueta para indicar que los contenidos se tienen que usar para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también puede indicar instrucciones de uso de los contenidos, tal como los métodos descritos en el presente documento.

Ejemplos

Estos ejemplos se proporcionan únicamente con propósitos ilustrativos y no limitan el ámbito de las reivindicaciones proporcionadas en el presente documento.

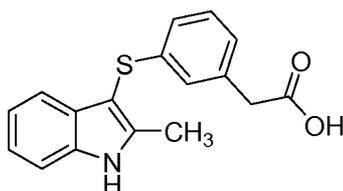
Síntesis de Compuestos

Ejemplo 1: Síntesis de ácido [3-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 1-1)



Etapa 1: Ácido [3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético

Se combinaron ácido 3-mercaptofenilacético (3,0 g, 17,9 mmol) y cloroacetona (1,5 ml, 18,8 mmol) en THF (100 ml) después se añadió una solución de *N,N*-diisopropiletilamina (10,9 ml, 62,7 mmol) en THF (100 ml) mediante un embudo de adición en el transcurso de 20 minutos a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió H₂O (100 ml) y la mezcla de reacción se trató para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

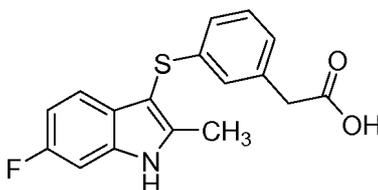


Etapa 2: Ácido [3-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

- 5 Se disolvió ácido [3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético (0,200 g, 1,12 mmol) en *t*-BuOH (5 ml), después se añadió fenilhidrazina (121 μ l, 1,232 mmol), seguido de HCl (1,232 ml, 1,0 M en éter). La reacción se calentó a 70 °C durante 1 hora, después se enfrió y se sometió a tratamiento acuoso para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 2: Síntesis de ácido [3-(6-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 1-2)

10

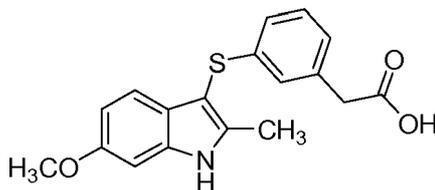


Etapa 1: Ácido [3-(6-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

- 15 Se disolvieron ácido [3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético (0,500 g, 2,2 mmol) y clorhidrato de 3-fluorofenilhidrazina (0,400 g, 2,45 mmol) en *t*-BuOH (10 ml). La reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 horas y después se sometió a tratamiento acuoso. La purificación por HPLC preparativa (ACN al 10-100 % en H₂O) proporcionó una mezcla 5:3 de regiosómeros separables de los cuales el compuesto del título era el componente principal.

Ejemplo 3: Síntesis de ácido [3-(6-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 1-3)

20



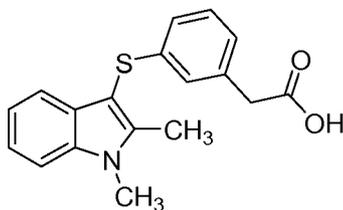
Etapa 1: Ácido [3-(6-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

25

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético y clorhidrato de 3-metoxifenilhidrazina.

Ejemplo 4: Síntesis de ácido [3-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 1-4)

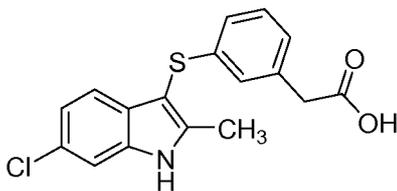
30



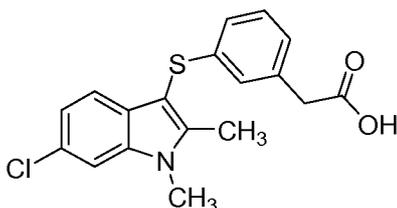
Etapa 1: Ácido [3-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

- 35 Se disolvió ácido [3-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (0,050 g, 0,17 mmol) en DMF:THF (1:1, 4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (0,370 ml, 0,37 mmol, 1,0 M en hexanos). Después de 5 minutos, se añadió yodometano (11 μ l, 0,18 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 minutos más y después se sometió a tratamiento acuoso. La purificación por HPLC preparativa (ACN al 10-100 % en H₂O) proporcionó el compuesto del título.

40

Ejemplo 5: Síntesis de ácido [3-(6-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 1-5)**5 Etapa 1: Ácido [3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.



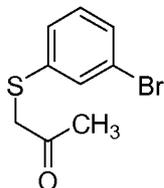
10

Etapa 2: Ácido [3-(6-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

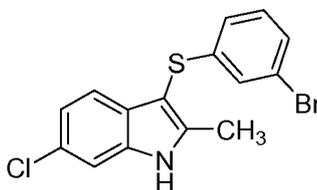
15 Se disolvió ácido [3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (0,062 g, 0,19 mmol) en DMF (3 ml) y se enfrió a -10 °C y después se añadió una solución de bis(trimetil)amida sódica (0,420 ml, 0,42 mmol, solución 1,0 M). La reacción se agitó durante 1 hora y después se añadió en una porción yodometano (13 µl, 0,21 mmol). Un tratamiento acuoso convencional y la purificación por HPLC preparativa proporcionaron el compuesto del título.

Ejemplo 6: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-6)

20

**Etapa 1: 1-(3-Bromo-fenilsulfanil)-propan-2-ona**

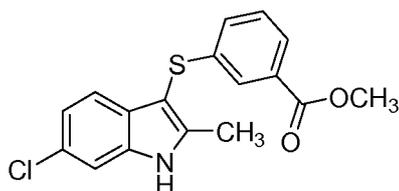
25 Se mezclaron 3-bromotiofenol (2,89 g, 15,29 mmol) y cloroacetona (1,278 ml, 16,06 mmol) en THF (80 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (6,65 ml, 38,23 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante cinco minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la reacción se extrajo con EtOAc y H₂O y la porción orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título.



30

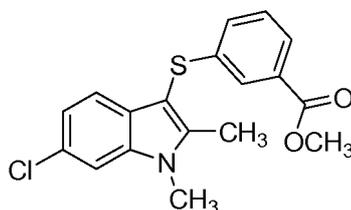
Etapa 2: 3-(3-Bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-2-metil-1H-indol

35 Se combinaron 1-(3-bromo-fenilsulfanil)-propan-2-ona (1,5 g, 6,12 mmol) y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina (1,21 g, 6,73 mmol) en *t*-BuOH (50 ml) y la reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se sometió a tratamiento usando procedimientos convencionales para proporcionar una mezcla en bruto de dos regioisómeros que después se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para dar el compuesto del título.



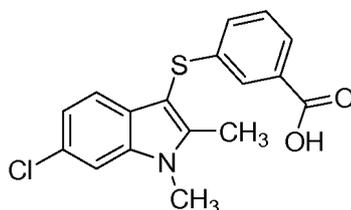
Etapa 3: Éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

- 5 Se combinó 3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-2-metil-1H-indol (4,764 g, 13,5 mmol) con trietilamina (4,7 ml, 33,75 mmol) en DMF:MeOH (1:1, 150 ml) y se burbujeó N₂(g) a través de la mezcla durante 30 minutos. Se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio (II) (0,988 g, 1,35 mmol) a la reacción, después se burbujeó CO (g) a presión atmosférica durante 30 segundos. Después, la reacción se calentó en una atmósfera de CO a 80 °C durante 4 horas seguido de tratamiento convencional. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.



Etapa 4: Éster metílico del ácido 3-(6-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

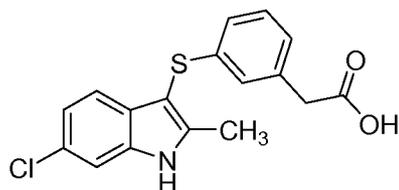
- 15 Se disolvió éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,0752 g, 0,23 mmol) en DMF:THF (1:1,4 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (0,500 ml, 0,5 mmol, 1,0 M en hexanos). Después de 1 hora, se añadió yodometano (11 µl, 0,18 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se sometió a tratamiento acuoso. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) proporcionó el compuesto del título.



Etapa 5: Ácido 3-(6-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

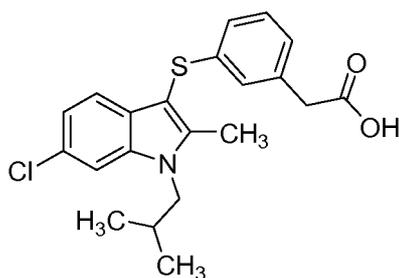
- 25 Se disolvió éster metílico del ácido 3-(6-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,079 g, 0,23 mmol) en MeOH:THF (1:1,5 ml) y se añadió LiOH (2,30 ml, ac. 1 M, 2,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se sometió a un procedimiento de tratamiento acuoso. Se realizó purificación por HPLC preparativa (ACN al 10-100 % en H₂O) para producir el compuesto del título.

Ejemplo 7: Síntesis de ácido [3-(6-cloro-1-isobutil-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 1-7)



Etapa 1: Ácido [3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.

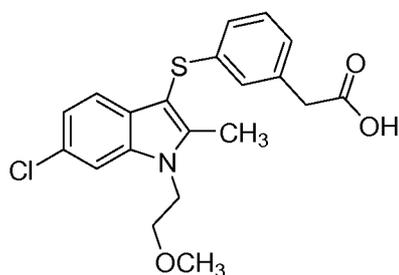


Etapa 2: Ácido [3-(6-cloro-1-isobutil-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y 1-bromo-2-metilpropano.

Ejemplo 8: Síntesis de ácido {3-[6-cloro-1-(2-metoxi-etil)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético (Compuesto 1-8)

10

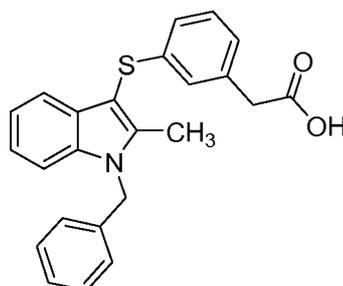


Etapa 1: Ácido {3-[6-cloro-1-(2-metoxi-etil)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético

- 15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y 2-brometil metil éter.

Ejemplo 9: Síntesis de ácido [3-(1-bencil-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 1-9)

20

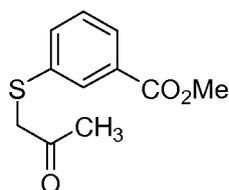


Etapa 1: Ácido 3-(1-bencil-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

- 25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [3-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y bromuro de bencilo.

Ejemplo 10: Síntesis de ácido 3-(1-bencil-6-bromo-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-10)

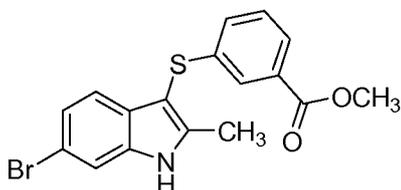
30



Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico

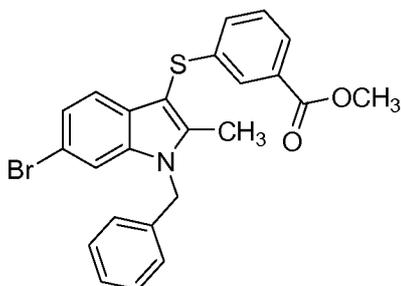
- Se disolvió 1-(3-bromo-fenilsulfanil)-propan-2-ona (4,0 g, 16,3 mmol) en MeOH:DMF (1:1, 100 ml) y se burbujeó N₂

(g) a través de la solución durante 5 minutos. Se añadieron trietilamina (5,7 ml, 40,8 mmol) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio (II) (0,600 g, 0,82 mmol), después se burbujeó CO (g) en la mezcla de reacción durante cinco minutos. La reacción se mantuvo en una atmósfera de CO y se calentó a 80 °C durante una noche. Después, la reacción se trató a través de un lecho de gel de sílice (1:1 de EtOAc: hexanos) y se concentró para dar el compuesto del título.



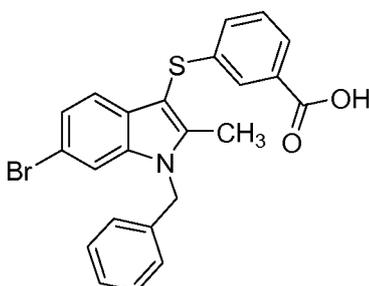
Etapa 2: Éster metílico del ácido 3-(6-bromo-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

Se mezclaron juntos éster metílico del ácido 3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico (3,65 g, 16,29 mmol) y clorhidrato de 3-bromofenilhidrazina (4,01 g, 17,92 mmol) en *t*-BuOH (100 ml) y se calentaron a reflujo durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se concentró, después se sometió a un procedimiento de tratamiento convencional y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para proporcionar una mezcla separable 5:4 de regioisómeros, en la que el compuesto del título era el producto principal.



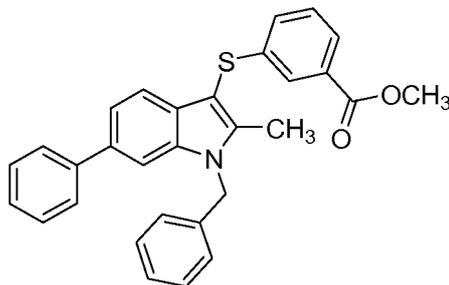
Etapa 3: Éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-bromo-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

Se disolvió éster metílico del ácido 3-(6-bromo-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (1,13 g, 3,0 mmol) en DMF y se enfrió a 0 °C, después se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,156 g, 3,9 mmol). Después de 5 minutos, se añadió bromuro de bencilo (0,500 ml, 4,2 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y después se interrumpió con HCl acuoso (5 ml, 1 N). Después de la extracción, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

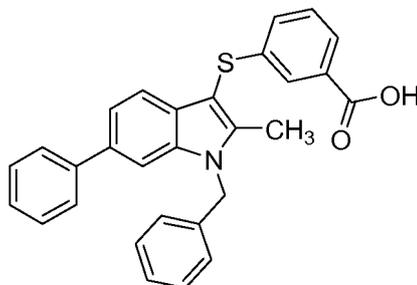


Etapa 4: Ácido 3-(1-bencil-6-bromo-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

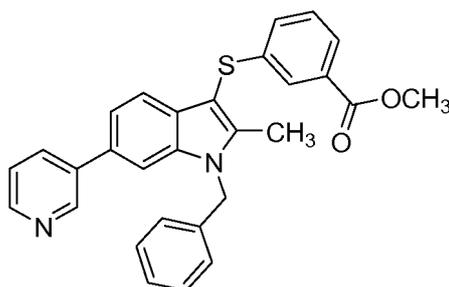
Se disolvió éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-bromo-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,040 g, 0,086 mmol) en THF:MeOH (1:1) después se añadió LiOH (ac. 1 M) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La extracción ácido-base proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 11: Síntesis de ácido 3-(1-bencil-2-metil-6-fenil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-11)**5 Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(1-bencil-2-metil-6-fenil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

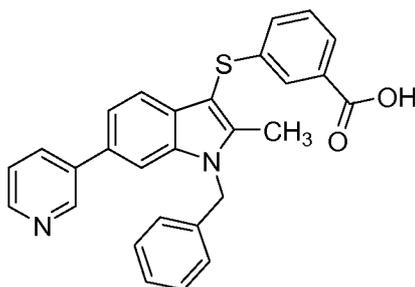
Se suspendieron éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-bromo-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,080 g, 0,17 mmol), ácido fenilborónico (0,042 g, 0,34 mmol), NaHCO₃ (0,073 g, 0,85 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,012 g, 0,02 mmol) en DME:H₂O (1:1, 3 ml) y el recipiente de reacción se purgó con N₂ (g). La reacción se calentó a 90 °C y después de dos horas, la mezcla se sometió a tratamiento acuoso y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para dar el compuesto del título.

**15 Etapa 2: Ácido 3-(1-bencil-2-metil-6-fenil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(1-bencil-2-metil-6-fenil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

20 Ejemplo 12: Síntesis de ácido 3-(1-bencil-2-metil-6-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-12)**25 Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(1-bencil-2-metil-6-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

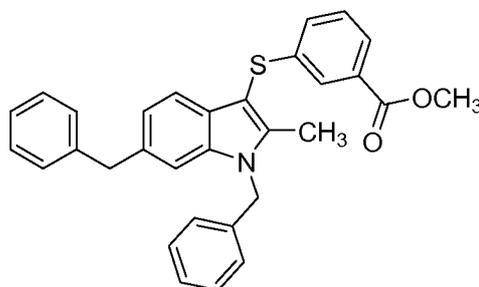
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 11, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-bromo-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y ácido 3-piridinborónico.



Etapa 2: Ácido 3-(1-bencil-2-metil-6-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(1-bencil-2-metil-6-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

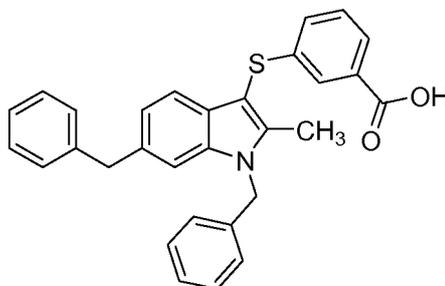
Ejemplo 13: Síntesis de ácido 3-(1,6-dibencil-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-13)



10

Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(1,6-dibencil-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

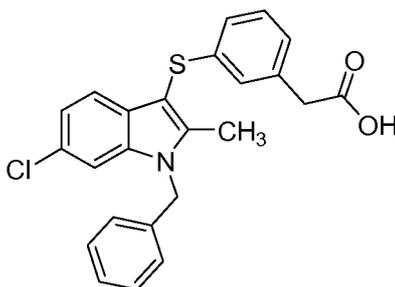
- 15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 11, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-bromo-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y éster pinacol del ácido bencilborónico.



20 **Etapa 2: Ácido 3-(1,6-dibencil-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(1,6-dibencil-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

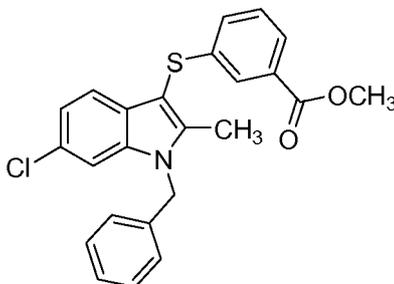
25 **Ejemplo 14: Síntesis de ácido [3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 1-14)**



Etapa 1: Ácido [3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

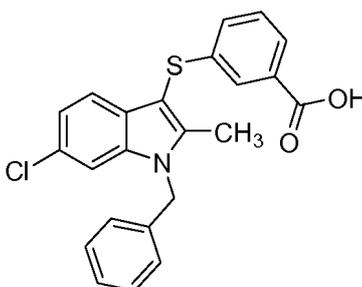
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y bromuro de bencilo.

5

Ejemplo 15: Síntesis de ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-15)**Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y bromuro de bencilo.

10

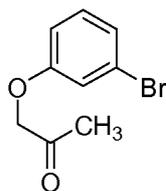


15

Etapa 2: Ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

20

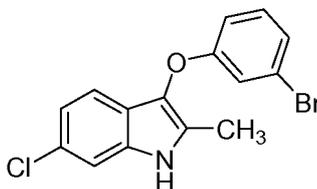
Ejemplo 16: Síntesis de ácido [3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-iloxi)-fenil]-acético (Compuesto 1-16)

25

Etapa 1: 1-(3-Bromo-fenoxi)-propan-2-ona

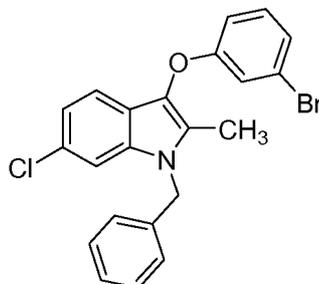
Se disolvieron 3-bromofenol (6,27 g, 36 mmol) y carbonato de cesio (20 g, 61,2 mmol) en DMF (50 ml) y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió cloroacetona (4,3 ml, 54 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora y se sometió a tratamiento acuoso. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) proporcionó el compuesto del título.

30



Etapas 2: 3-(3-Bromo-fenoxi)-6-cloro-2-metil-1H-indol

Se combinaron 1-(3-bromo-fenoxi)-propan-2-ona (5,95 g, 26 mmol) y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina (4,65 g, 26 mmol) en ACN (100 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se sometió a tratamiento usando procedimientos convencionales y después se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar una mezcla 3:4 de regioisómeros separables, de los cuales el componente menor era el compuesto del título.

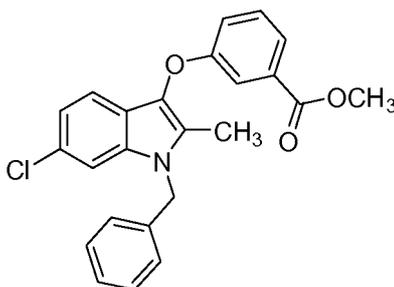


10

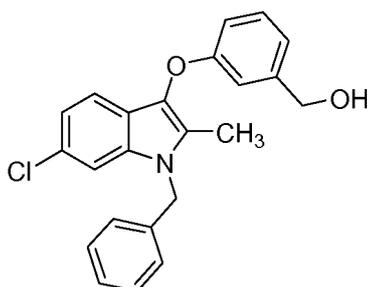
Etapas 3: 1-Bencil-3-(3-bromo-fenoxi)-6-cloro-2-metil-1H-indol

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 3-(3-bromo-fenoxi)-6-cloro-2-metil-1H-indol y bromuro de bencilo.

15

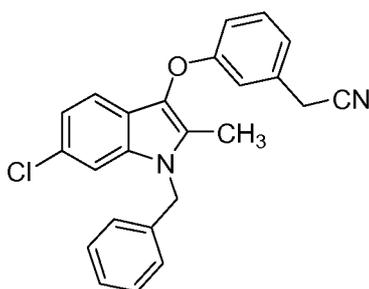
**Etapas 4: Éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-iloxi)-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: 1-bencil-3-(3-bromo-fenoxi)-6-cloro-2-metil-1H-indol.

**Etapas 5: [3-(1-Bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-iloxi)-fenil]-metanol**

Se disolvió éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-iloxi)-benzoico (0,100 g, 0,25 mmol) en THF (3 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (0,750 ml, 1,0 M en hexanos, 0,75 mmol) y la reacción se agitó durante 20 minutos y después se añadió más cantidad de hidruro de diisobutilaluminio (0,100 ml, 1,0 M en hexanos, 0,10 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 20 minutos y después se interrumpió con HCl ac. (2 ml, 1 M). La reacción se sometió a un procedimiento de tratamiento convencional para dar el compuesto del título.

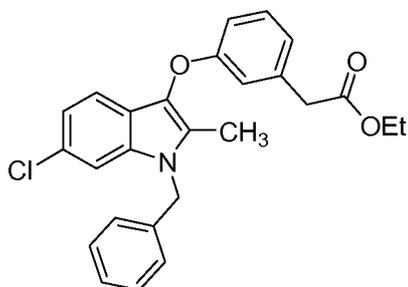
30



Etapa 6: [3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-iloxi)-fenil]-acetonitrilo

- 5 Se disolvieron [3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-iloxi)-fenil]-metanol (0,092 g, 0,243 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3 μ l, 0,486 mmol) en DCM a 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonylo (28 μ l, 0,365 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos y después se añadieron cianuro sódico (0,024 g, 0,486 mmol) y DMF (2 ml). Después, la reacción se concentró al vacío y se añadió DMF (2 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 20 minutos y después se sometió a tratamiento acuoso para dar el compuesto del título.

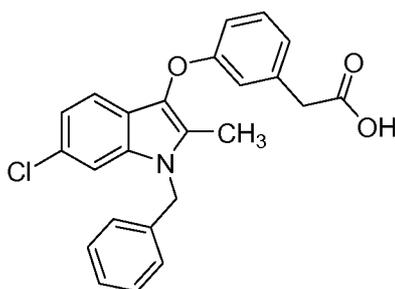
10



Etapa 7: Éster etílico del ácido [3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-iloxi)-fenil]-acético

- 15 Se disolvió [3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-iloxi)-fenil]-acetonitrilo (0,065 g, 0,168 mmol) en EtOH (3 ml) y después se añadió cloruro de acetilo (0,240 ml, 3,36 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 días. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se sometió a tratamiento acuoso y cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

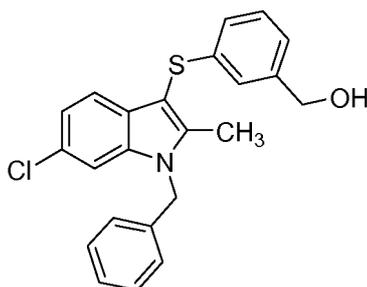
20



Etapa 8: Ácido [3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-iloxi)-fenil]-acético

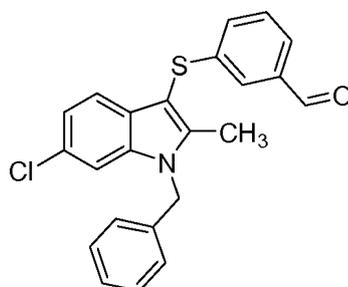
- 25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-iloxi)-fenil]-acético.

Ejemplo 17: Síntesis de ácido 3-[3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-iloxi)-fenil]-propiónico (Compuesto 1-17)



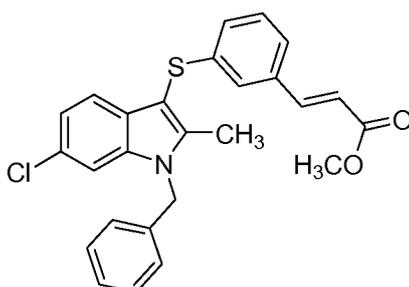
Etapa 1: [3-(1-Bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-metanol

- 5 Se disolvió éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (1,08 g, 2,6 mmol) en THF (20 ml) y la solución se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (6,5 ml, 1,0 M en THF, 6,5 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos, y después se añadió una cantidad adicional de hidruro de diisobutilaluminio (6,5 ml, 1,0 M en THF, 6,5 mmol). La reacción se dejó calentar a 0 °C, después se interrumpió con H₂O y HCl (ac.). La reacción se sometió a un procedimiento de tratamiento convencional para dar el compuesto del título.
- 10



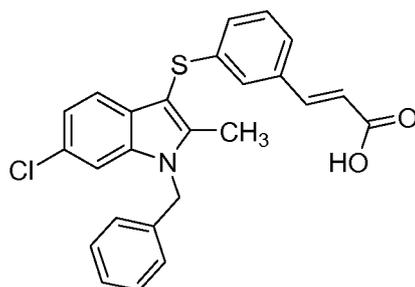
Etapa 2: 3-(1-Bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzaldehído

- 15 Se disolvió [3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-metanol (0,750 g, 1,9 mmol) en DCM:ACN (9:1,20 ml), y después se añadieron N-óxido de 4-metilmorfolina (0,334 g, 2,85 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (0,067 g, 0,19 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice. La cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) proporcionó el compuesto del título.
- 20



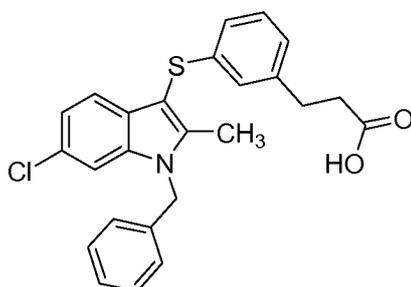
Etapa 3: Éster metílico del ácido (E)-3-[3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acrílico

- 25 Se disolvió fosfonoacetato de trimetilo (248 µl, 1,72 mmol) en THF (10 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C y después se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,042 g, 1,77 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió 3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzaldehído (0,225 g, 0,57 mmol) en forma de una solución en THF y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc y después se interrumpió con HCl ac. (5 ml, 1 M). Un procedimiento de tratamiento convencional proporcionó el compuesto del título.
- 30



Etapa 4: Ácido (E)-3-[3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acrílico

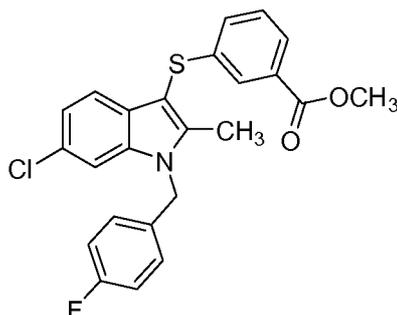
- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (E)-3-[3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acrílico.



10 **Etapa 5: Ácido 3-[3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propiónico**

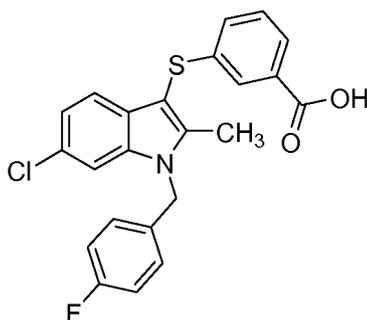
- Se disolvió ácido (E)-3-[3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acrílico (0,2912 g, 0,67 mmol) en EtOAc:MeOH (7:3, 10 ml), después se añadió paladio sobre carbono (0,214 g, 10 % en peso, H₂O 50 % húmedo) y se burbujeó H₂ (g) a través de la mezcla durante 5 minutos. La reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de H₂ y después el paladio sobre carbono se retiró por filtración. Un procedimiento de tratamiento convencional, seguido de HPLC preparativa (ACN al 10-100 % en H₂O) proporcionaron el compuesto del título.

Ejemplo 18: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(4-fluoro-bencil)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-18)



Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-[6-cloro-1-(4-fluoro-bencil)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

- 25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y bromuro de 4-fluorobencilo.

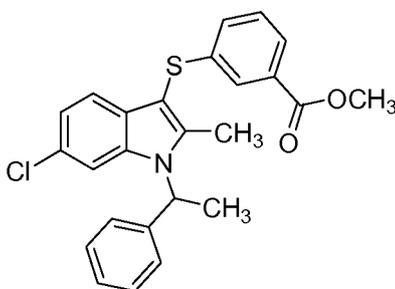


Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-1-(4-fluoro-bencil)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (E)-3-[3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acrílico.

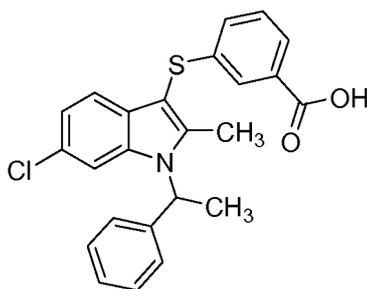
Ejemplo 19: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-fenil-etil)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-19)

10



Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-fenil-etil)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

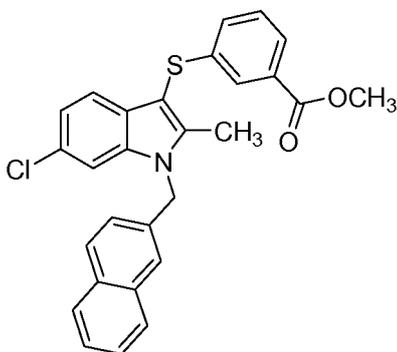
- 15 Se disolvió éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,100 g, 0,30 mmol) en DMF (3 ml), después se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,015 g, 0,36 mmol), seguido de (1-bromoetil)benceno (0,045 ml, 0,33 mmol). Después de 1 hora, la reacción se interrumpió con HCl (1 N), seguido de tratamiento convencional. La cromatografía de gel de sílice produjo el compuesto del título.



20

Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-fenil-etil)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

- 25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-fenil-etil)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

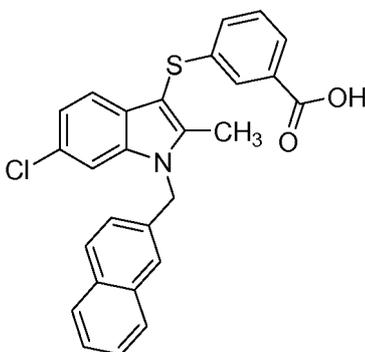
Ejemplo 20: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-20)

5

Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 2-(bromometil)naftaleno.

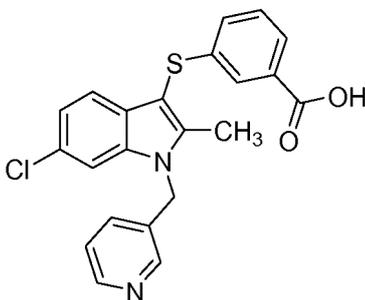
10

**Etapa 2: Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-naftalen-2-ilmetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

Ejemplo 21: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-ilmetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-21)

20

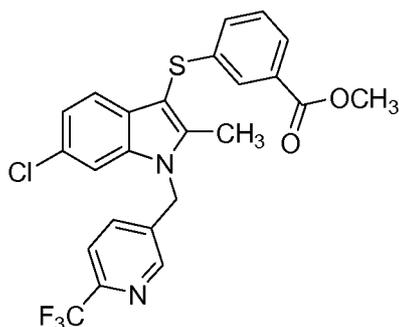
**Etapa 1: Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-ilmetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

25 Se disolvió éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,050 g, 0,15 mmol) en DMF:THF (1:1,4 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (0,375 ml, solución 1,0 M en hexanos, 0,375 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos antes de añadir bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (0,057 g, 0,225 mmol). El baño de hielo se retiró y después de 5 minutos, se añadió una porción adicional de bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (0,075 mmol) y una pequeña cantidad de yoduro de tetrabutilamonio. La reacción se calentó a 50 °C y después de 30 minutos, se añadió una porción adicional de bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (0,075 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se sometió a procedimientos de tratamiento acuoso convencional.

30

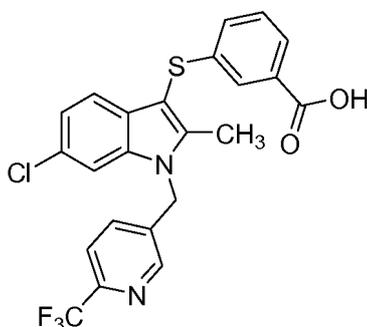
El material en bruto recuperado, junto con una porción adicional del material de partida, éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,075 g, 0,23 mmol), se disolvieron en DMF:THF (1:1,4 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,95 mmol) y después de cinco minutos se añadió bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (0,57 mmol) y el baño de hielo se retiró. Después de 10 minutos, la CLEM de la mezcla de reacción indicó que el material de partida se había consumido y que el producto también se había hidrolizado desde el éster metílico al ácido libre *in situ*. Un tratamiento acuoso convencional y la purificación por HPLC preparativa (ACN al 10-100 % en H₂O) proporcionaron el compuesto del título.

Ejemplo 22 - Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-22)



Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

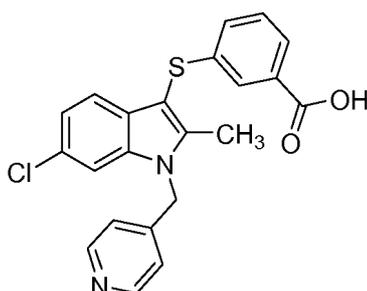
Se disolvió éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,050 g, 0,15 mmol) en DMF:THF (1:1,4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (0,375 ml, 0,375 mmol, 1,0 M en hexanos). Se añadió 3-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina (0,044 g, 0,225 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora y después se sometió a tratamiento acuoso para proporcionar el compuesto del título.



Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

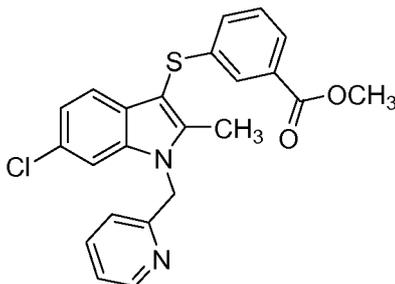
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

Ejemplo 23: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-23)

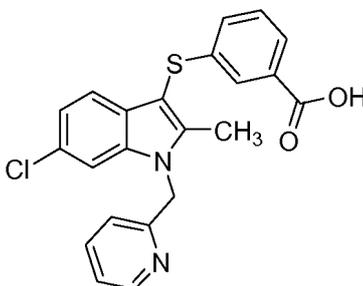


Etapa 1: Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-4-ilmetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

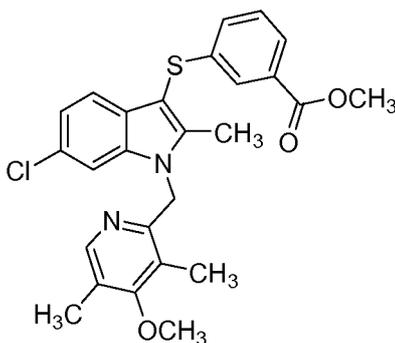
Se disolvió éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,050 g, 0,15 mmol) en DMF (4 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,015 g, 0,375 mmol). Después de 15 minutos, se añadió bromhidrato de 4-(bromometil)piridina (0,057 g, 0,225 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. Después, la reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas, y después se sometió a un tratamiento acuoso convencional. La HPLC preparativa (ACN al 10-100 % en H₂O) proporcionó el compuesto del título como un componente menor.

10 Ejemplo 24: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-2-ilmetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-24)**15 Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-2-ilmetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

Se disolvieron éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,050 g, 0,15 mmol) y bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (0,049 g, 0,175 mmol) en DMF:THF (1:1,4 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió carbonato de cesio (0,122 g, 0,373 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La reacción se sometió a tratamiento acuoso y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para dar el compuesto del título.

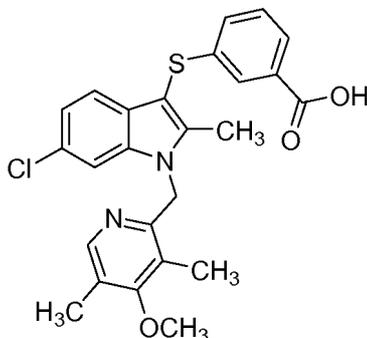
**25 Etapa 2: Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-2-ilmetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-2-ilmetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

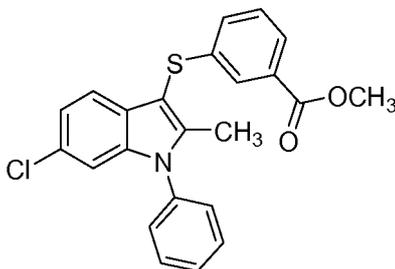
30 Ejemplo 25: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-ilmetil)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-25)

Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-[6-cloro-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-ilmetil)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

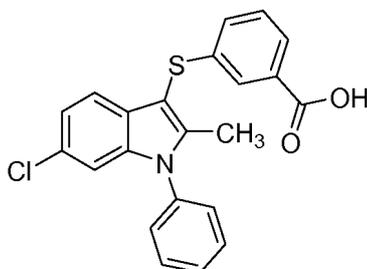
5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de 2-clorometil-4-metoxi-3,5-dimetil-piridina.

**10 Etapa 2: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-ilmetil)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

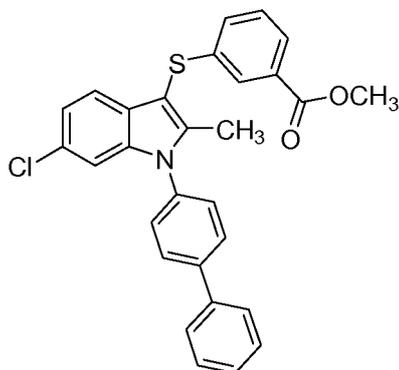
15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-[6-cloro-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-ilmetil)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

Ejemplo 26: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-26)**20 Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

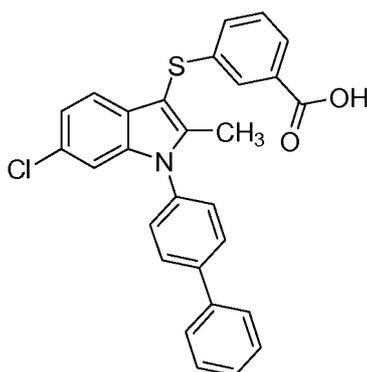
25 Se disolvieron éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,252 g, 0,759 mmol), (\pm)-trans-1,2-diaminociclohexano (18 μ l, 0,15 mmol), yodobenceno (103 μ l, 0,911 mmol), K_3PO_4 (0,402 g, 1,89 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,0072 g, 0,04 mmol) en tolueno (0,750 ml) y el recipiente de reacción se purgó con N_2 (g) durante 1 minuto. La reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante una noche. Un procedimiento de tratamiento convencional, seguido de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) proporcionó el compuesto del título.

**30 Etapa 2: Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

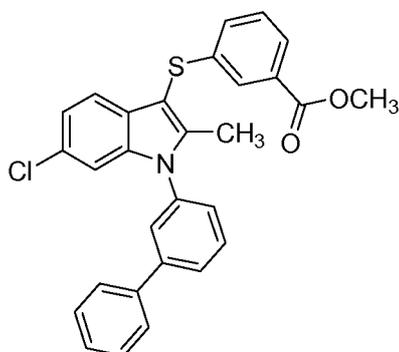
35 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

Ejemplo 27: Síntesis de ácido 3-(1-bifenil-4-il-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-27)**5 Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(1-bifenil-4-il-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

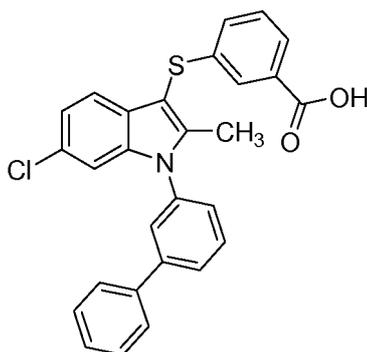
Se combinó éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,100 g, 0,3 mmol) con CuO (0,0024 g, 0,03 mmol), carbonato potásico (0,041 g, 0,3 mmol) y 4-bromobifenilo (0,0699 g, 0,3 mmol) en DMF (150 μ l) y la reacción se calentó a 170 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se sometió a un tratamiento acuoso convencional para dar el compuesto del título en forma de una mezcla en bruto se recogió directamente para la siguiente etapa sin purificación.

**15 Etapa 2: Ácido 3-(1-bifenil-4-il-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(1-bifenil-4-il-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

20 Ejemplo 28: Síntesis de ácido 3-(1-bifenil-3-il-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-28)**25 Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(1-bifenil-3-il-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 3-bromobifenilo.

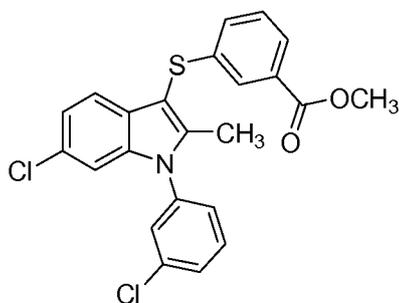


Etapa 2: Ácido 3-(1-bifenil-3-il-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(1-bifenil-3-il-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

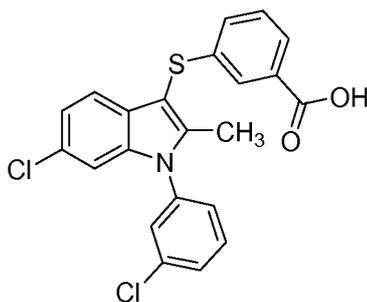
Ejemplo 29: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(3-cloro-fenil)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-29)

10



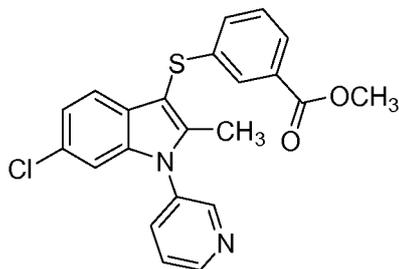
Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-[6-cloro-1-(3-cloro-fenil)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

- 15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 1-bromo-3-clorobenceno.

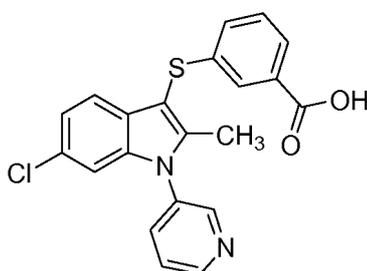


Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-1-(3-cloro-fenil)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]benzoico

- 20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-[6-cloro-1-(3-cloro-fenil)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

Ejemplo 30: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-30)**5 Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

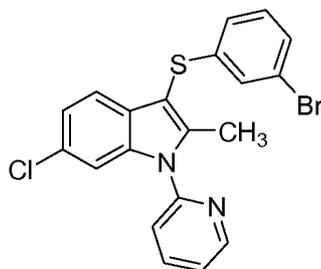
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 3-bromopiridina.



10

Etapa 2: Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

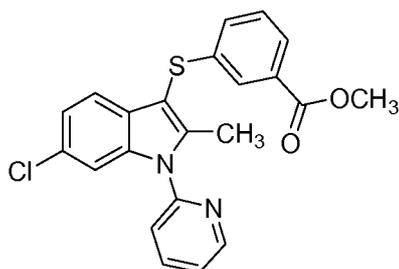
15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

Ejemplo 31: Síntesis de ácido 3-(3-bromo-2-metil-1-piridin-2-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-31)

20

Etapa 1: 3-(3-Bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-2-metil-1-piridin-2-il-1H-indol

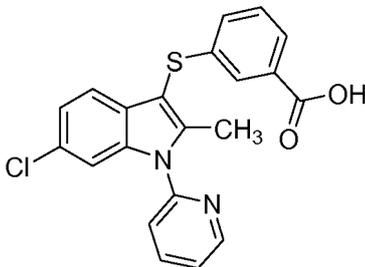
25 Se disolvieron 3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-2-metil-1H-indol (0,500 g, 1,4 mmol) junto con K₂CO₃ (0,488 g, 3,5 mmol) y 2-fluoropiridina (87 µl, 2,1 mmol) en DMF (2 ml) y se hicieron reaccionar en un microondas a 200 °C durante 20 minutos. La reacción se devolvió al microondas a 200 °C durante 10 minutos más. Un tratamiento convencional, seguido de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) proporcionó el compuesto del título.



Etapa 2: Éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-2-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: 3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-2-metil-1-piridin-2-il-1*H*-indol.

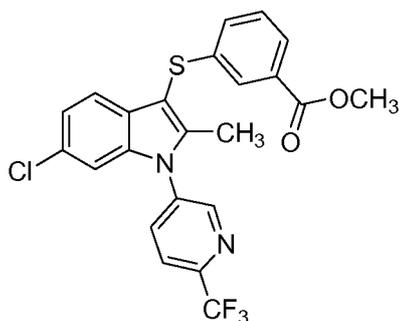
5

**Etapa 3: Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-2-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-2-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

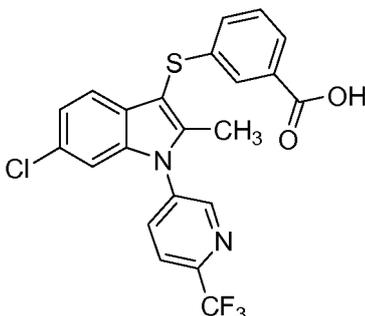
Ejemplo 32: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-32)

15

**Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

20

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 5-bromo-2-trifluorometilpiridina.

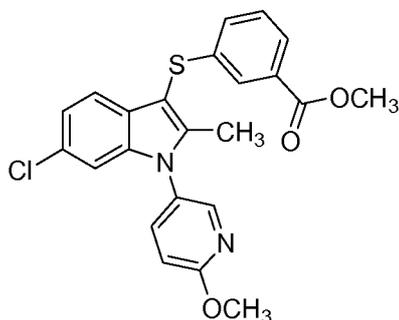


25

Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

30

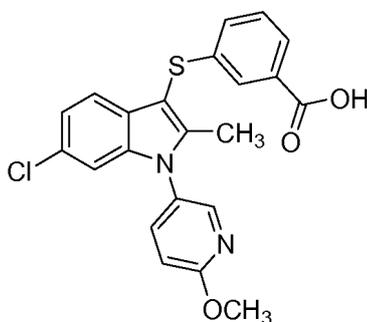
Ejemplo 33: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-33)

5

Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-[6-cloro-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 5-bromo-2-metoxipiridina.

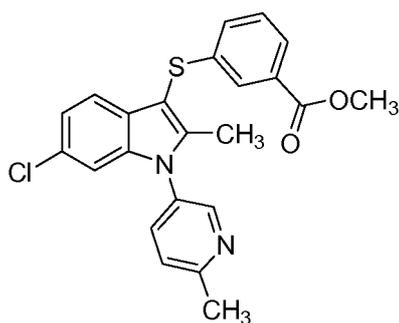
10

**Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

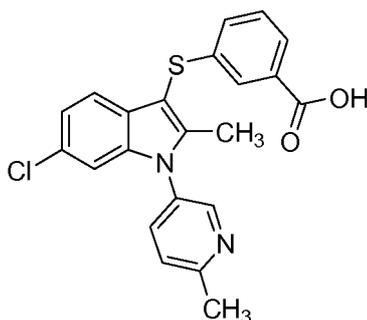
15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-[6-cloro-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

Ejemplo 34: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-34)

20

**Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 5-bromo-2-metilpiridina.

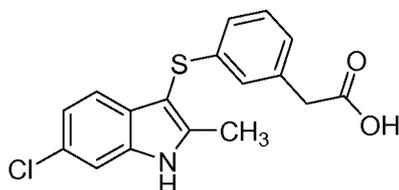


Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-metil-piridin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-metil-piridin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

Ejemplo 35: Síntesis de ácido [3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 1-35)

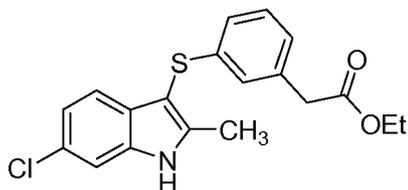
10



Etapa 1: Ácido [3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

- 15 Se disolvió ácido [3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético (3,69 g, 16,5 mmol) en *t*-BuOH (100 ml), después se añadió clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina (3,25 g, 18,15 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas y después se enfrió y se sometió a tratamiento acuoso para proporcionar una mezcla de regioisómeros que incluía el compuesto del título. El material en bruto se llevó hacia adelante para la siguiente etapa sin purificación adicional.

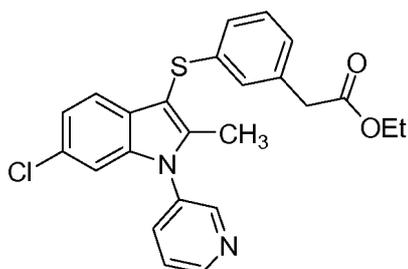
20



Etapa 2: Éster etílico del ácido [3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

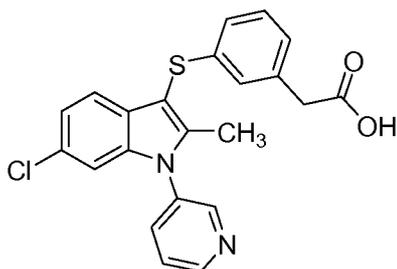
- 25 Se disolvió ácido [3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (de la etapa previa) en EtOH (100 ml), se añadió H₂SO₄ conc. (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se sometió a procedimientos de tratamiento convencionales y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

30



Etapa 3: Éster etílico del ácido [3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

- 35 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y 3-bromopiridina.

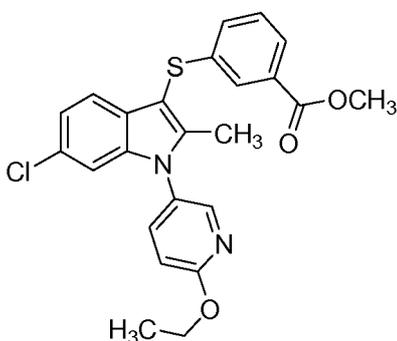


Etapa 4: Ácido [3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético.

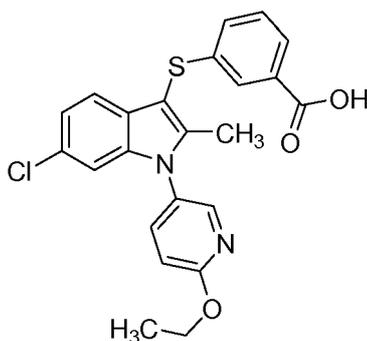
Ejemplo 36: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-36)

10



Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-[6-cloro-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

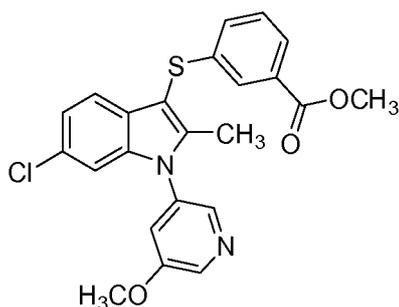
- 15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 5-bromo-2-etoxipiridina.



20 Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

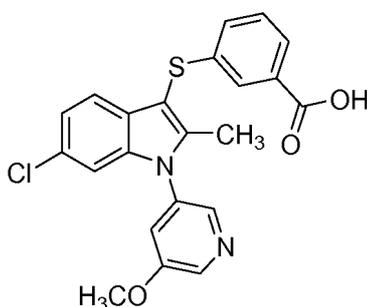
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-[6-cloro-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

25 Ejemplo 37: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-37)



Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-[6-cloro-1-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

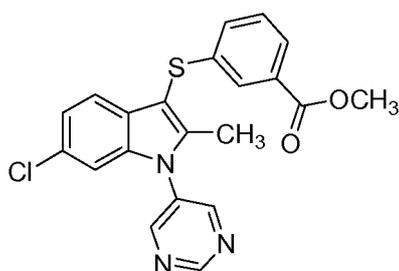
- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 3-bromo-5-metoxipiridina.



10 **Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-1-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

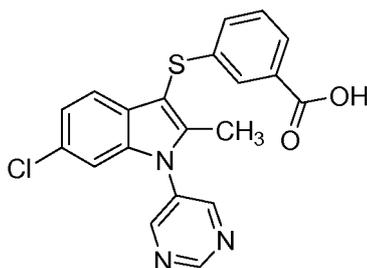
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-[6-cloro-1-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

- 15 **Ejemplo 38: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-pirimidin-5-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-38)**



20 **Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-pirimidin-5-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 5-bromopirimidina.

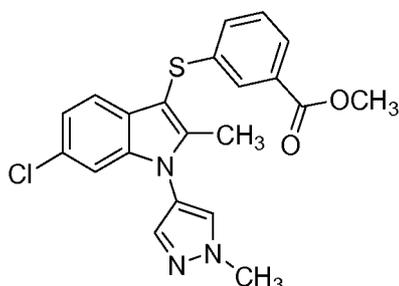


25

Etapa 2: Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-pirimidin-5-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

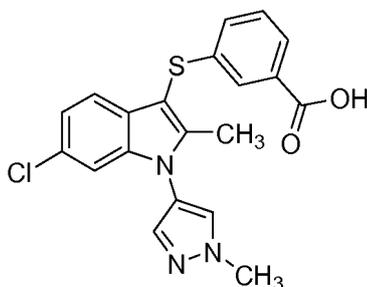
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-pirimidin-5-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

5 **Ejemplo 39: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-39)**



10 **Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

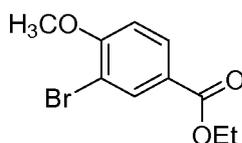
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-metilpirazol.



15 **Etapa 2: 3 Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

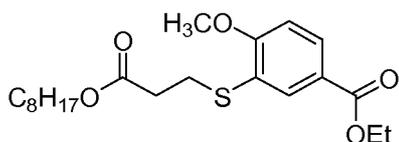
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

20 **Ejemplo 40: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-4-metoxi-benzoico (Compuesto 1-40)**



25 **Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-bromo-4-metoxi-benzoico**

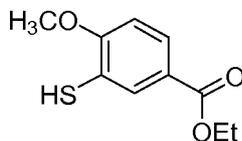
Se disolvió ácido 3-bromo-4-metoxi-benzoico (2,5 g, 11,6 mmol) en EtOH (20 ml) y se añadió H₂SO₄ conc. (1 ml). La reacción se calentó a reflujo durante una noche y después se sometió a un tratamiento acuoso convencional. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para producir el compuesto del título.



35 **Etapa 2: Éster etílico del ácido 4-metoxi-3-(2-octiloxicarbonil-etilsulfanil)-benzoico**

Se disolvieron éster etílico del ácido 3-bromo-4-metoxi-benzoico (1,61 g, 6,62 mmol) e isooctil-3-mercaptopropionato (1,73 g, 7,95 mmol) en dioxano (26 ml) y la mezcla se roció con N₂ (g) durante 10 minutos. Se añadieron diisopropiletilamina (2,31 ml, 13,25 mmol), Xanthphos (0,1917 g, 0,33 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)

(0,1517 g, 0,166 mmol) y la mezcla se roció con N₂ (g) durante 5 minutos. Después, la reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas, tiempo después del cual se filtró para retirar las impurezas sólidas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en hexanos) para dar el compuesto del título.

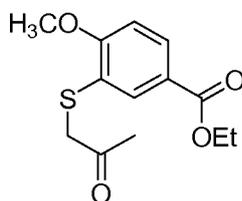


5

Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-mercapto-4-metoxi-benzoico

Se disolvió éster etílico del ácido 4-metoxi-3-(2-octiloxicarbonil-etilsulfanil)-benzoico (2,93 g, 7,40 mmol) en THF y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se burbujeó N₂ (g) a través de la mezcla de reacción y se añadió *tert*-butóxido potásico (8,88 ml, 1,0 M en THF, 8,88 mmol) mediante una jeringa durante 2 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar lentamente a 10 °C durante 2 horas. Después, la reacción se interrumpió con HCl ac. 1 N (30 ml) y se sometió a un tratamiento acuoso convencional. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en hexanos:MeOH (98:2)) para proporcionar el compuesto del título.

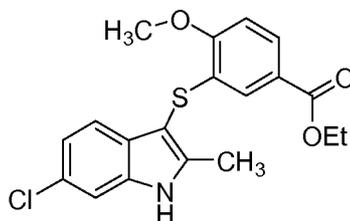
15



Etapa 4: Éster etílico del ácido 4-metoxi-3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico

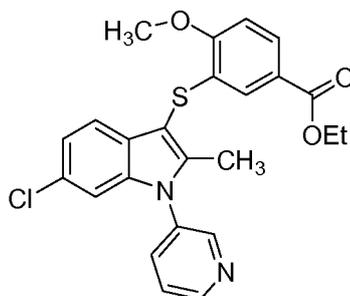
Se disolvieron éster etílico del ácido 3-mercapto-4-metoxi-benzoico (1,29 g, 6,08 mmol) y trietilamina (2,12 ml, 15,19 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. Después, se añadió cloroacetona (0,58 ml, 7,29 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, esta se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos más. Un tratamiento acuoso convencional, seguido de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-70 % en hexanos) dieron el compuesto del título.

25



Etapa 5: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-4-metoxi-benzoico

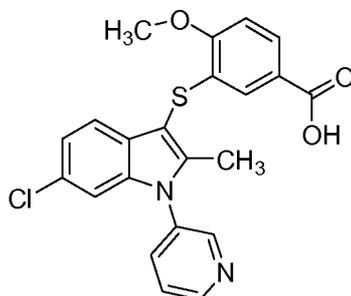
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 4-metoxi-3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.



Etapa 6: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-4-metoxi-benzoico

Se combinó éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-4-metoxi-benzoico (0,175 g, 0,466 mmol) se combinó con CuO (3,71 mg, 0,046 mmol), carbonato potásico (0,0805 g, 0,582 mmol) y 3-bromopiridina (0,229 ml, 2,33 mmol) en DMF (250 µl) y la reacción se calentó a 170 °C durante una noche. Después de un periodo de

refrigeración, la reacción se sometió a un tratamiento acuoso convencional y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ((98:2 de EtOAc:MeOH) al 0-100 % en hexanos) para dar el compuesto del título.



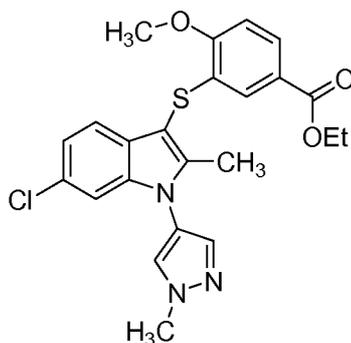
5

Etapa 7: Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-4-metoxi-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-4-metoxi-benzoico.

10

Ejemplo 41: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-4-metoxibenzoico (Compuesto 1-41)

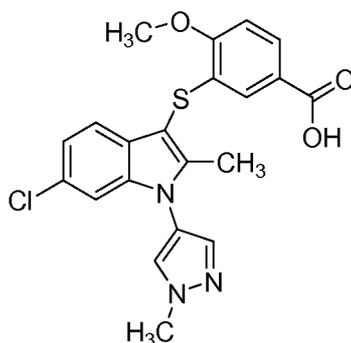


15

Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-4-metoxibenzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-4-metoxi-benzoico y 4-bromo-1-metilpirazol.

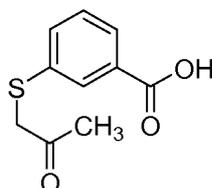
20



25

Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-4-metoxibenzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-4-metoxi-benzoico.

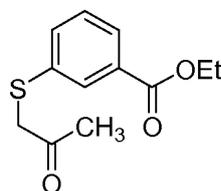
Ejemplo 42: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-1-isotiazol-4-il-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-42)

5

Etapa 1: Ácido 3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico

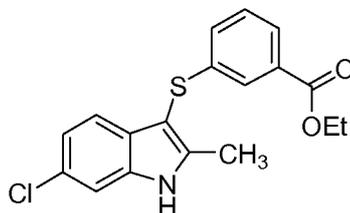
Se disolvieron ácido 3-mercapto-benzoico (5,0 g, 32,3 mmol) y trietilamina (11,3 ml, 81,1 mmol) en THF a 0 °C. Después, se añadió cloroacetona (2,7 ml, 33,9 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente según se agitaba durante una noche. Un tratamiento acuoso convencional proporcionó el compuesto del título, que se llevó hacia adelante para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

**Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico**

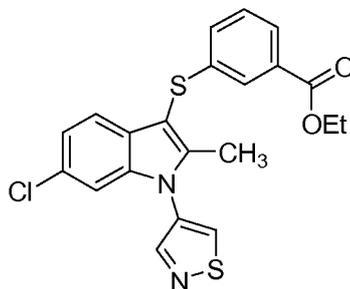
Se disolvió ácido 3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico de la reacción previa en etanol y se añadió una cantidad catalítica de H₂SO₄ conc. La reacción se controló por TLC analítica y cuando estaba completa, la reacción se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

20

**Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

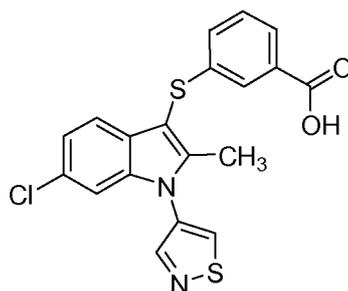
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.

25

**Etapa 4: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-1-isotiazol-4-il-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

Se combinó éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,250 g, 0,723 mmol) con CuO (0,118 g, 1,48 mmol), carbonato potásico (0,130 g, 0,941 mmol) y 4-bromoisotiazol (0,250 g, 1,52 mmol) en piridina (2 ml) y la reacción se calentó a 145 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se repartió entre H₂O y DCM y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, después se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para producir el compuesto del título.

35

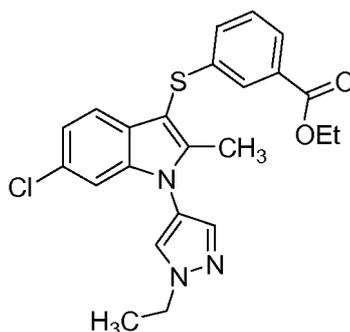


Etapa 5: Ácido 3-(6-cloro-1-isotiazol-4-il-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

- 5 Se disolvió éster etílico del ácido 3-(6-cloro-1-isotiazol-4-il-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,073 g, 0,182 mmol) en THF (2 ml), H₂O (0,75 ml) y MeOH (0,75 ml) y se añadió LiOH·H₂O (0,040 g, 0,953 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló por CLEM analítica. Cuando no quedaba ningún material de partida, la reacción se diluyó con H₂O y EtOAc y se añadió ácido cítrico hasta que se alcanzó pH 3. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se secaron sobre
- 10 MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 % en DCM) para dar el compuesto del título.

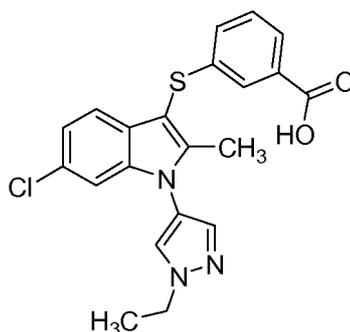
Ejemplo 43: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-43)

15



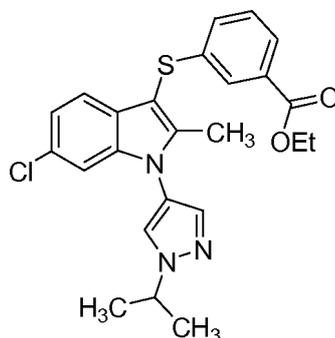
Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

- 20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-etilpirazol.



Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

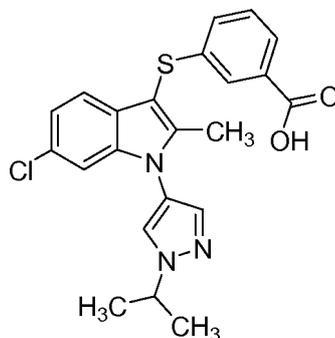
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

Ejemplo 44: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-44)

5 **Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-isopropilpirazol.

10

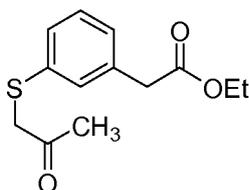


15 **Etapa 2: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

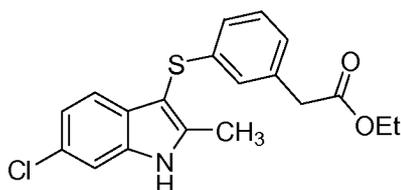
20 **Ejemplo 45: Síntesis de ácido {3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético (Compuesto 1-45)**

20



25 **Etapa 1: Éster etílico del ácido [3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético**

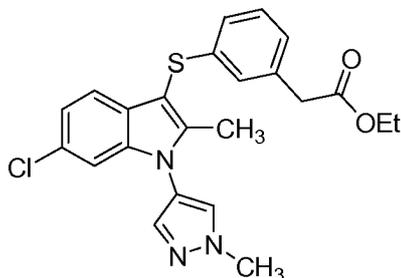
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (3-mercapto-fenil)-acético y cloroacetona.



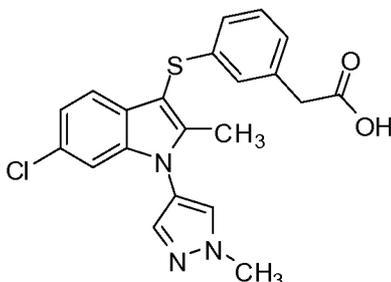
Etapa 2: Éster etílico del ácido [3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.

5

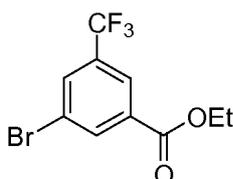
**Etapa 3: Éster etílico del ácido {3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético**

10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y 4-bromo-1-metilpirazol.

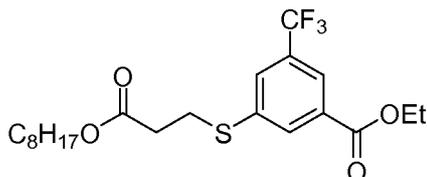
**15 Etapa 4: Ácido {3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético.

20 **Ejemplo 46: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-trifluorometil-benzoico (Compuesto 1-46)**

**25 Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-bromo-5-trifluorometil-benzoico**

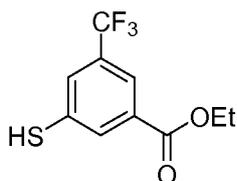
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: ácido 3-bromo-5-trifluorometil-benzoico.



30

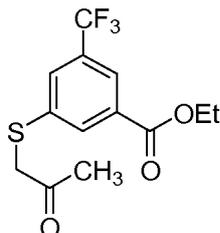
Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-(2-octiloxicarbonil-etilsulfanil)-5-trifluorometil-benzoico

35 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-bromo-5-trifluorometil-benzoico.



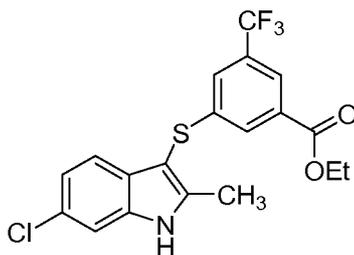
Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-mercapto-5-trifluorometil-benzoico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-(2-octiloxicarbonil-etilsulfanil)-5-trifluorometil-benzoico.



10 **Etapa 4: Éster etílico del ácido 3-(2-oxo-propilsulfanil)-5-trifluorometil-benzoico**

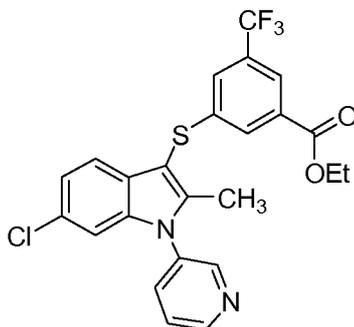
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-mercapto-5-trifluorometil-benzoico y cloroacetona.



15

Etapa 5: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-trifluorometil-benzoico

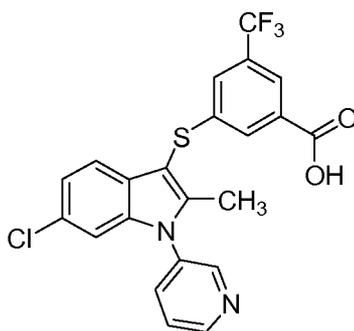
- 20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(2-oxo-propilsulfanil)-5-trifluorometil-benzoico y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.



25

Etapa 6: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-trifluorometil-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-trifluorometil-benzoico y 3-bromopiridina.

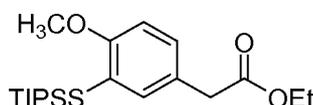


Etapa 7: Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-trifluorometil-benzoico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-trifluorometilbenzoico.

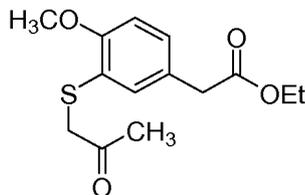
Ejemplo 47: Síntesis de ácido {3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-4-metoxifenil}-acético (Compuesto 1-47)

10



Etapa 1: Éster etílico del ácido (4-metoxi-3-triisopropilsilanilsulfanil-fenil)-acético

- 15 Se disolvió triisopropilsilanotiol (6,7 ml, 31,2 mmol) en THF (75 ml) a 0 °C y se añadió hidruro sódico (1,25 g, dispersión al 60 % en aceite mineral, 31,3 mmol), después la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Mientras tanto, se disolvió éster etílico del ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético (6,38 g, 23,4 mmol) en THF (75 ml) y se roció con N₂ (g). Esta primera solución se añadió a la segunda y también se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,3 g, 1,1 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche y después se trató con un tratamiento acuoso convencional. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en hexanos) para dar el compuesto del título.
- 20



Etapa 2: Éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético

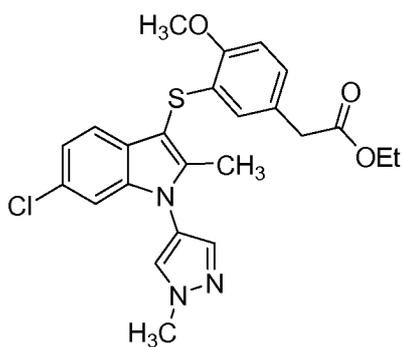
- Se disolvió éster etílico del ácido (4-metoxi-3-triisopropilsilanilsulfanil-fenil)-acético (2,5 g, 6,53 mmol) en THF (40 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (6,6 ml, 1,0 M en THF, 6,6 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos, tiempo después del cual, la TLC analítica indicó una reacción completa. Después, se añadió cloroacetona (0,520 ml, 6,53 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Cuando la TLC analítica indicó que la reacción estaba completa, esta se sometió a procedimientos de tratamiento convencionales y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título.
- 30



35

Etapa 3: Éster etílico del ácido [3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-4-metoxifenil]-acético

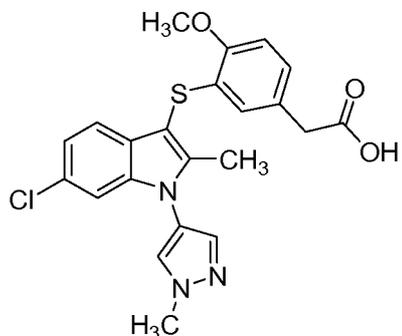
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.



Etapa 4: Éster etílico del ácido {3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-4-metoxifenil}-acético

5

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-4-metoxi-fenil]-acético y 4-bromo-1-metilpirazol.



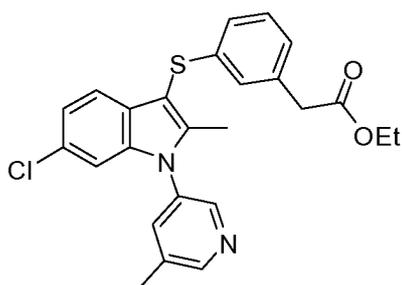
10

Etapa 5: Ácido {3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-4-metoxifenil}-acético

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-4-metoxi-fenil}-acético.

15

Ejemplo 48: Síntesis de ácido {3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético (Compuesto 1-48)

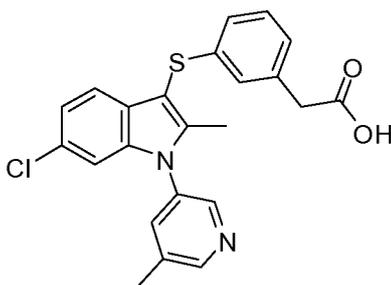


20

Etapa 1: Éster etílico del ácido {3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y 3-bromo-5-metilpiridina.

25

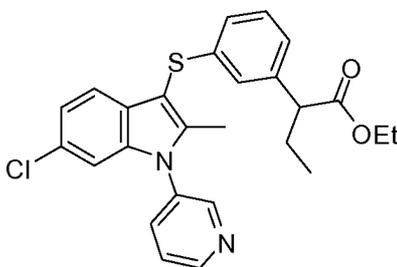


Etapa 2: Ácido {3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético.

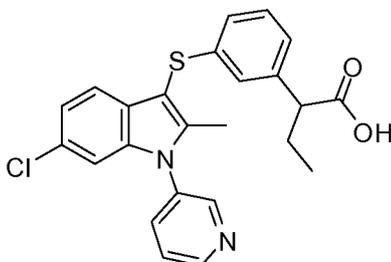
Ejemplo 49: Síntesis de ácido 2-[3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butírico (Compuesto 1-49)

10



Etapa 1: Éster etílico del ácido 2-[3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butírico

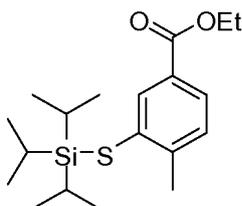
- 15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y yodoetano.



20 Etapa 2: Ácido 2-[3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butírico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: Éster etílico del ácido 2-[3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butírico

25 Ejemplo 50: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-4-metilbenzoico (Compuesto 1-50)

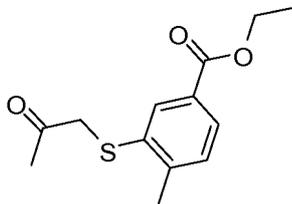


30 Etapa 1: Éster etílico del ácido 4-metil-3-triisopropilsilanilsulfanil-benzoico

A una solución agitada a 0 °C de triisopropilsilanotiol (14,28 mmol, 3,07 ml) en THF se añadió hidruro sódico (14,28 mmol, 0,57 g de una dispersión al 60 % en peso en aceite mineral). Después de 30 min, la mezcla se añadió a una

solución de 3-bromo-4-metilbenzoato de etilo (10,99 mmol, 2,67 g) a temperatura ambiente, seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,55 mmol, 0,64 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó durante 18 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a un tratamiento acuoso convencional para proporcionar el compuesto del título, que se usó en bruto en la siguiente etapa.

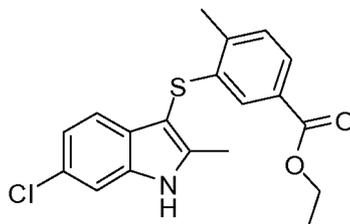
5



Etapa 2: Éster etílico del ácido 4-metil-3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico

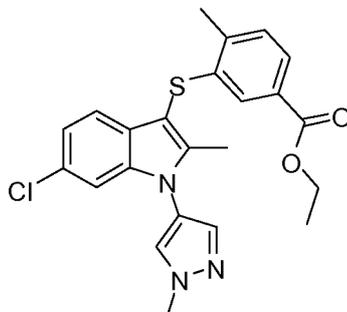
10 A una solución agitada de éster etílico del ácido 4-metil-3-trisopropilsilanilsulfanil-benzoico (en bruto de la etapa 1) en THF (50 ml) a 0 °C se añadió TBAF (13,9 mmol, 13,9 ml de una solución 1,0 M en THF). Después de 25 minutos, se añadió trietilamina (34,7 mmol, 4,74 ml), seguido de cloroacetona (16,7 mmol, 1,33 ml). La reacción se agitó durante 5 minutos más, después se sometió a un tratamiento acuoso convencional. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

15



Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-4-metil-benzoico

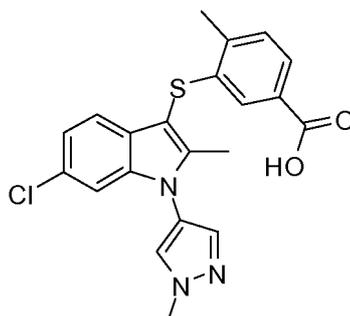
20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 4-metil-3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.



25 **Etapa 4: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-4-metilbenzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-4-metil-benzoico y 4-bromo-1-metilpirazol.

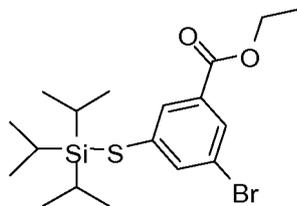
30



Etapa 5: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-4-metilbenzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-4-metilbenzoico.

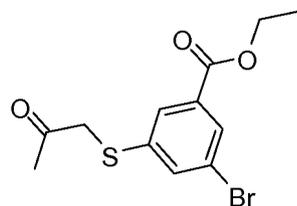
5 **Ejemplo 51: Síntesis de ácido 3-bromo-5-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-51)**



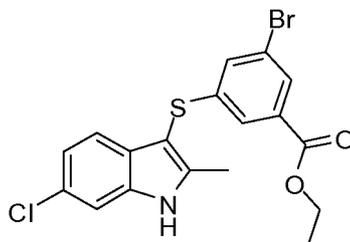
10 **Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-bromo-5-triisopropilsilanilsulfanil-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico.

15

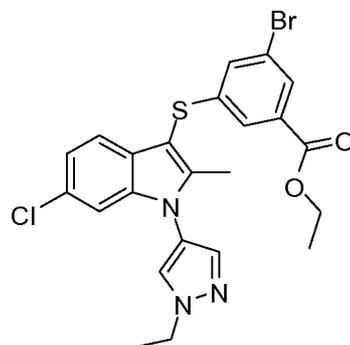
**Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico**

20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-bromo-5-triisopropilsilanilsulfanil-benzoico.



25 **Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-bromo-5-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

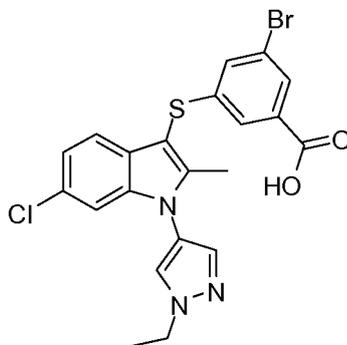
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-bromo-5-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.



30

Etapa 4: Éster etílico del ácido 3-bromo-5-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

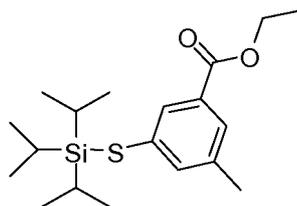
5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-bromo-5-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-etilpirazol.



Etapa 5: Ácido 3-bromo-5-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

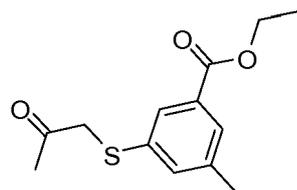
10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-bromo-5-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

15 **Ejemplo 52: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-metil-benzoico (Compuesto 1-52)**



Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-metil-5-triisopropilsilanilsulfanil-benzoico

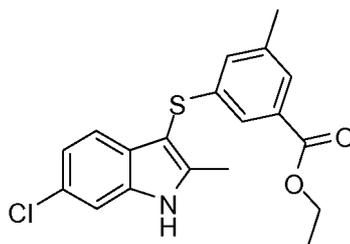
20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-bromo-5-metil-benzoico.



Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-metil-5-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico

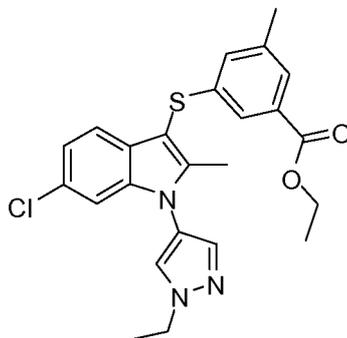
25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-metil-5-triisopropilsilanilsulfanil-benzoico.

30



Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-benzoico

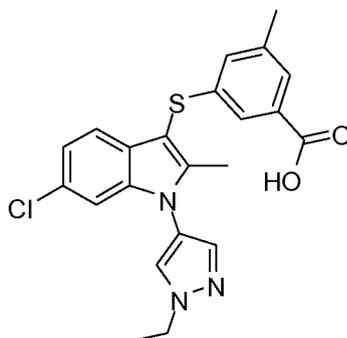
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-metil-5-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.



5 **Etapa 4: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-metilbenzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-benzoico y 4-bromo-1-etilpirazol.

10

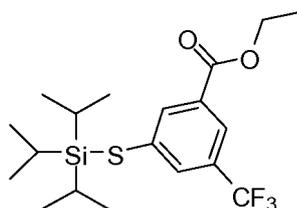


Etapa 5: Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-metilbenzoico

15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-metil-benzoico.

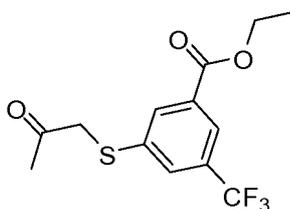
Ejemplo 53: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-trifluorometil-benzoico (Compuesto 1-53)

20



Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-trifluorometil-5-triisopropilsilanilsulfanil-benzoico

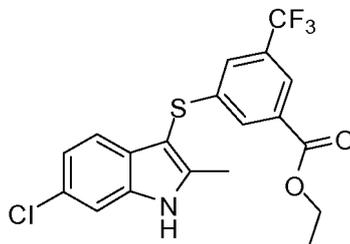
25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-bromo-5-trifluorometil-benzoico.



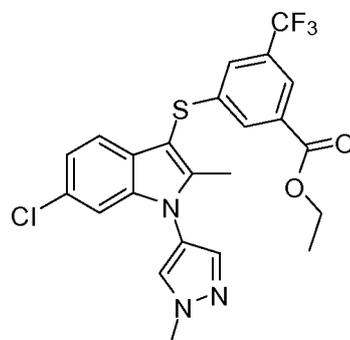
Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-trifluorometil-5-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-trifluorometil-5-triisopropilsilanilsulfanil-benzoico.

5

**Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-trifluorometil-benzoico**

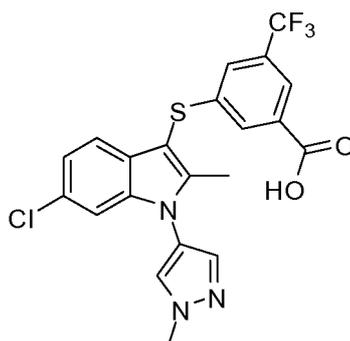
- 10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-trifluorometil-5-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.



- 15 **Etapa 4: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-5-trifluorometil-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-trifluorometil-benzoico y 4-bromo-1-metilpirazol.

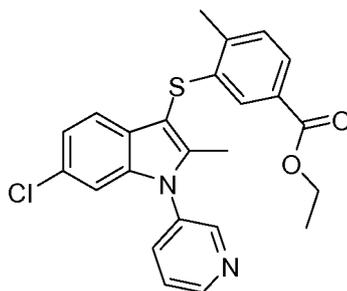
20

**Etapa 5: Ácido 3-[6-cloro-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-5-trifluorometil-benzoico**

25

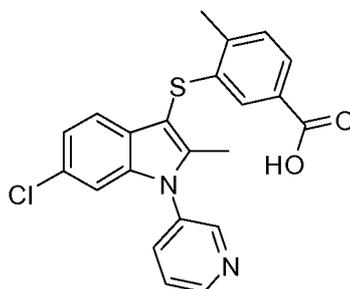
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-5-trifluorometil-benzoico.

- 30 **Ejemplo 54: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-4-metilbenzoico (Compuesto 1-54)**



Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-4-metil-benzoico

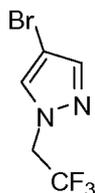
- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-4-metil-benzoico y 3-bromopiridina.



10 Etapa 2: Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-4-metil-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-4-metil-benzoico.

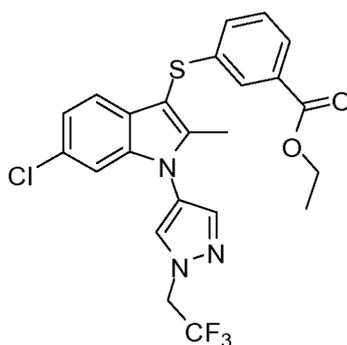
15 Ejemplo 55: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-55)



20 Etapa 1: 4-Bromo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol

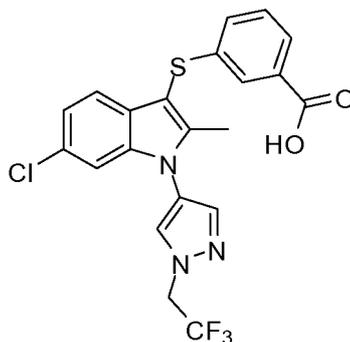
Se combinaron 4-bromo-1-H-pirazol (9,4 mmol, 1,38 g), 1,1,1-trifluoro-2-yodo-etano (28,2 mmol, 2,75 ml) y carbonato de cesio (14,1 mmol, 4,58 g) en DMF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se sometió a un tratamiento acuoso convencional para proporcionar el compuesto del título que se usó en

25 bruto en la siguiente etapa.

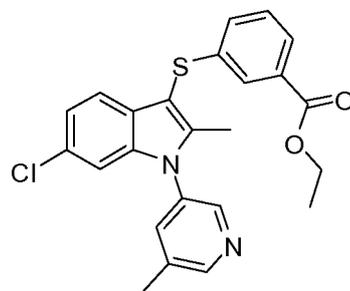


Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-{6-cloro-2-metil-1-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

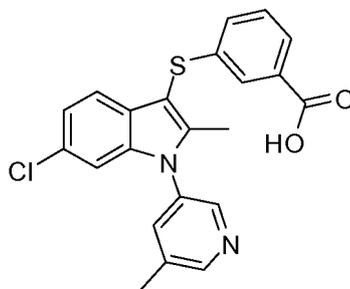
A una mezcla de éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (1,3 mmol, 0,45 g) en tolueno (10 ml) se añadió 4-bromo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol (2,6 mmol, 0,60 g), yoduro de cobre (I) (0,13 mmol, 0,025 g), fosfato potásico tribásico (3,25 mmol, 0,69 g) y *N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina (0,52 mmol, 0,056 ml). La reacción se tapó firmemente y se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a un tratamiento acuoso convencional. El residuo en bruto se purificó por HPLC FI preparativa para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa 3: Ácido 3-{6-cloro-2-metil-1-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

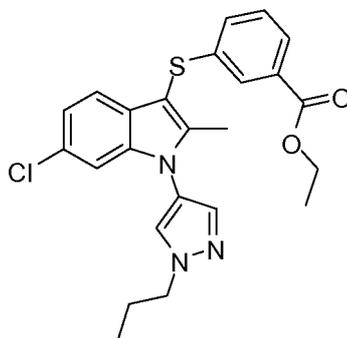
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: Éster etílico del ácido 3-{6-cloro-2-metil-1-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

Ejemplo 56: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-56)**Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-4-metil-benzoico y 3-bromo-5-metil-piridina.

**Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

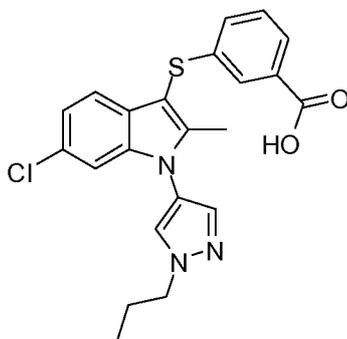
Ejemplo 57: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-57)

5

Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-propilpirazol.

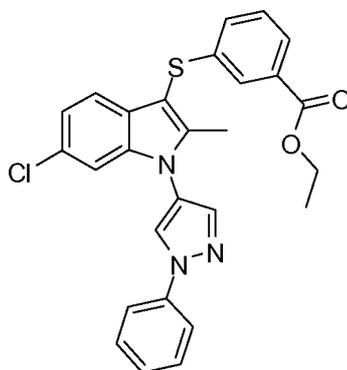
10

**Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

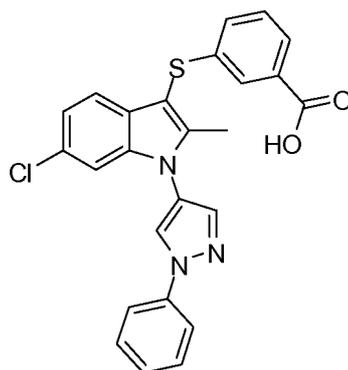
15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

Ejemplo 58: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-58)

20

**Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-fenilpirazol.

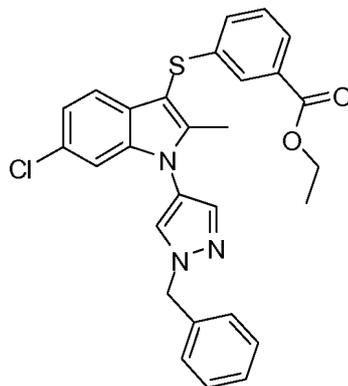


Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

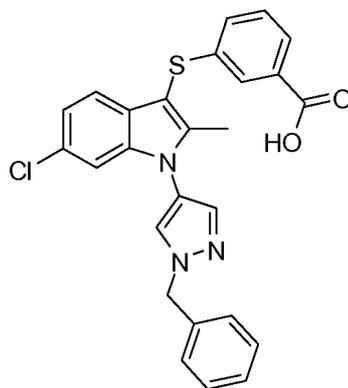
Ejemplo 59: Síntesis de ácido 3-[1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-59)

10



Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

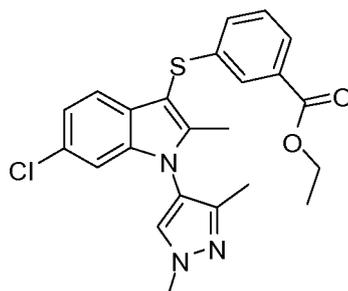
- 15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-bencilpirazol.



20 Etapa 2: Ácido 33-[1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

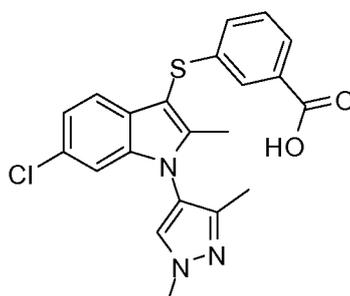
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[1-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

25 Ejemplo 60: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-60)



Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

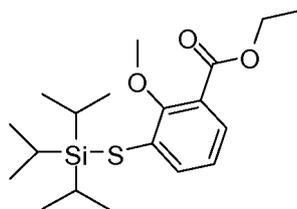
- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol.



10 Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

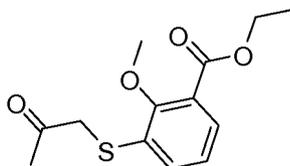
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

- 15 **Ejemplo 61: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-metoxibenzoico (Compuesto 1-61)**

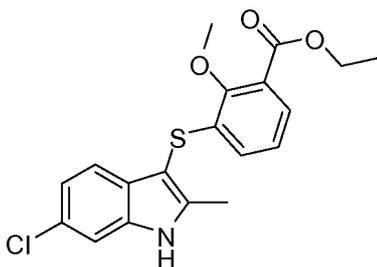


20 Etapa 1: Éster etílico del ácido 2-metoxi-3-triisopropilsilanilsulfanil-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-metoxi-3-bromo-benzoico.

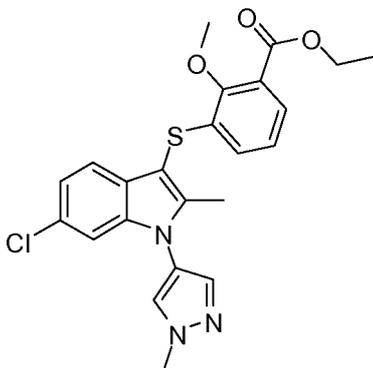


- 25 **Etapa 2: Éster etílico del ácido 2-metoxi-3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico**
- 30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-metoxi-3-triisopropilsilanilsulfanil-benzoico.



Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-2-metoxi-benzoico

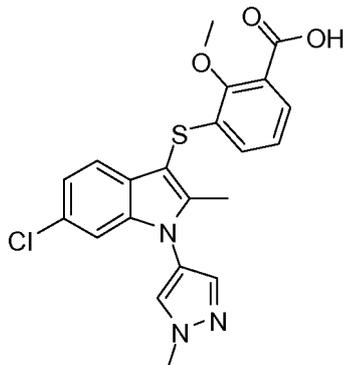
- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-metoxi-3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.



- 10 **Etapa 4: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metoxibenzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-2-metoxi-benzoico y 4-bromo-1-metilpirazol.

15

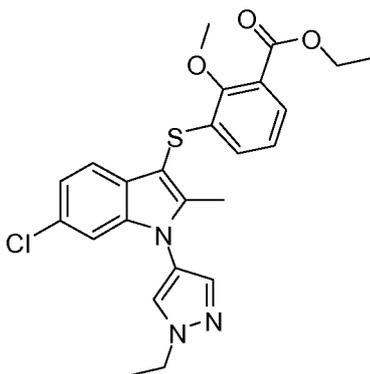


Etapa 5: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metoxibenzoico

- 20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metoxi-benzoico.

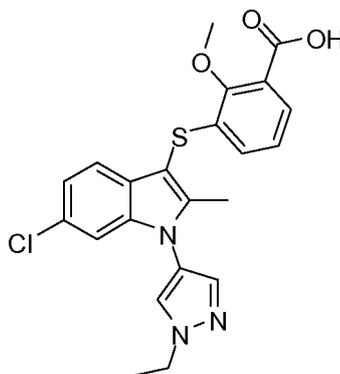
Ejemplo 62: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metoxibenzoico (Compuesto 1-62)

25



Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-metoxibenzoico

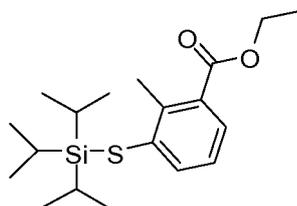
5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-2-metoxi-benzoico y 4-bromo-1-etilpirazol.



Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-metoxibenzoico

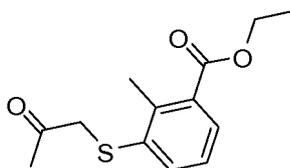
10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-etil-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-metoxi-benzoico.

Ejemplo 63: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-metilbenzoico (Compuesto 1-63)



Etapa 1: Éster etílico del ácido 2-metil-3-triisopropilsilanilsulfanil-benzoico

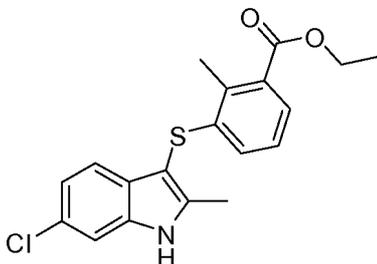
20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-metil-3-bromo-benzoico.



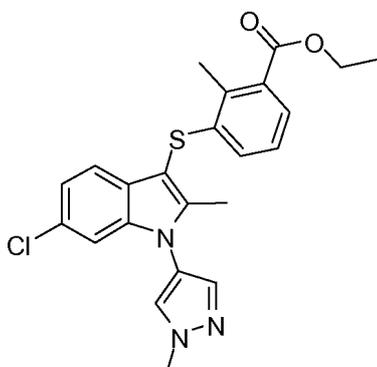
Etapa 2: Éster etílico del ácido 2-metil-3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-metil-3-triisopropilsilanilsulfanil-benzoico.

5

**Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-2-metil-benzoico**

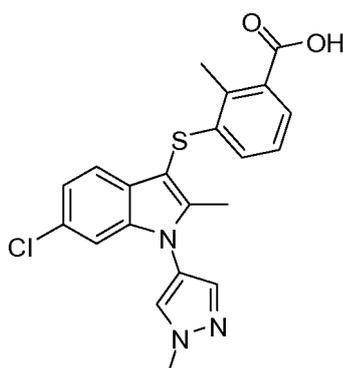
- 10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-metil-3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.



- 15 **Etapa 4: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metilbenzoico**

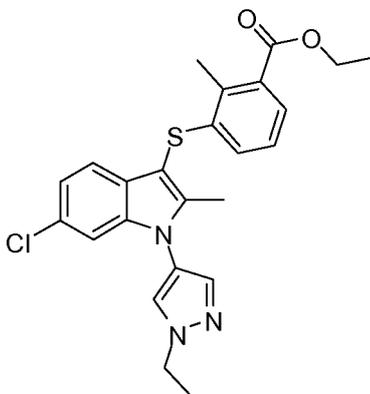
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-2-metil-benzoico y 4-bromo-1-metilpirazol.

20

**Etapa 5: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metilbenzoico**

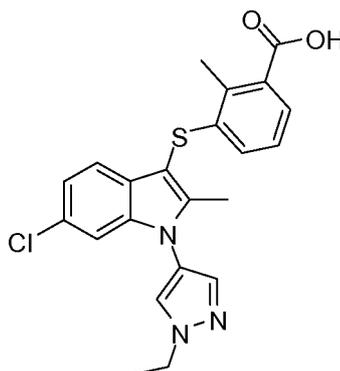
- 25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico.

Ejemplo 64: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico (Compuesto 1-64)



5 **Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico**

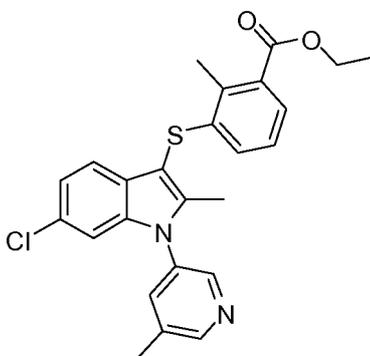
10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-2-metil-benzoico y 4-bromo-1-etilpirazol.



15 **Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metilbenzoico**

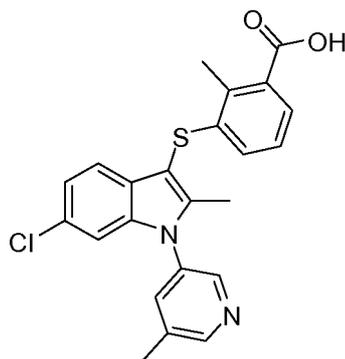
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico.

20 **Ejemplo 65: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico (Compuesto 1-65)**



25 **Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-2-metil-benzoico y 3-bromo-5-metilpiridina.

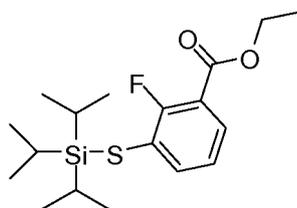


Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico.

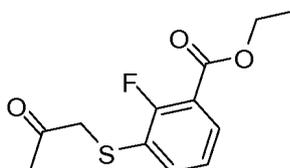
Ejemplo 66: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 1-66)

10



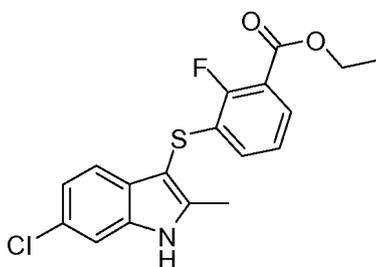
Etapa 1: Éster etílico del ácido 2-fluoro-3-triisopropilsilanilsulfanil-benzoico

- 15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-fluoro-3-bromo-benzoico.



20 Etapa 2: Éster etílico del ácido 2-fluoro-3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico

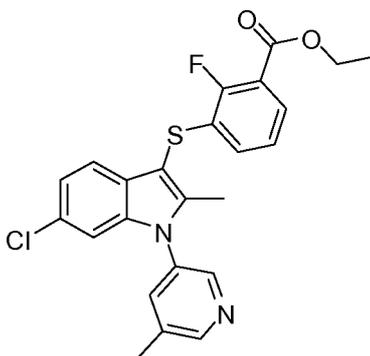
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-fluoro-3-triisopropilsilanilsulfanil-benzoico.



25

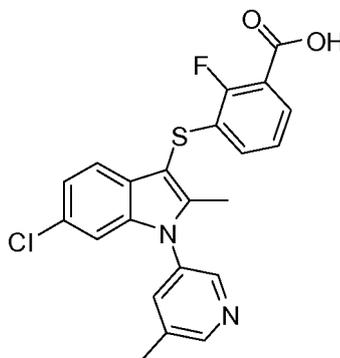
Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-2-fluoro-benzoico

- 30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-fluoro-3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.



Etapa 4: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico

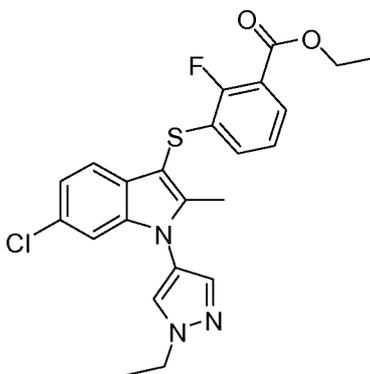
- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-2-fluoro-benzoico y 3-bromo-5-metilpiridina.



10 Etapa 5: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-metilbenzoico.

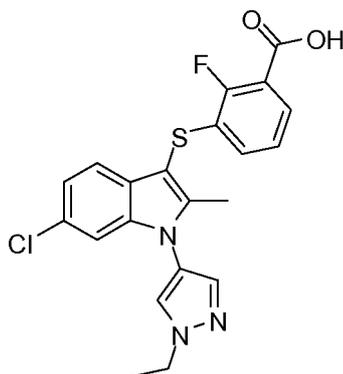
- 15 Ejemplo 67: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 1-67)**



20 Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-2-fluoro-benzoico y 4-bromo-1-etilpirazol.

25

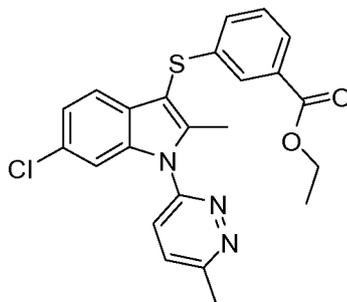


Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluorobenzoico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico.

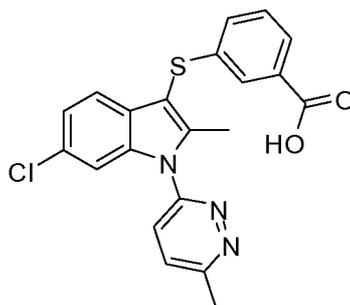
Ejemplo 68: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-metil-piridazin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-68)

10



Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-metil-piridazin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

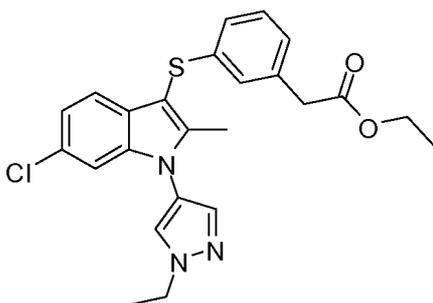
- 15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 3-cloro-6-metil-piridazina.



Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-metil-piridazin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

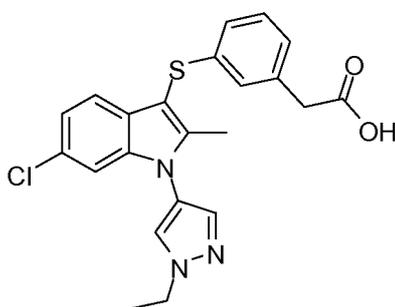
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-metil-piridazin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

- 25 **Ejemplo 69: Síntesis de ácido {3-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético (Compuesto 1-69)**



Etapa 1: Éster etílico del ácido {3-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético

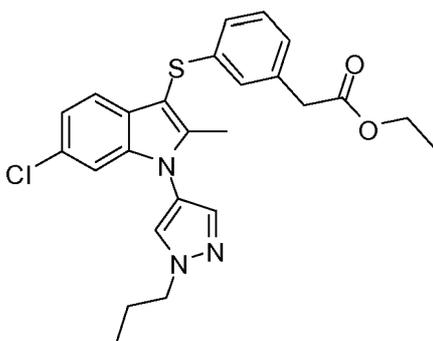
- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y 4-bromo-1-etilpirazol.



10 **Etapa 2: Ácido {3-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [3-(6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético.

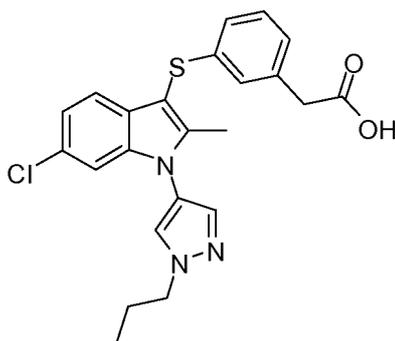
15 **Ejemplo 70: Síntesis de ácido {3-[6-cloro-1-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético (Compuesto 1-70)**



20 **Etapa 1: Éster etílico del ácido {3-[6-cloro-1-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y 4-bromo-1-propilpirazol.

25

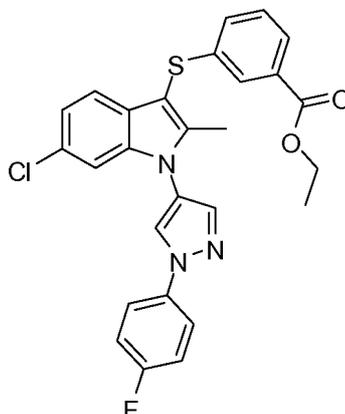


Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-1-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-fenil)-acético

5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-fenil)-acético.

Ejemplo 71: Síntesis de ácido 3-{6-cloro-1-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil}-benzoico (Compuesto 1-71)

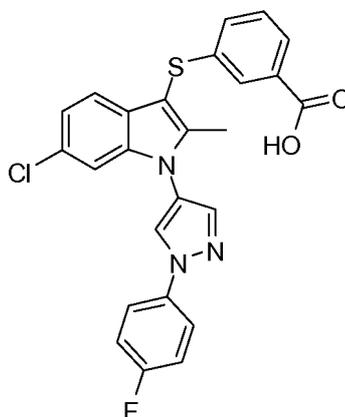
10



Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-{6-cloro-1-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil}-benzoico

15

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol.

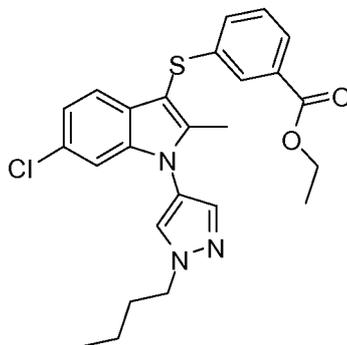


20

Etapa 2: Ácido 3-{6-cloro-1-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil}-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-{6-cloro-1-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil}-benzoico.

25

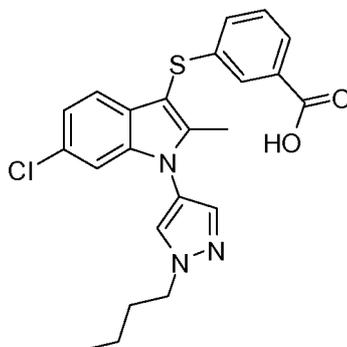
Ejemplo 72: Síntesis de ácido 3-[1-(1-butil-1*H*-pirazol-4-il)-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-72)

5

Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[1-(1-butil-1*H*-pirazol-4-il)-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-butil-1*H*-pirazol.

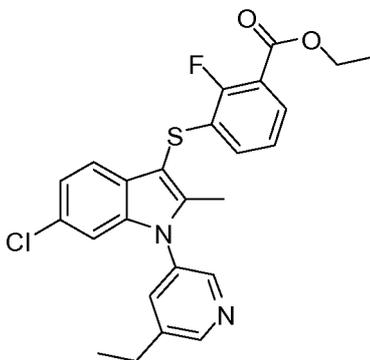
10

**Etapa 2: Ácido 3-[1-(1-butil-1*H*-pirazol-4-il)-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

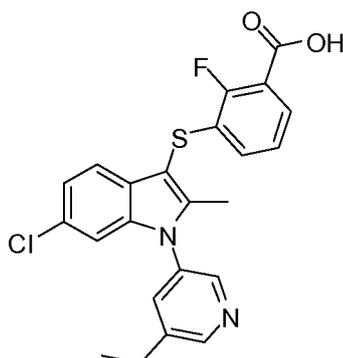
15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[1-(1-butil-1*H*-pirazol-4-il)-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

Ejemplo 73: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(5-etil-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 1-73)

20

**Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(5-etil-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico**

25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-2-fluoro-benzoico y 3-bromo-5-etilpiridina.

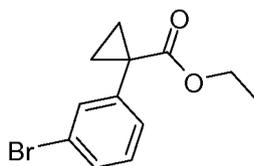


Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-etil-piridin-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(5-etil-piridin-3-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluorobenzoico.

Ejemplo 74: Síntesis de ácido 1-{3-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 1-74)

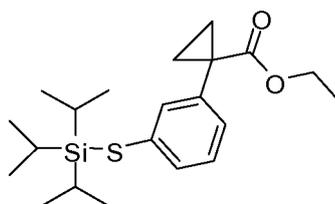
10



Etapa 1: Éster etílico del ácido 1-(3-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico

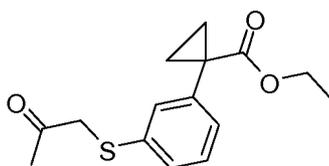
- 15 A una solución agitada de ácido 1-(3-bromofenil)-ciclopropanocarboxílico (3,0 g, 12,45 mmol) en EtOH absoluto (100 ml) a temperatura ambiente se añadió H₂SO₄ concentrado (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó a presión reducida, se diluyó con DCM (500 ml) y se agitó sobre K₂CO₃ sólido. Después de 1 h, la mezcla resultante se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título.

20



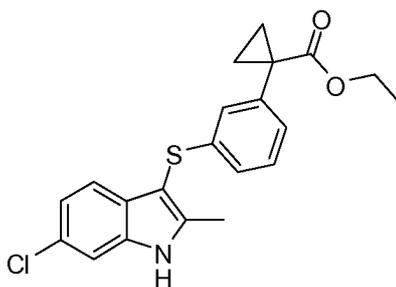
Etapa 2: Éster etílico del ácido 1-(3-triisopropilsilanilsulfanil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

- 25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 1-(3-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico.



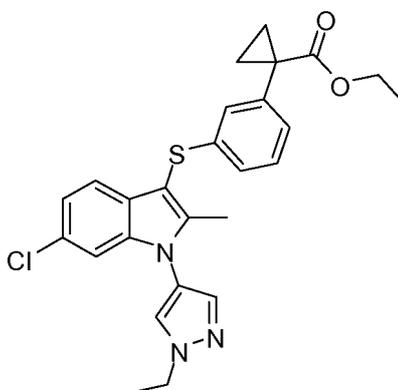
30 Etapa 3: Éster etílico del ácido 1-[3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

- Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 1-(3-triisopropilsilanilsulfanil-fenil)-ciclopropanocarboxílico.



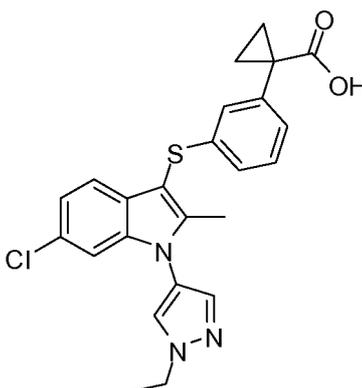
Etapa 4: Éster etílico del ácido 1-[3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 1-[3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.



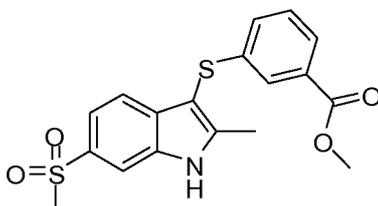
- 10 **Etapa 5: Éster etílico del ácido 1-[3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil]-ciclopropanocarboxílico**

- 15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 1-[3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico y 4-bromo-1-etil-pirazol.



- 20 **Etapa 6: Ácido 1-[3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil]-ciclopropanocarboxílico**

- 25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 1-[3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil]-ciclopropanocarboxílico.

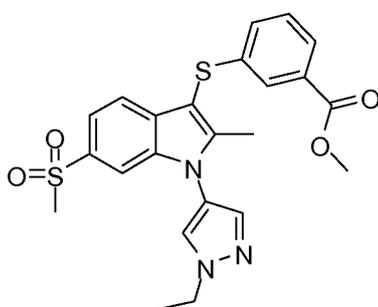
Ejemplo 75: Síntesis de ácido 3-[1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-75)

5

Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(6-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

Se combinaron éster metílico del ácido 3-(6-bromo-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,113 g, 0,3 mmol), metanosulfonato sódico (0,138 g, 1,35 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,257 g, 1,35 mmol) en NMP (3 ml) en un recipiente de reacción cerrado herméticamente y se agitó a 140 °C durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a un tratamiento acuoso convencional. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

10

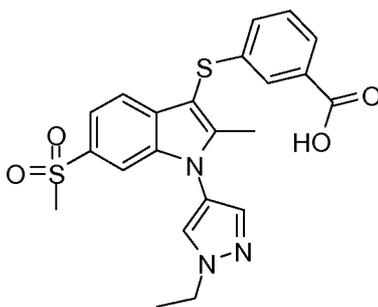


15

Etapa 2: Éster metílico del ácido 3-[1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-etil-1H-pirazol.

20



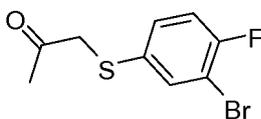
25

Etapa 3: Ácido 3-[1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-[1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

Ejemplo 76: Síntesis de ácido 5-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluorobenzoico (Compuesto 1-76)

30

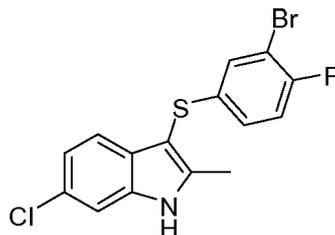


35

Etapa 1: 1-(3-Bromo-4-fluoro-fenilsulfanil)-propan-2-ona

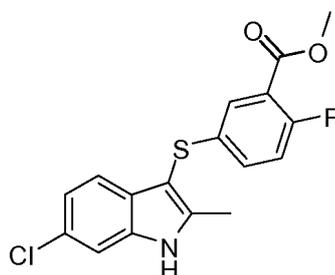
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 1, usando el siguiente material de

partida: 3-bromo-4-fluoro-tiofenol.



5 **Etapa 2: 3-(3-Bromo-4-fluoro-fenilsulfanil)-6-cloro-2-metil-1H-indol**

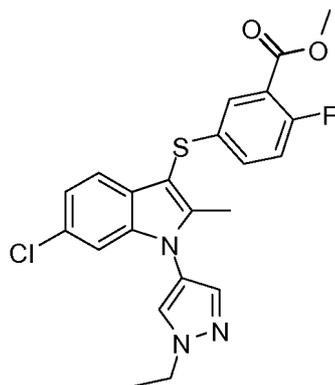
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 1-(3-Bromo-4-fluoro-fenilsulfanil)-propan-2-ona y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.



10

Etapa 3: Éster metílico del ácido 5-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-2-fluoro-benzoico

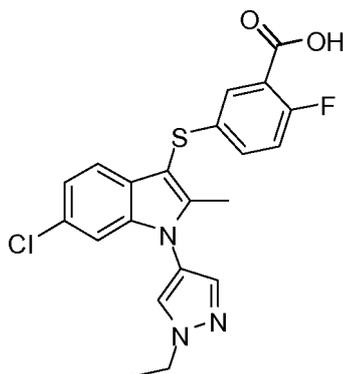
15 A una solución agitada y desgasificada de 3-(3-bromo-4-fluoro-fenilsulfanil)-6-cloro-2-metil-1H-indol (1,48 mmol, 0,55 g) y TEA (3,7 mmol, 0,52 ml) en DMF (14 ml) y MeOH (7 ml) a temperatura ambiente se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,148 mmol, 0,11 g). Después, la mezcla se burbujeó durante 5 min con gas de monóxido de carbono, después se equipó con un globo que contenía monóxido de carbono a través de una entrada de aguja. La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a un tratamiento acuoso convencional. El residuo en bruto se purificó por
20 cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.



25

Etapa 4: Éster metílico del ácido 5-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 5-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-2-fluoro-benzoico y 4-bromo-1-etil-1H-pirazol.

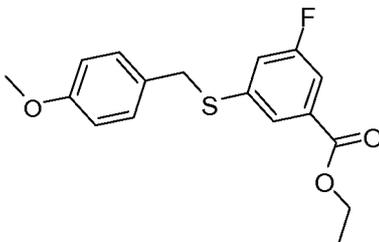


Etapa 5: Ácido 5-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 5-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluorobenzoico.

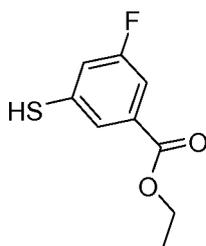
Ejemplo 77: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico (Compuesto 1-129)

10



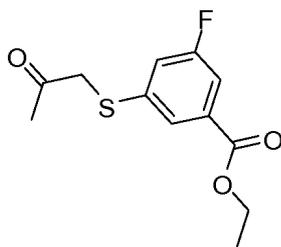
Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-fluoro-5-(4-metoxi-bencilsulfanil)-benzoico

- 15 A una solución desgasificada a temperatura ambiente de éster etílico del ácido 3-bromo-5-fluoro-benzoico (4,0 g, 16,2 mmol) en dioxano (100 ml) se añadió 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,48 g, 0,82 mmol), 4-metoxi-bencilmercaptano (2,26 ml, 16,2 mmol), DIEA (5,6 ml, 32,4 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,37 g, 0,41 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C y se agitó durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a un tratamiento acuoso convencional y el residuo en bruto se filtró a través de una
- 20 capa de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.



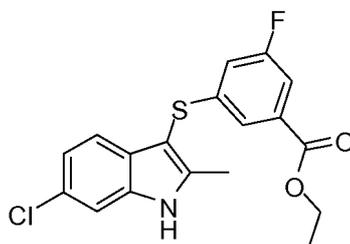
Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-fluoro-5-mercapto-benzoico

- 25 Se agitó éster etílico del ácido 3-fluoro-5-(4-metoxi-bencilsulfanil)-benzoico (7,24 g, 22,5 mmol) en TFA (10 ml) a 70 °C durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a un tratamiento acuoso convencional. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.
- 30



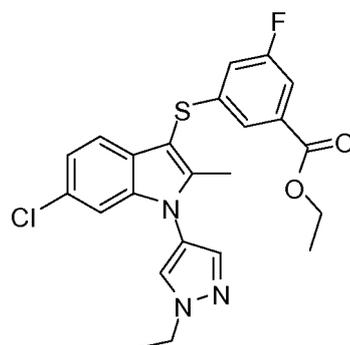
Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-fluoro-5-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-fluoro-5-mercapto-benzoico.



10 **Etapa 4: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-benzoico**

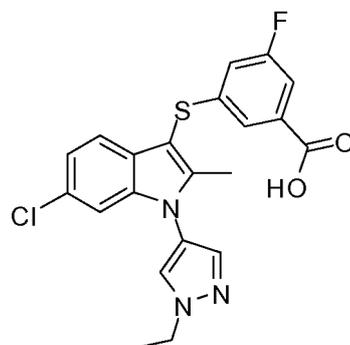
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-fluoro-5-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.



15

Etapa 5: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-5-fluorobenzoico

- 20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-benzoico y 4-bromo-1-etil-1H-pirazol.



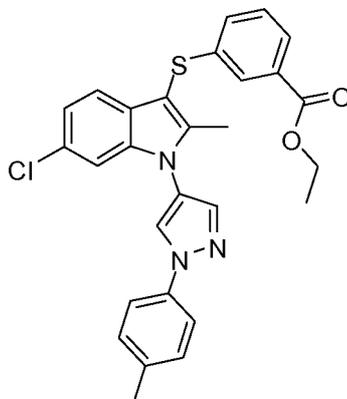
25 **Etapa 6: Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de

partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico.

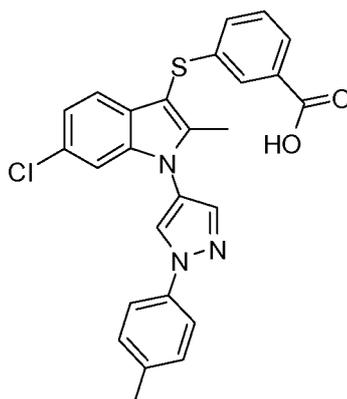
Ejemplo 78: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-p-tolil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-130)

5



Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-p-tolil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

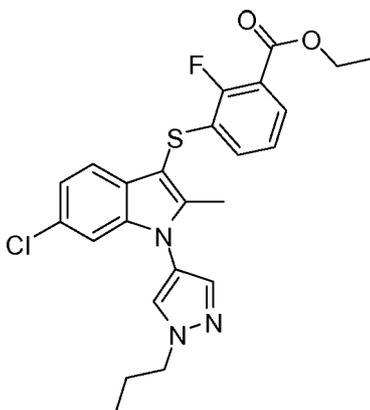
- 10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-p-tolil-1*H*-pirazol.



- 15 **Etapa 2: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-p-tolil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-p-tolil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

- 20 **Ejemplo 79: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 1-131)**

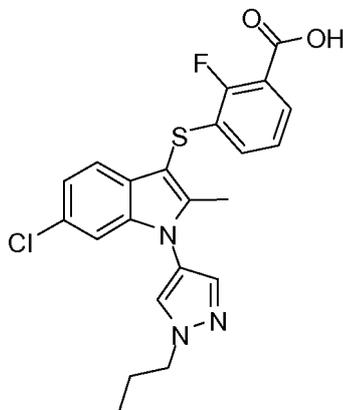


- 25 **Etapa 1: Síntesis de éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-**

fluoro-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-2-fluoro-benzoico y 4-bromo-1-propil-1*H*-pirazol.

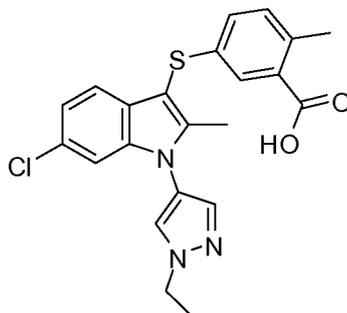
5

**Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico**

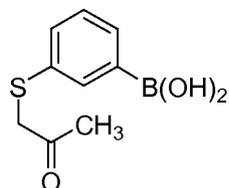
10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico.

Ejemplo 80: Síntesis de ácido 5-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico (Compuesto 1-132)

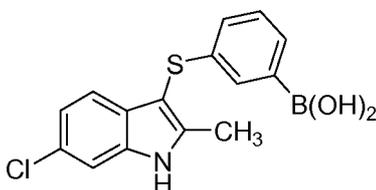
15



20 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 77, sustituyendo éster etílico del ácido 3-bromo-5-fluoro-benzoico por éster etílico del ácido 3-bromo-5-metil-benzoico en la etapa 1 de dicha secuencia.

Ejemplo 81: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenilborónico (Compuesto 2-1)**25 Etapa 1: Ácido 3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenilborónico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido 3-mercaptofenilborónico y cloroacetona.

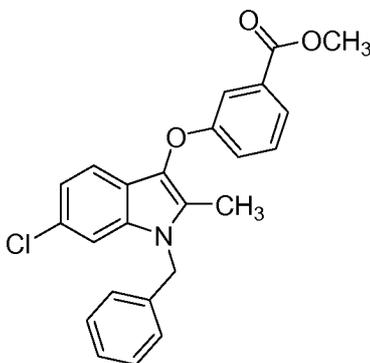


30

Etapa 2: Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenilborónico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.

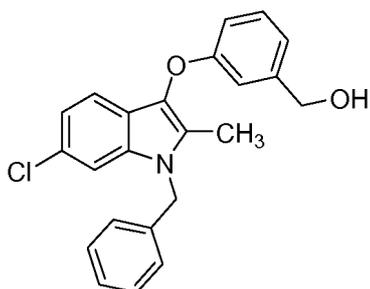
5 **Ejemplo 82: Síntesis de éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-iloxi)-benzoico (Compuesto 2-3)**



10 **Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-iloxi)-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, Etapa 4.

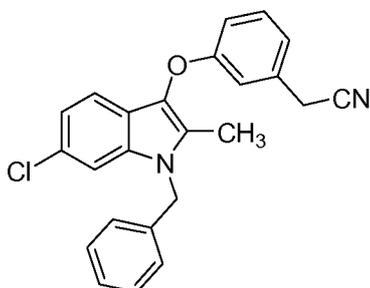
15 **Ejemplo 83: Síntesis de [3-(1-Bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-iloxi)-fenil]-metanol (Compuesto 2-4)**



20 **Etapa 1: [3-(1-Bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-iloxi)-fenil]-metanol**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, Etapa 5.

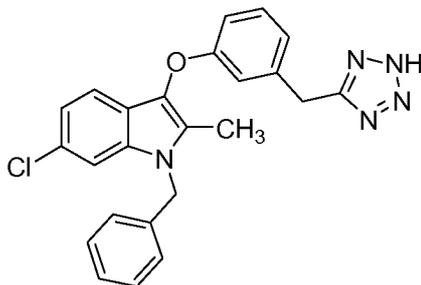
Ejemplo 84: Síntesis de [3-(1-Bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-iloxi)-fenil]-acetonitrilo (Compuesto 2-5)



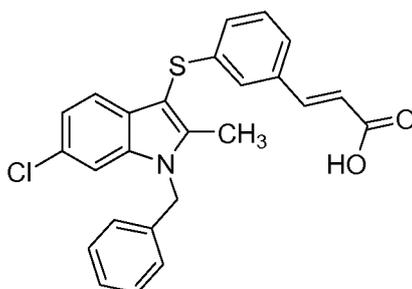
25 **Etapa 1: [3-(1-Bencil-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-iloxi)-fenil]-acetonitrilo**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, Etapa 6.

30

Ejemplo 85: Síntesis de 1-Bencil-6-cloro-2-metil-3-[3-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-fenoxi]-1H-indol (Compuesto 2-6)**5 Etapa 1: 1-Bencil-6-cloro-2-metil-3-[3-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-fenoxi]-1H-indol**

Se disolvió [3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-iloxi)-fenil]-acetonitrilo (0,030 g, 0,078 mmol) en tolueno (1 ml) junto con azidotrimetilsilano (44 μ l, 0,33 mmol) y óxido de dibutilestaño (IV) (0,002 g, 0,008 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 2 días y después se concentró. El material en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

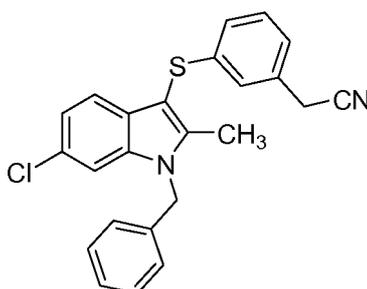
Ejemplo 86: Síntesis de ácido (E)-3-[3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acrílico (Compuesto 2-7)

15

Etapa 1: Ácido (E)-3-[3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acrílico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, Etapa 4.

20

Ejemplo 87: Síntesis de 1-bencil-6-cloro-2-metil-3-[3-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-fenilsulfanil]-1H-indol (Compuesto 2-8)

25

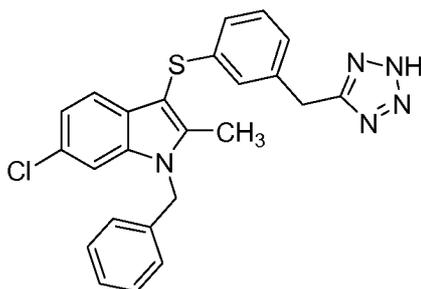
Etapa 1: [3-(1-Bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acetonitrilo

Se disolvió [3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-metanol (0,250 g, 0,63 mmol) en DCM (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,274 ml, 1,575 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,073 ml, 0,95 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se evaporó a sequedad, después se añadieron DMF (10 ml) y cianuro sódico (0,0617 g, 1,26 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La reacción se sometió a tratamiento acuoso y todos los disolventes se retiraron.

30

El material en bruto se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió cianuro sódico (0,617 g, 1,26 mmol) junto con yoduro de tetrabutilamonio (0,012 g, 0,032 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C. Después de dos horas, la reacción se sometió a un procedimiento de tratamiento acuoso convencional para proporcionar el compuesto del título.

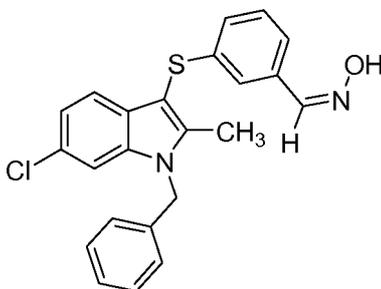
35



Etapa 2: 1-Bencil-6-cloro-2-metil-3-[3-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-fenilsulfanil]-1H-indol

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 85, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: [3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acetónitrilo.

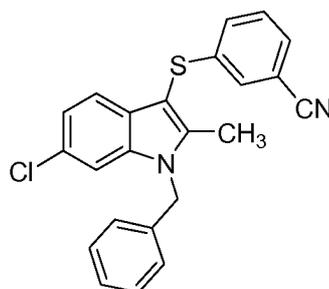
Ejemplo 88: Síntesis de 1-bencil-6-cloro-2-metil-3-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenilsulfanil]-1H-indol (Compuesto 2-9)



10

Etapa 1: Oxima de 3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzaldehído

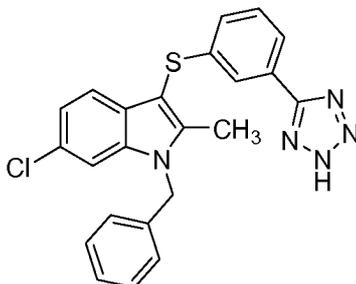
- 15 Se disolvió 3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzaldehído (0,225 g, 0,57 mmol) en piridina (10 ml) y después se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,235 g, 3,42 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se sometió a un tratamiento acuoso para proporcionar el compuesto del título, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



20

Etapa 2: 3-(1-Bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzonitrilo

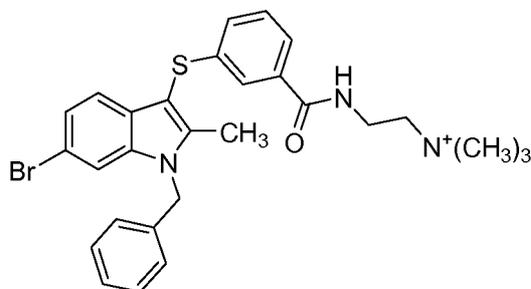
- 25 Se disolvió oxima de 3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzaldehído de la etapa previa en anhídrido acético (0,500 ml) y la reacción se calentó a 135 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapla 3: 1-Bencil-6-cloro-2-metil-3-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenilsulfanil]-1H-indol

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 85, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: 3-(1-bencil-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzonitrilo.

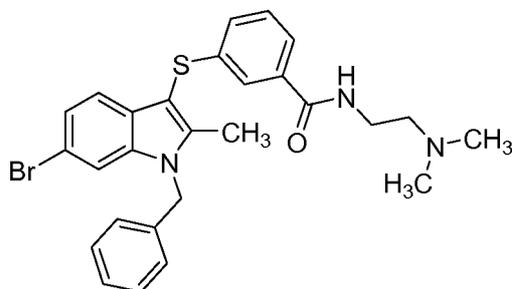
5 **Ejemplo 89: Síntesis de {2-[3-(1-Bencil-6-bromo-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoilamino]-etil}-trimetil-amonio (Compuesto 2-10)**



10 **Etapla 1: {2-[3-(1-Bencil-6-bromo-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoilamino]-etil}-trimetil-amonio**

Se disolvieron ácido 3-(1-bencil-6-bromo-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,100 g, 0,22 mmol) y clorhidrato de cloruro de (2-aminoetil)trimetilamonio (0,058 g, 0,33 mmol) en DMF (2 ml). Se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (0,051 g, 0,264 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,039 g, 0,29 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,115 ml, 0,66 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se diluyó con DMSO (2 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa, después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar los compuestos del título en forma de la sal trifluoroacetato.

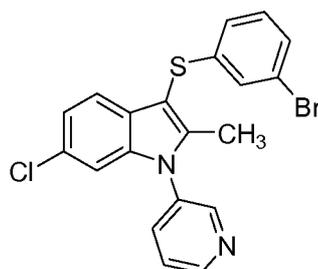
20 **Ejemplo 90: Síntesis de 3-(1-Bencil-6-bromo-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-benzamida (Compuesto 2-11)**



25 **Etapla 1: 3-(1-Bencil-6-bromo-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-benzamida**

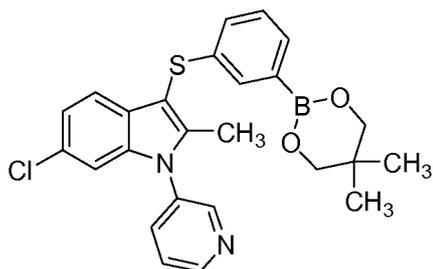
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido 3-(1-bencil-6-bromo-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y *N,N*-dimetiletilendiamina.

30 **Ejemplo 91: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenilborónico (Compuesto 2-12)**



35 **Etapla 1: 3-(3-Bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-2-metil-1H-indol y 3-bromopiridina.

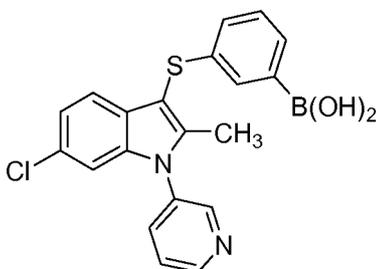


Etapa 2: Éster de neopentil glicolato del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenilborónico

5

Se suspendieron 3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol (1,05 g, 2,44 mmol), bis(neopentil glicolato)diboro (0,607 g, 2,69 mmol) y acetato potásico (0,8784 g, 9,76 mmol) en dioxano (50 ml) y se burbujó N₂ (g) a través de la mezcla durante 20 minutos. Se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio (II) (0,178 g, 0,244 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se sometió a procedimientos de tratamiento acuoso convencionales y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para dar el compuesto del título.

10

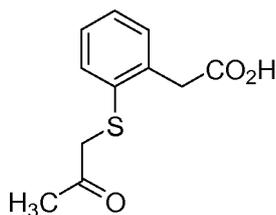


15 Etapa 3: Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenilborónico

Se disolvió éster de pinacol del ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenilborónico (0,400 g, 0,86 mmol) en THF:MeOH (1:1, 10 ml) y se añadió hidróxido sódico (2,5 ml de una solución acuosa 1,0 M, 2,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se sometió a un tratamiento acuoso y se purificó por HPLC preparativa (ACN al 30-100 % en H₂O) para proporcionar el compuesto del título.

20

Ejemplo 92: Síntesis de ácido [2-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 3-1)

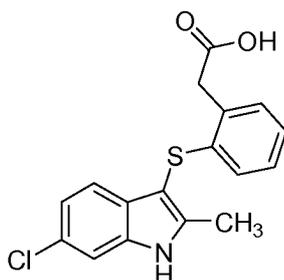


25

Etapa 1: Ácido [2-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido 2-mercaptofenilacético y cloroacetona.

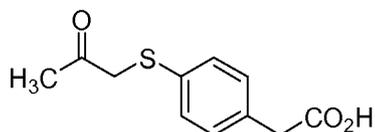
30



Etapa 2: Ácido [2-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

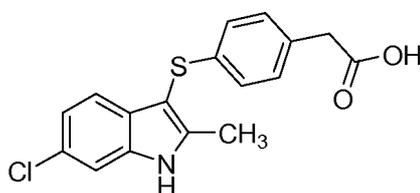
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.

5

Ejemplo 93: Síntesis de ácido [4-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 3-2)**Etapa 1: Ácido [4-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético**

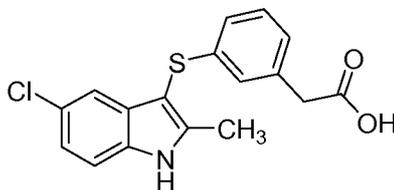
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido 4-mercaptofenilacético y cloroacetona.

15

**Etapa 2: Ácido [4-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [4-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.

20

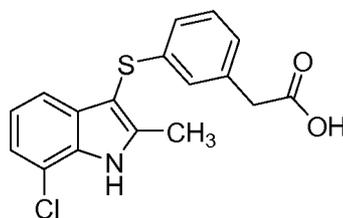
Ejemplo 94: Síntesis de ácido [3-(5-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 3-3)

25

Etapa 1: Ácido [3-(5-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético y clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina.

30

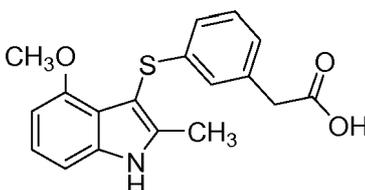
Ejemplo 95: Síntesis de ácido [3-(7-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 3-4)**Etapa 1: Ácido [3-(7-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético y clorhidrato de 2-clorofenilhidrazina.

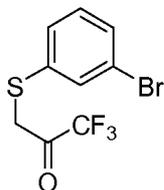
35

Ejemplo 96: Síntesis de ácido [3-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 3-5)**5 Etapa 1: Ácido [3-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético**

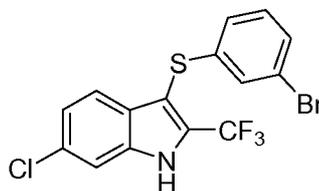
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético y clorhidrato de 3-fluorofenilhidrazina.

10 Ejemplo 97: Síntesis de ácido [3-(4-metoxi-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 3-6)**15 Etapa 1: Ácido [3-(4-metoxi-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético**

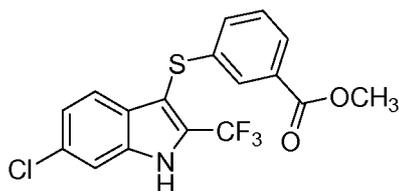
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético y clorhidrato de 3-metoxifenilhidrazina.

20 Ejemplo 98: Síntesis de ácido 3-(3-bromo-2-trifluorometil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 3-7)**Etapa 1: 3-(3-Bromo-fenilsulfanil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona**

25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 3-bromotiofenol y 3-cloro-1,1,1-trifluoropropano-2-ona.

**30 Etapa 2: 3-(3-Bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-2-trifluorometil-1H-indol**

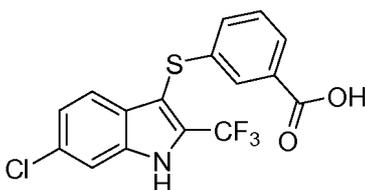
35 Se disolvieron 3-(3-bromo-fenilsulfanil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (5,0 g, 16,8 mmol) y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina (3,0 g, 16,8 mmol) en *t*-BuOH (200 ml). La reacción se agitó a 70 °C durante una noche y después se sometió a tratamiento acuoso. Después, la mezcla en bruto se diluyó con tolueno y se añadió ácido p-toluensulfónico (3,0 g, 15,8 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, después se sometió a un tratamiento acuoso convencional y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para dar una mezcla separable 4:3 de regioisómeros de la cual el compuesto del título era el componente principal.



Etapa 3: Éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-trifluorometil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, usando el siguiente material de partida:

3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-2-trifluorometil-1H-indol.

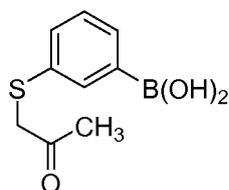


10

Etapa 4: Ácido 3-(6-cloro-2-trifluorometil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-trifluorometil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

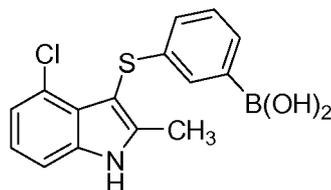
Ejemplo 99: Síntesis de ácido 3-(4-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenilborónico (Compuesto 3-9)



20

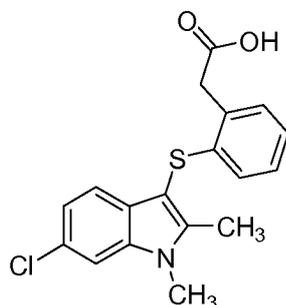
Etapa 1: Ácido 3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenilborónico

25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido 3-mercaptofenilborónico y cloroacetona.

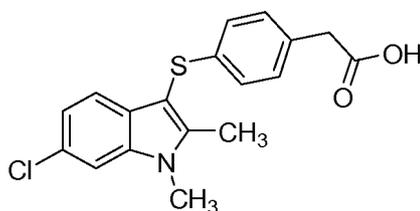


Etapa 2: Ácido 3-(4-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenilborónico

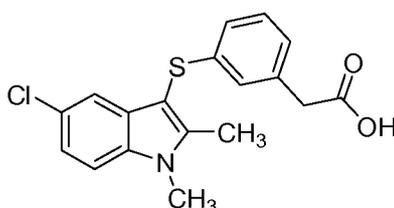
30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido 3-(4-cloro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenilborónico y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.

Ejemplo 100: Síntesis de ácido [2-(6-cloro-1,2-dimetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 3-10)**5 Etapa 1: Ácido [2-(6-cloro-1,2-dimetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético**

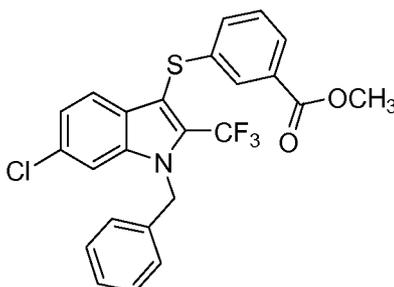
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y yodometano.

10 Ejemplo 101: Síntesis de ácido [4-(6-cloro-1,2-dimetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 3-11)**15 Etapa 1: Ácido [4-(6-cloro-1,2-dimetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido [4-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y yodometano.

20 Ejemplo 102: Síntesis de ácido [3-(5-cloro-1,2-dimetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 3-12)**25 Etapa 1: Ácido [3-(5-cloro-1,2-dimetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético**

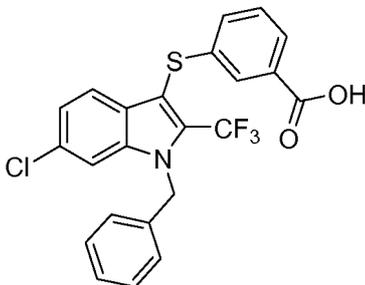
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido [3-(5-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y yodometano.

30 Ejemplo 103: Síntesis de ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-trifluorometil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 3-13)

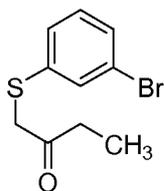
Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-trifluorometil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 3, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-trifluorometil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y bromuro de bencilo.

5

**Etapa 2: Ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-trifluorometil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

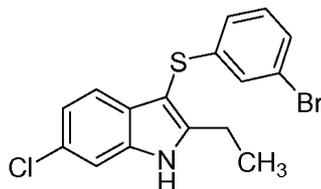
10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-trifluorometil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

Ejemplo 104: Síntesis de ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 3-15)

15

Etapa 1: 1-(3-Bromo-fenilsulfanil)-butan-2-ona

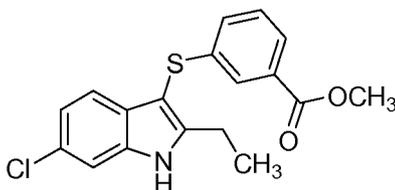
20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 3-bromotiofenol y 1-cloro-butan-2-ona.



25

Etapa 2: 3-(3-Bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-2-etil-1*H*-indol

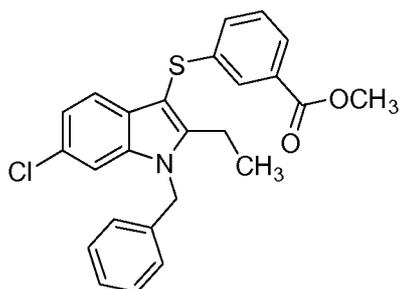
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 1-(3-bromo-fenilsulfanil)-butan-2-ona y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.



30

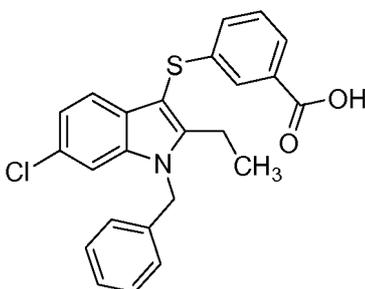
Etapa 3: Éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

35 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: 3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-2-etil-1*H*-indol.



Etapa 4: Éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

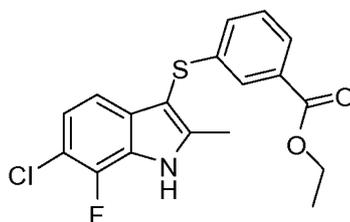
- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 3, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-2-etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y bromuro de bencilo.



10 Etapa 5: Ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

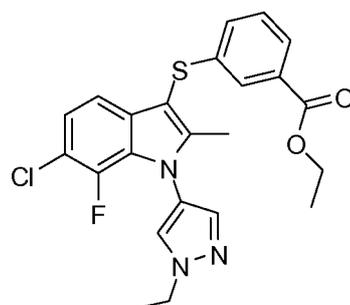
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-cloro-2-etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

- 15 Ejemplo 105: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-16)**



20 Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

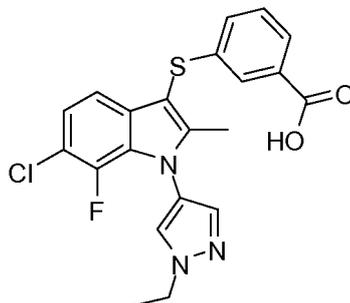
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de (3-cloro-2-fluoro-fenil)-hidrazina.



25 Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

- 30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de

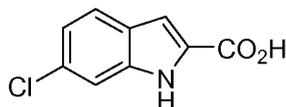
partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol.



5 **Etapa 3: Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

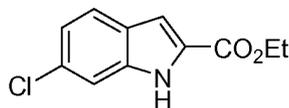
10 **Ejemplo 106: Síntesis de ácido 3-(1-bencil-6-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 3-17)**



15 **Etapa 1: Ácido 6-cloro-1*H*-indolo-2-carboxílico**

Se disolvieron 5-cloro-2-yodoanilina (5,8 g, 23 mmol) y ácido pirúvico (8 ml, 115 mmol) en DMF (100 ml).

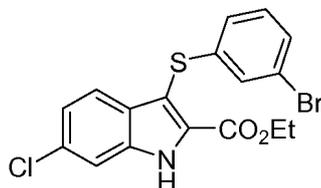
Se añadió DABCO (12,8 g, 115 mmol) y se burbujó N_2 (g) a través de la solución durante 20 minutos, después se añadió acetato de paladio (1,03 g, 4,6 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante 1 hora y después se sometió a tratamiento acuoso y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para producir el compuesto del título.



25 **Etapa 2: Éster etílico del ácido 6-cloro-1*H*-indolo-2-carboxílico**

Se disolvió ácido 6-cloro-1*H*-indolo-2-carboxílico (2,59 g, 13,4 mmol) en EtOH (75 ml) y se añadió H_2SO_4 conc. (1 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante una noche y después se sometió a tratamiento acuoso para dar el compuesto del título.

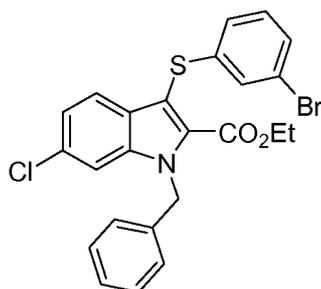
30



35 **Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-1*H*-indolo-2-carboxílico**

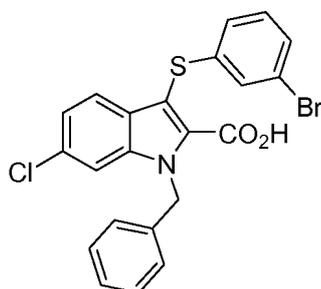
Se disolvió *N*-clorosuccinimida (1,59 g, 12 mmol) en DCM (100 ml) y la solución se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota 3-bromotiofenol (1,24 ml, 12 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió en 3 porciones éster etílico del ácido 6-cloro-1*H*-indolo-2-carboxílico (2,2 g, 10 mmol) en forma de una solución en DCM en y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se continuó agitando durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

40



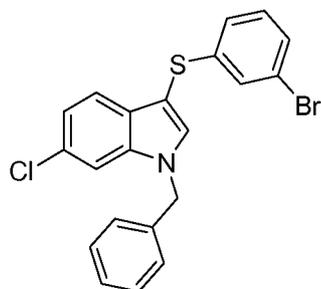
Etapa 4: Éster etílico del ácido 1-bencil-3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-1H-indolo-2-carboxílico y bromuro de bencilo.



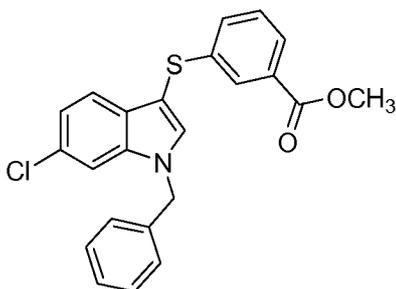
10 **Etapa 5: Ácido 1-bencil-3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-1H-indolo-2-carboxílico**

- Se disolvió éster etílico del ácido 1-bencil-3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-1H-indolo-2-carboxílico (0,520 g, 1,04 mmol) en MeOH:THF (1:1,10 ml) y se añadió LiOH (5 ml, ac. 1,0 M, 5 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora, después se retiró del calor y se sometió a tratamiento acuoso para dar el compuesto del título, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



20 **Etapa 6: 1-Bencil-3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-1H-indol**

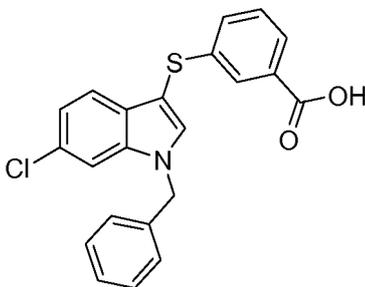
- Se disolvió ácido 1-bencil-3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-1H-indolo-2-carboxílico (de la etapa previa) en quinolina (5 ml), después se añadió cobre (0,120 g, 2 mmol) y la reacción se puso en el microondas durante 10 minutos a 150 °C, y este calentamiento se repitió 3 veces más. La reacción se sometió a procedimientos de tratamiento convencionales y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.



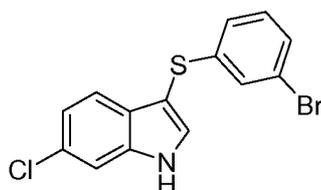
Etapa 7: Éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: 1-bencil-3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-1*H*-indol.

5

**Etapa 8: Ácido 3-(1-bencil-6-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

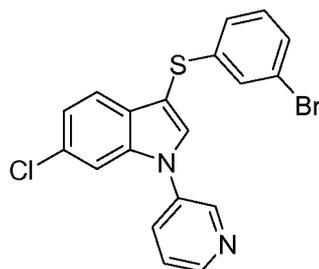
10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(1-bencil-6-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

Ejemplo 107: Síntesis de ácido 3-(6-cloro-1-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 3-19)

15

Etapa 1: 3-(3-Bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-1*H*-indol

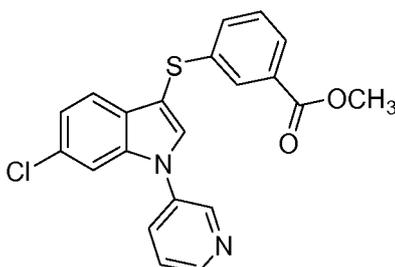
20 Se disolvió *N*-clorosuccinimida (1,93 g, 14,5 mmol) en DCM (120 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió 3-bromotiofenol y la reacción se calentó a 0 °C. Después de 1 hora, se añadió una solución de 6-cloroindol (2,0 g, 13,2 mmol) en DCM (20 ml) mediante una cánula. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas, tiempo después del cual se sometió a tratamiento acuoso y purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para dar el compuesto del título.



25

Etapa 2: 3-(3-Bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-1-piridin-3-il-1*H*-indol

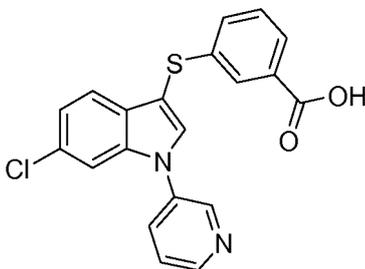
30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-1*H*-indol y 3-bromopiridina.



Etapa 3: Éster metílico del ácido 3-(6-cloro-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: 3-(3-bromo-fenilsulfanil)-6-cloro-1-piridin-3-il-1H-indol.

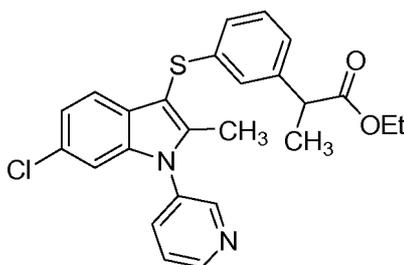
5

**Etapa 4: Ácido 3-(6-cloro-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-(6-cloro-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

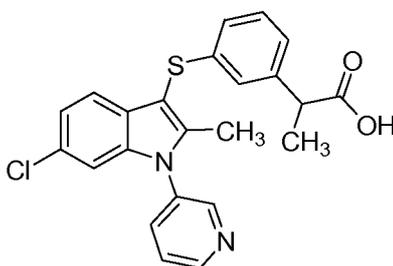
Ejemplo 108: Síntesis de ácido 2-[3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propiónico (Compuesto 3-20)

15

**Etapa 1: Éster etílico del ácido 2-[3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propiónico**

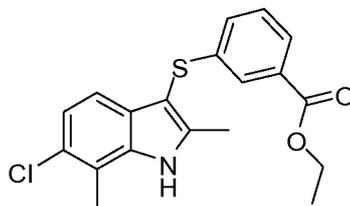
20 Una solución de diisopropilamida de litio (10,7 mmol) en THF (10 ml), recién preparada a -78 °C, se añadió a una solución de éster etílico del ácido ([3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (0,256 g, 0,586 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas, después se añadió yodometano (0,044 ml, 0,71 mmol) y la reacción se dejó calentar a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, la reacción se sometió a un tratamiento acuoso convencional y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para producir el compuesto del título.

25

**Etapa 2: Ácido 2-[3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propiónico**

30

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-[3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propiónico.

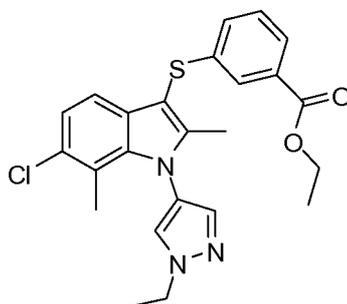
Ejemplo 109: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2,7-dimetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-21)

5

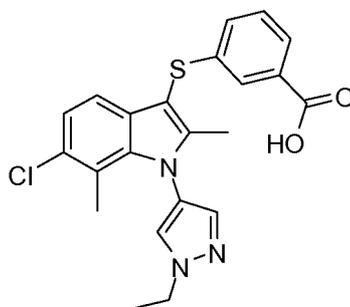
Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2,7-dimetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de (3-cloro-2-metilfenil)-hidrazina.

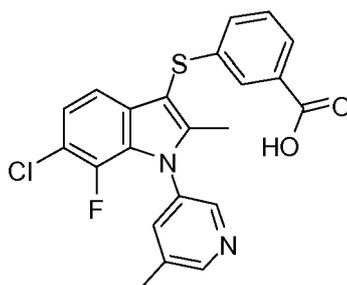
10

**Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2,7-dimetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-2,7-dimetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol.

**20 Etapa 3: Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2,7-dimetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2,7-dimetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

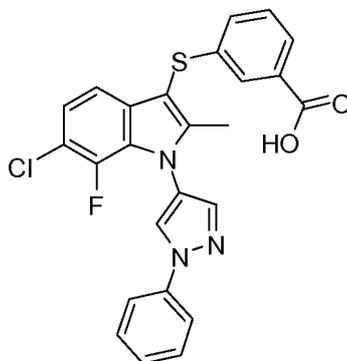
25 Ejemplo 110: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-22)

30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 105 sustituyendo 4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol por

3-bromo-5-metil-piridina en la etapa 2 de dicha secuencia.

Ejemplo 111: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-23)

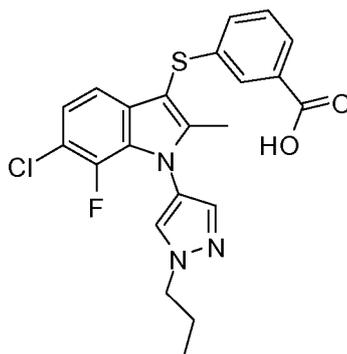
5



Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 105 sustituyendo 4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol por 4-bromo-1-fenilpirazol en la etapa 2 de dicha secuencia.

10

Ejemplo 112: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-24)

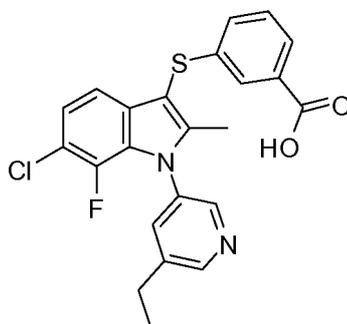


15

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 105 sustituyendo 4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol por 4-bromo-1-propilpirazol en la etapa 2 de dicha secuencia.

Ejemplo 113: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(5-etil-piridin-3-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-25)

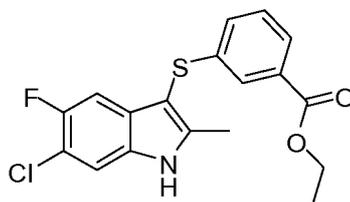
20



Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 105 sustituyendo 4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol por 3-bromo-5-etil-piridina en la etapa 2 de dicha secuencia.

25

Ejemplo 114: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-26)

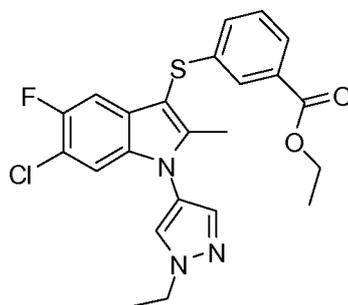


5

Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y (3-cloro-4-fluoro-fenil)-hidrazina.

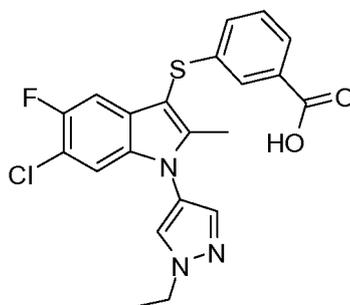
10



Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

15

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol.



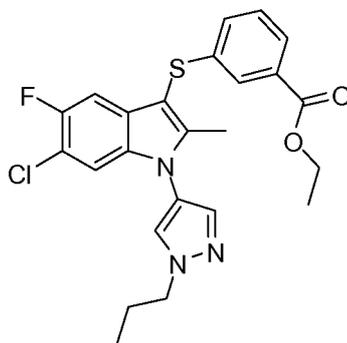
20

Etapa 3: Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

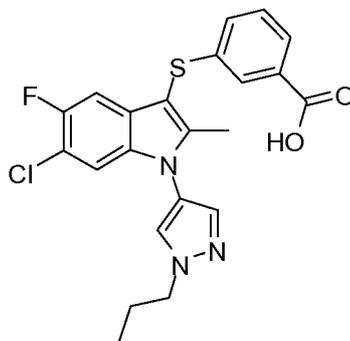
25

Ejemplo 115: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-27)



5 **Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

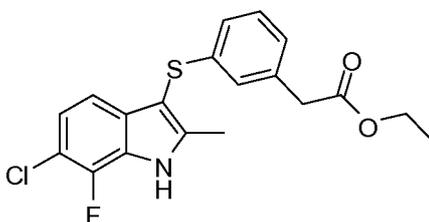
10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-propil-1*H*-pirazol.



15 **Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

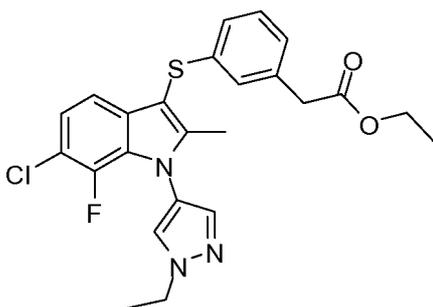
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

20 **Ejemplo 116: Ácido {3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético (Compuesto 3-28)**



25 **Etapa 1: Éster etílico del ácido [3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético**

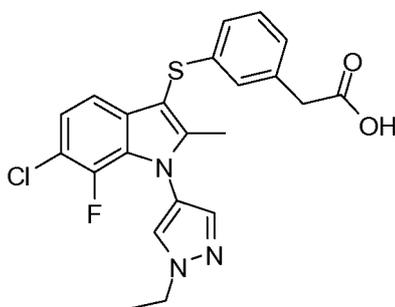
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético y clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)-hidrazina.



Etapa 2: Éster etílico del ácido {3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético

5

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y 4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol.



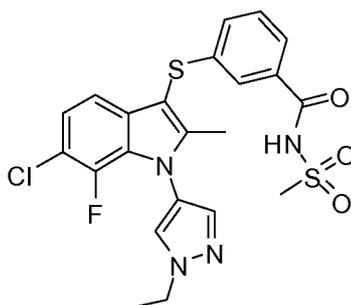
10

Etapa 3: Ácido {3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético.

15

Ejemplo 117: Síntesis de *N*-{3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoil}-metanosulfonamida (Compuesto 3-29)

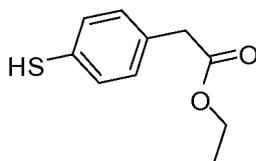


20

Etapa 1: *N*-{3-[6-Cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoil}-metanosulfonamida

A una solución agitada de ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (0,107 g, 0,245 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió CDI (0,10 g, 0,61 mmol) y DMAP (0,005 g). La mezcla resultante se agitó durante 18 h, tiempo después del cual se añadieron DBU (0,15 ml, 0,98 mmol) y metanosulfonamida (0,07 g, 0,74 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 h más a temperatura ambiente, después se sometió a un tratamiento acuoso convencional. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título.

30

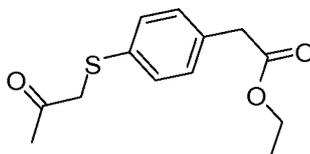
Ejemplo 118: Síntesis de ácido {4-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético (Compuesto 3-30)

5

Etapa 1: Éster etílico del ácido (4-mercapto-fenil)-acético

A una solución agitada de ácido (4-mercapto-fenil)-acético (5,0 g, 29,8 mmol) en EtOH absoluto (100 ml) a temperatura ambiente se añadió H₂SO₄ concentrado (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó a presión reducida, se diluyó con DCM (500 ml) y se agitó sobre K₂CO₃ sólido. Después de 1 h, la mezcla resultante se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título.

10

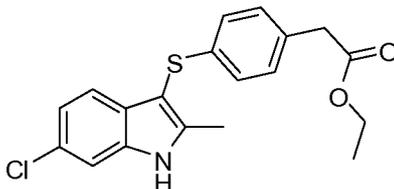


15

Etapa 2: Éster etílico del ácido [4-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético

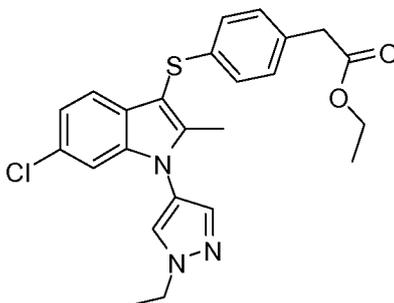
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (4-mercapto-fenil)-acético.

20

**Etapa 3: Éster etílico del ácido [4-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético**

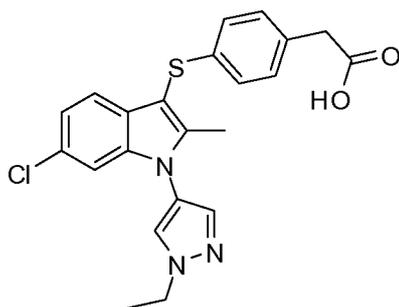
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [4-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético y clorhidrato de 3-clorofenilhidrazina.

25

**Etapa 4: Éster etílico del ácido {4-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [4-(6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y 4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol.

30

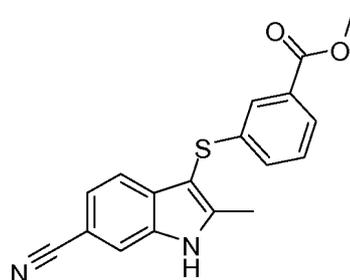


Etapa 5: Ácido {4-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {4-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético.

Ejemplo 119: Síntesis de ácido 3-[6-ciano-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-31)

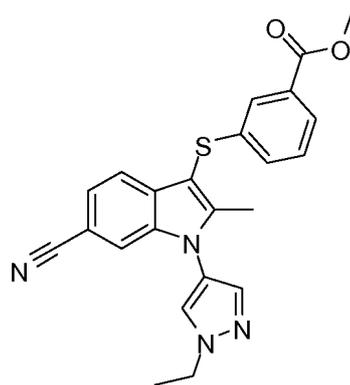
10



Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(6-ciano-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

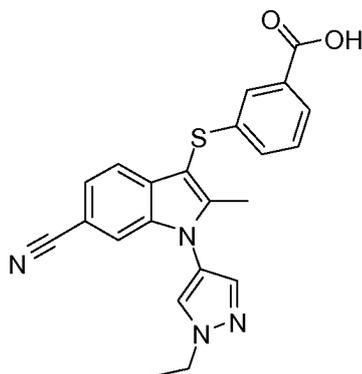
- 15 Se combinaron éster metílico del ácido 3-(6-bromo-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,19 g, 0,5 mmol) y cianuro de cobre (I) (0,090 g, 1,0 mmol) en DMSO (10 ml) en un recipiente de reacción cerrado herméticamente y se agitó a 130 °C durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a un tratamiento acuoso convencional. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-20

20



Etapa 2: Éster metílico del ácido 3-[6-ciano-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

- 25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(6-ciano-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol.

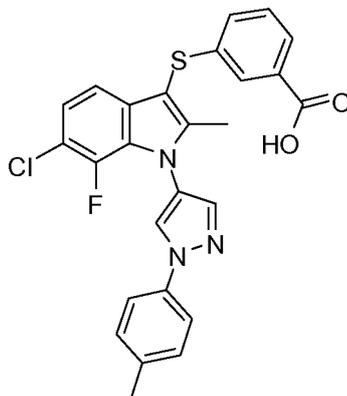


Etapa 3: Ácido 3-[6-ciano-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido 3-[6-ciano-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

Ejemplo 120: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-p-tolil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-32)

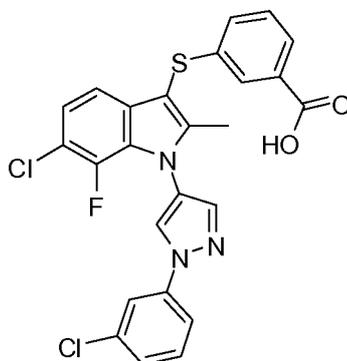
10



Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 105 sustituyendo 4-bromo-1-etil-1H-pirazol por 4-bromo-1-p-tolil-1H-pirazol en la etapa 2 de dicha secuencia.

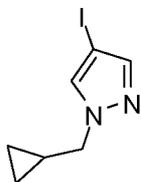
15

Ejemplo 121: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-[1-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-33)



20

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 105 sustituyendo 4-bromo-1-etil-1H-pirazol por 4-bromo-1-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol en la etapa 2 de dicha secuencia.

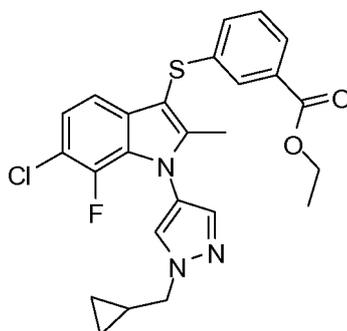
Ejemplo 122: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-34)

5

Etapa 1: 1-Ciclopropilmetil-4-yodo-1H-pirazol

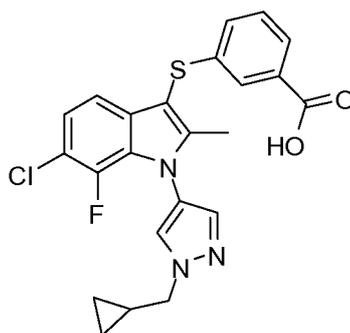
Se combinaron 4-yodo-1H-pirazol (0,50 g, 2,5 mmol), bromometil ciclopropano (0,75 ml, 7,5 mmol) y carbonato de cesio (1,20 g, 3,75 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se sometió a un tratamiento acuoso convencional y el residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

10

**Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 1-ciclopropilmetil-4-yodo-1H-pirazol.

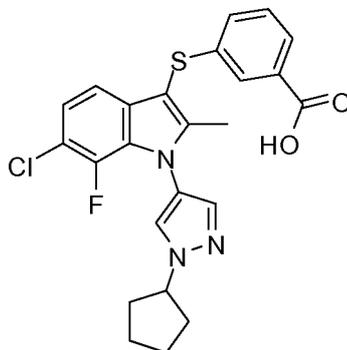
20

**Etapa 3: Ácido 3-[6-cloro-1-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

25

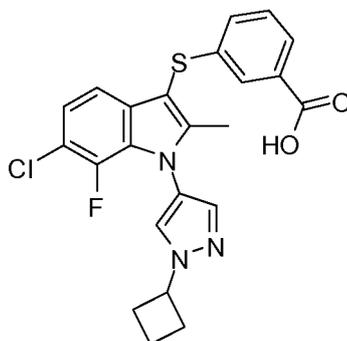
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

Ejemplo 123: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-35)



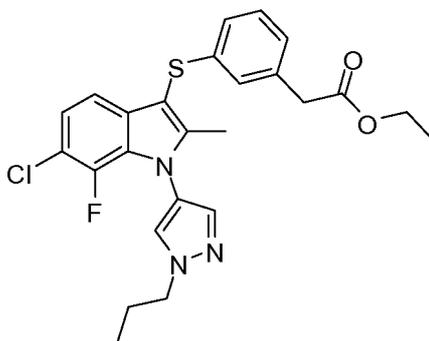
5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la síntesis del Ejemplo 122 sustituyendo bromometilciclopropano por bromociclopentano en la Etapa 1 de dicha secuencia.

10 **Ejemplo 124: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-36)**



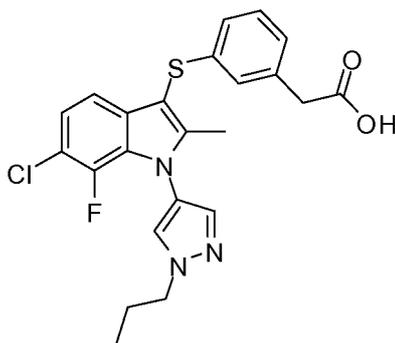
15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la síntesis del Ejemplo 122 sustituyendo bromometilciclopropano por bromociclobutano en la Etapa 1 de dicha secuencia.

Ejemplo 125: Síntesis de ácido {3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético (Compuesto 3-37)



20 **Etapa 1: Éster etílico del ácido {3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético**

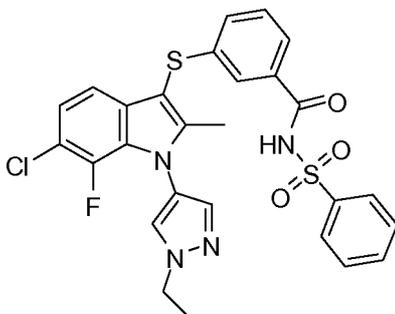
25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético y 4-bromo-1-propil-1H-pirazol.



Etapa 2: Ácido {3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético

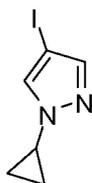
5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético.

10 **Ejemplo 126: N-{3-[6-Cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoil}-bencenosulfonamida (Compuesto 3-42)**



15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis del Ejemplo 117 sustituyendo metanosulfonamida por bencenosulfonamida en la Etapa 1 de dicha secuencia.

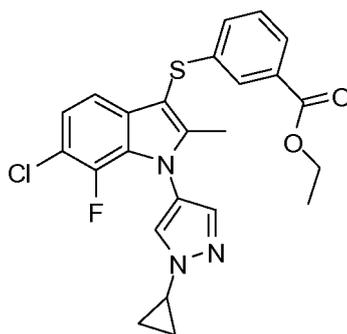
Ejemplo 127: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-47)



20

Etapa 1: 1-Ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol

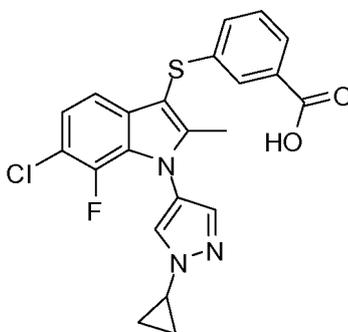
25 A una solución agitada de 4-yodo-1H-pirazol (2,0 g, 10,3 mmol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente se añadió hidruro sódico (0,45 g de una dispersión al 60 % p/p en aceite mineral, 11,3 mmol). Después de 15 minutos, se añadieron bromociclopropano (2,5 ml, 30,9 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (0,020 g) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante una noche. La mezcla se sometió a un tratamiento acuoso convencional y el residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.



Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

5

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 1-ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol.



10

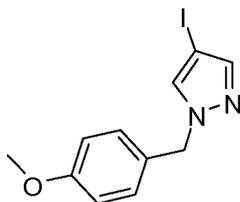
Etapa 3: Ácido 3-[6-cloro-1-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

15

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

Ejemplo 128: Ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-1-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 3-48)

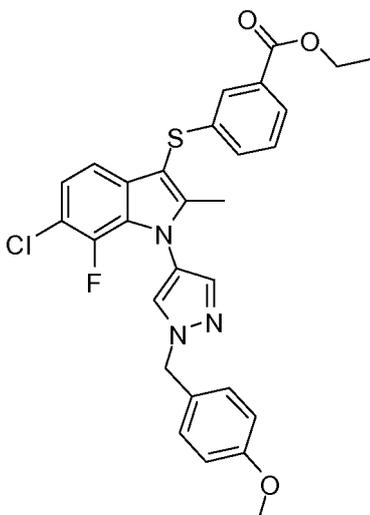
20



Etapa 1: 4-Yodo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol

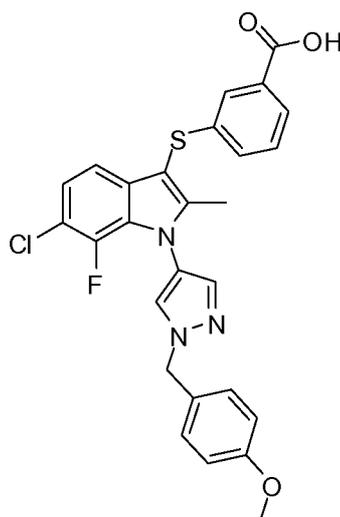
25

Se combinaron 4-yodo-1H-pirazol (2,0 g, 10,3 mmol), bromuro de 4-metoxi-bencilo (3,0 ml, 20,6 mmol) y carbonato de cesio (5,0 g, 15,5 mmol) en DMF (20 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se sometió a un tratamiento acuoso convencional y el residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.



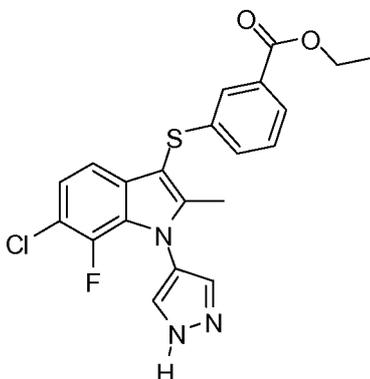
Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-{6-cloro-7-fluoro-1-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil}-benzoico

5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-yodo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol.



10 **Etapa 3: Ácido 3-{6-cloro-7-fluoro-1-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil}-benzoico**

15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-1-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico.

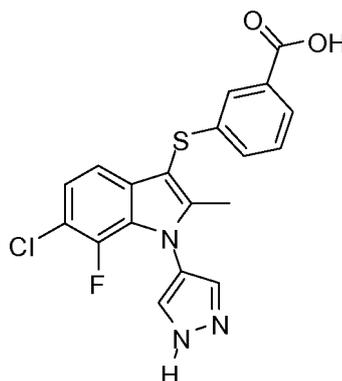
Ejemplo 129: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-49)

5

Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

Se agitó éster etílico del ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-1-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (0,10 g, 0,18 mmol) en TFA puro (4 ml) durante 18 h. Después, la mezcla se sometió a un tratamiento acuoso convencional y se usó en bruto en la siguiente etapa.

10

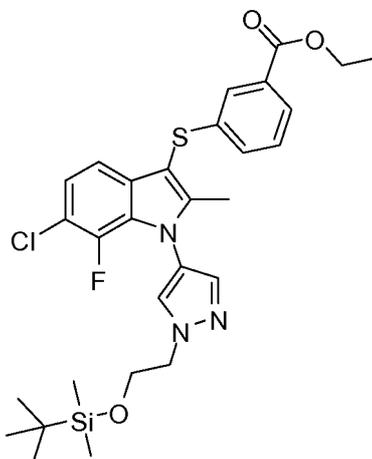


15

Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

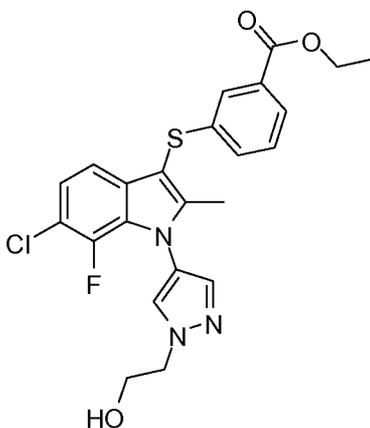
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

20

Ejemplo 130: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-1-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-50)

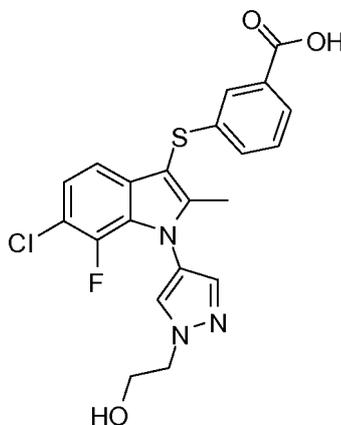
Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-(1-{1-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1*H*-pirazol-4-il}-6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico

5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 4-bromo-1-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1*H*-pirazol.



10 **Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-{6-cloro-7-fluoro-1-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil}-benzoico**

A una solución agitada de éster etílico del ácido 3-(1-{1-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1*H*-pirazol-4-il}-6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,125 g, 0,21 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió TBAF (0,30 ml de una solución 1,0 M en THF, 0,30 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos más, después se sometió a un tratamiento acuoso convencional para proporcionar el compuesto del título.

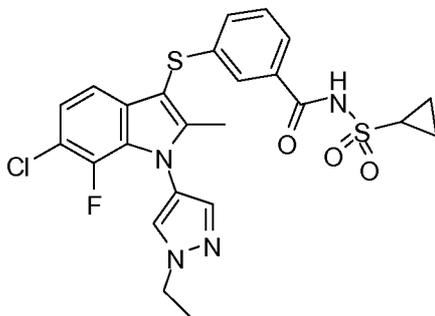


20 **Etapa 3: Ácido 3-{6-cloro-7-fluoro-1-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil}-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-{6-cloro-7-fluoro-1-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil}-benzoico.

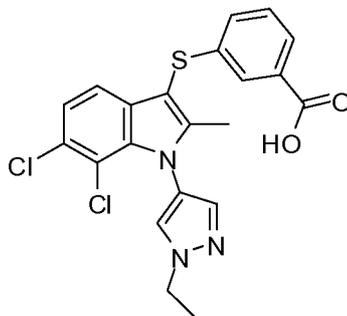
25

Ejemplo 131: Síntesis de 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoilamida del ácido ciclopropanosulfónico (Compuesto 3-51)



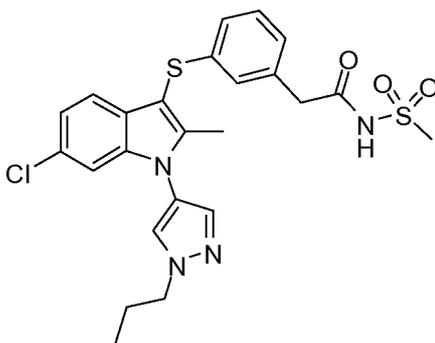
5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis del Ejemplo 117 sustituyendo metanosulfonamida por ciclopropanosulfonamida en la Etapa 1 de dicha secuencia.

10 **Ejemplo 132: Síntesis de ácido 3-[6,7-dicloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-52)**



15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la síntesis del Ejemplo 105 sustituyendo clorhidrato de (3-cloro-2-fluoro-fenil)-hidrazina por clorhidrato de (2,3-dicloro-fenil)-hidrazina en la Etapa 1 de dicha secuencia.

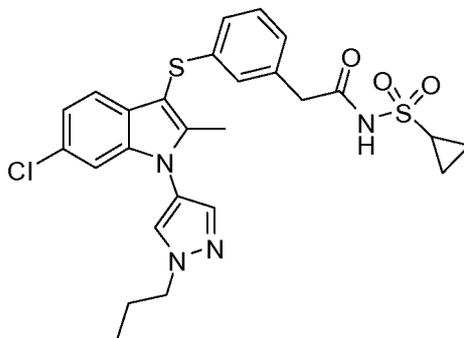
Ejemplo 133: Síntesis de *N*-(2-{3-[6-Cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acetil)-metanosulfonamida (Compuesto 3-53)



20 **Etapa 1: *N*-(2-{3-[6-Cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acetil)-metanosulfonamida**

25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis del Ejemplo 117 usando los siguientes materiales de partida: ácido {3-[6-cloro-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético y metanosulfonamida.

Ejemplo 134: Síntesis de (2-{3-[6-cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acetil)-amida del ácido ciclopropanosulfónico (Compuesto 3-54)

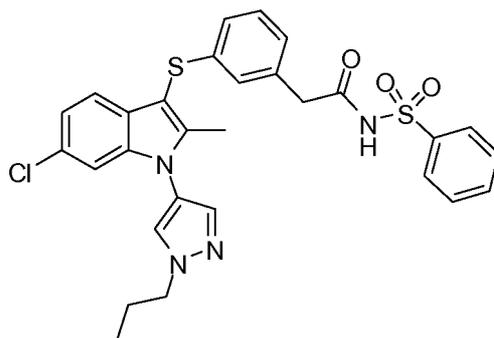


5 **Etapa 1: (2-{3-[6-Cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acetil)-amida del ácido ciclopropanosulfónico**

10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis del Ejemplo 117 usando los siguientes materiales de partida: ácido {3-[6-cloro-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético y ciclopropanosulfonamida.

Ejemplo 135: Síntesis de *N*-(2-{3-[6-Cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acetil)-bencenosulfonamida (Compuesto 3-55)

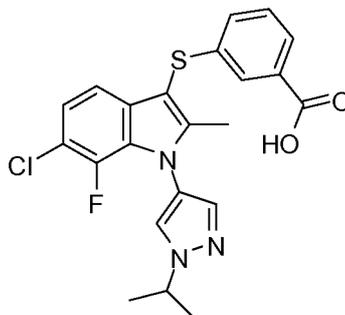
15



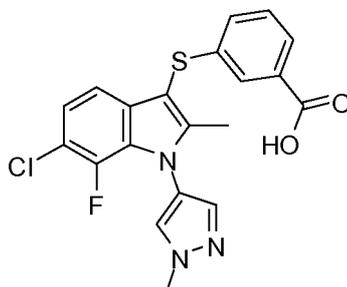
20 **Etapa 1: *N*-(2-{3-[6-Cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acetil)-bencenosulfonamida**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis del Ejemplo 117 usando los siguientes materiales de partida: ácido {3-[6-cloro-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético y bencenosulfonamida.

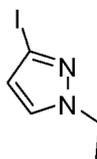
25 **Ejemplo 136: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-1-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-56)**



30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 105 sustituyendo 4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol por 4-bromo-1-isopropil-1*H*-pirazol en la etapa 2 de dicha secuencia.

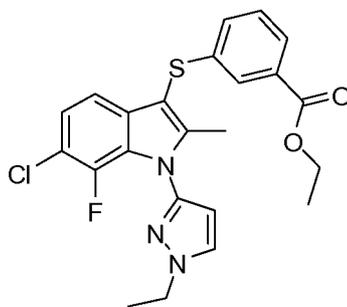
Ejemplo 137: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-57)

5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 105 sustituyendo 4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol por 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol en la etapa 2 de dicha secuencia.

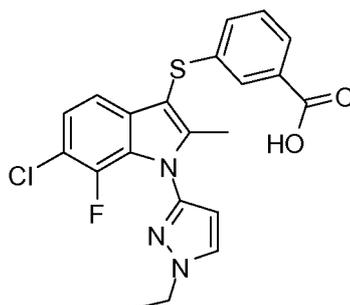
Ejemplo 138: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-58)**Etapas 1: 1-Etil-3-yodo-1*H*-pirazol**

15 Se agitaron 3-yodo-1*H*-pirazol (0,50 g, 2,5 mmol) y yodoetano (2,1 ml, 26 mmol) a 0 °C en DMF. Después, se añadió hidruro sódico (0,112 g de una dispersión al 60 % p/p en aceite mineral, 2,8 mmol) y el baño de refrigeración se retiró. Después de 15 minutos, la mezcla se sometió a un tratamiento acuoso convencional y el residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como el principal de 2 productos de alquilación posibles.

20

**Etapas 2: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico y 1-etil-3-yodo-1*H*-pirazol.

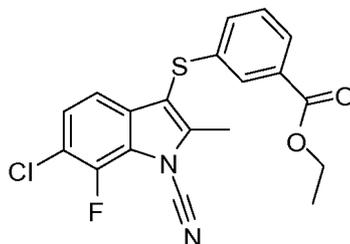


30

Etapla 3: Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

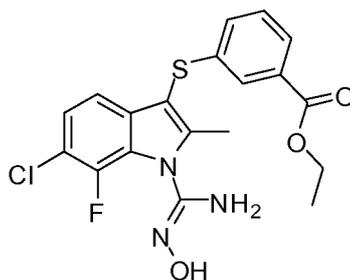
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

5 **Ejemplo 139: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-59)**



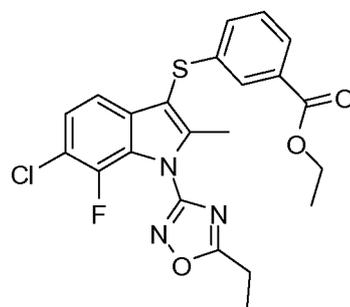
10 **Etapla 1: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-1-ciano-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico**

15 A una solución agitada de éster etílico del ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,50 g, 1,37 mmol) en THF (10 ml) a TA se añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (0,76 ml de una solución 2,0 M en THF, 1,51 mmol). Después de 30 minutos, se añadió cianuro de tosilo (0,279 g, 1,54 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h, después se sometió a un tratamiento acuoso convencional. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.



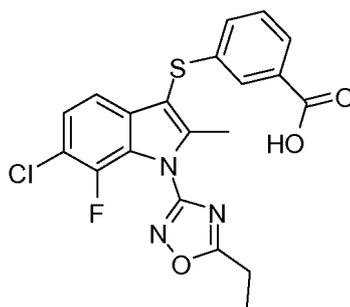
20 **Etapla 2: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-1-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

25 Se combinaron éster etílico del ácido 3-(6-cloro-1-ciano-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (0,45 g, 1,15 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,40 g, 5,79 mmol) y carbonato potásico (0,80 g, 5,79 mmol) en EtOH absoluto (4 ml) y se agitó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla heterogénea se filtró y los sólidos se lavaron con EtOH absoluto caliente (2 x 10 ml). El filtrado resultante se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.



30 **Etapla 3: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico**

35 Se añadió cloruro de propionilo (0,042 ml, 0,48 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-1-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (0,12 g, 0,24 mmol) en piridina (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a un tratamiento acuoso convencional. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

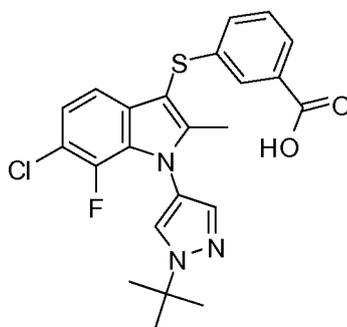


Etapa 4: Ácido 3-[6-cloro-1-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico

5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico.

Ejemplo 140: Síntesis de ácido 3-[1-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-6-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-60)

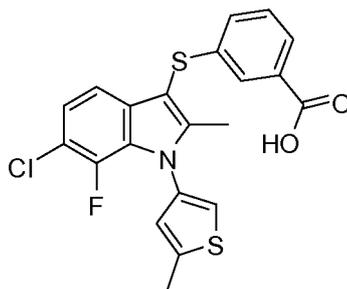
10



Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 105 sustituyendo 4-bromo-1-etil-1H-pirazol por 4-bromo-1-terc-butil-1H-pirazol en la etapa 2 de dicha secuencia.

15

Ejemplo 141: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(5-metil-tiofen-3-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-61)

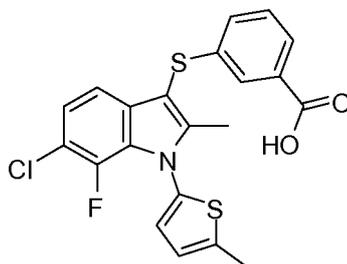


20

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 105 sustituyendo 4-bromo-1-etil-1H-pirazol por 4-bromo-2-metil-tiofeno en la etapa 2 de dicha secuencia.

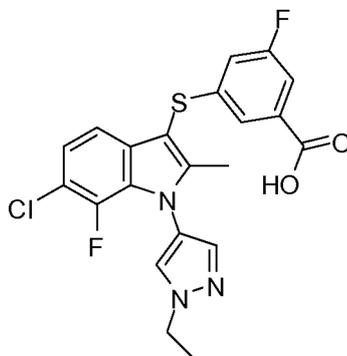
Ejemplo 142: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(5-metil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-62)

25



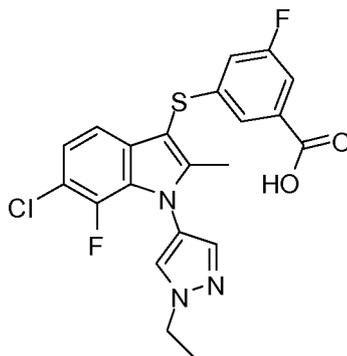
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 105 sustituyendo 4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol por 2-yodo-5-metil-tiofeno en la etapa 2 de dicha secuencia.

5 **Ejemplo 143: Síntesis de ácido 5-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 4-1)**



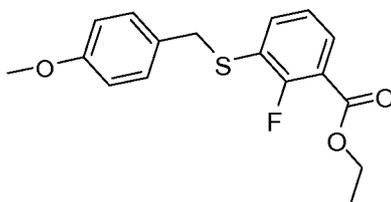
10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 76 sustituyendo clorhidrato de (3-clorofenil)-hidrazina por clorhidrato de (3-cloro-2-fluoro-fenil)-hidrazina en la Etapa 2 de dicha secuencia.

Ejemplo 144: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico (Compuesto 4-2)



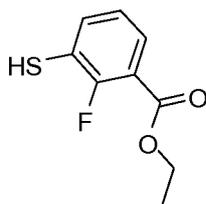
15 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 77 sustituyendo clorhidrato de (3-clorofenil)-hidrazina por clorhidrato de (3-cloro-2-fluoro-fenil)-hidrazina en la Etapa 4 de dicha secuencia.

20 **Ejemplo 145: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 4-3)**



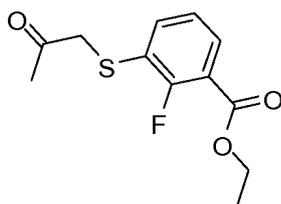
25 **Etapla 1: Éster etílico del ácido 2-fluoro-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 77, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-bromo-2-fluoro-benzoico.



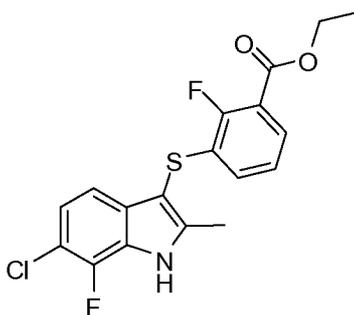
Etapa 2: Éster etílico del ácido 2-fluoro-3-mercapto-benzoico

- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 77, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-fluoro-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-benzoico.



10 **Etapa 3: Éster etílico del ácido 2-fluoro-3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico**

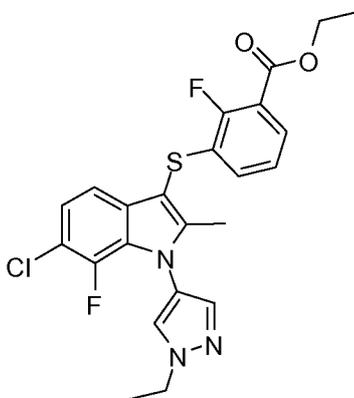
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 77, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-fluoro-3-mercapto-benzoico.



15

Etapa 4: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-2-fluoro-benzoico

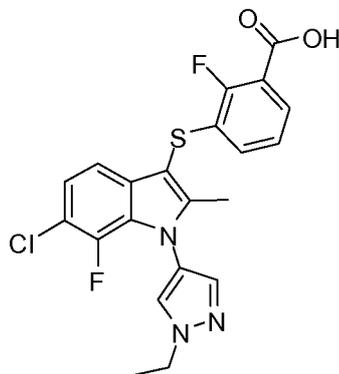
- 20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-fluoro-3-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil) hidrazina.



25 **Etapa 5: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-2-fluoro-benzoico y 4-bromo-1-etil-1H-

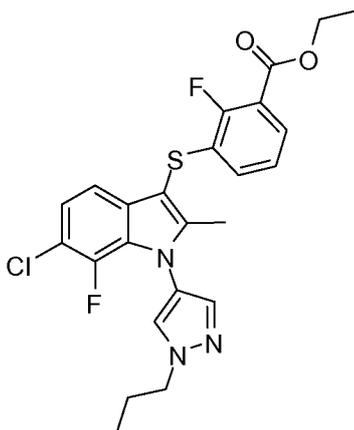
pirazol.



5 **Etapa 6: Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico.

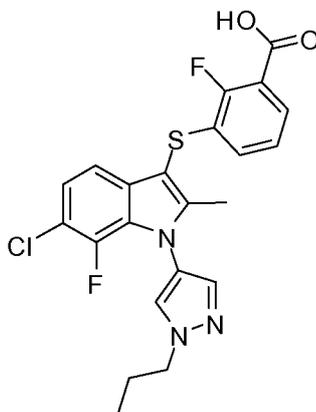
10 **Ejemplo 146: Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 4-4)**



15 **Etapa 5: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico**

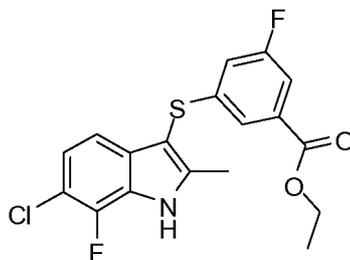
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-2-fluoro-benzoico y 4-yodo-1-propil-1H-pirazol.

20

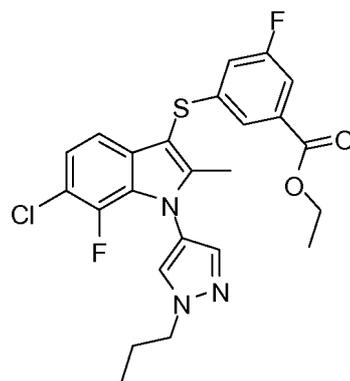


Etapa 6: Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico

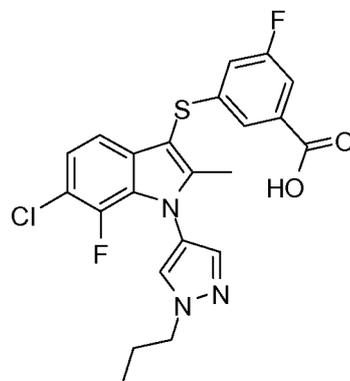
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico.

Ejemplo 147: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico (Compuesto 4-5)**Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-fluoro-5-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina.

**Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-benzoico y 4-bromo-1-propil-1*H*-pirazol.

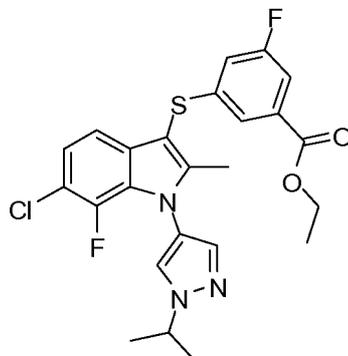
**Etapa 3: Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico.

benzoico.

Ejemplo 148: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico (Compuesto 4-6)

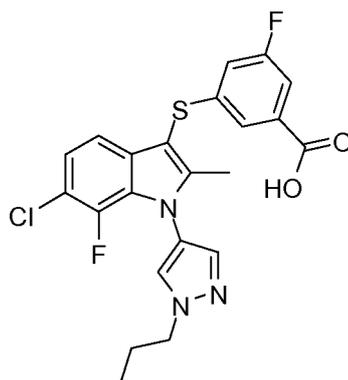
5



Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico

10

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-benzoico y 4-bromo-1-isopropil-1H-pirazol.



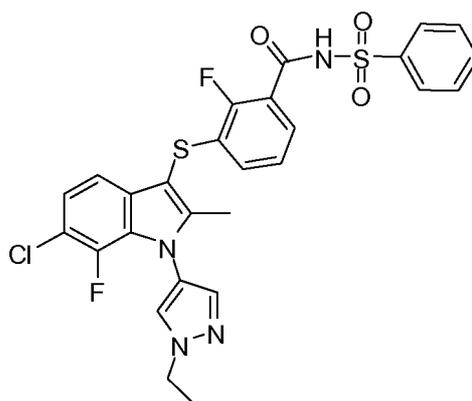
15

Etapa 2: Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico

20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico.

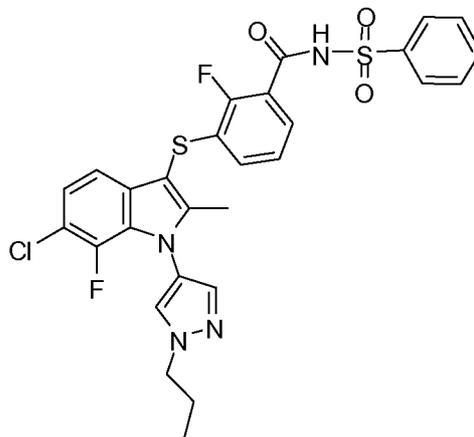
Ejemplo 149: Síntesis de N-{3-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-fluorobenzoil}-bencenosulfonamida (Compuesto 4-7)

25



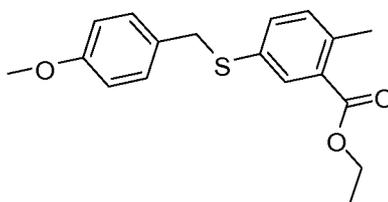
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis del Ejemplo 117 usando los siguientes materiales de partida: ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico y bencenosulfonamida.

- 5 **Ejemplo 150: Síntesis de *N*-{3-[6-cloro-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoil}-bencenosulfonamida (Compuesto 4-8)**



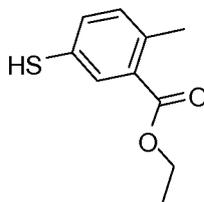
- 10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis del Ejemplo 117 usando los siguientes materiales de partida: ácido 3-[6-cloro-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico y bencenosulfonamida.

- 15 **Ejemplo 151: Ácido 5-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico (Compuesto 4-9)**



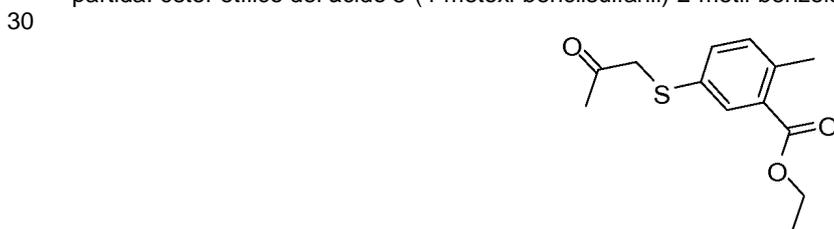
Etapa 1: Éster etílico del ácido 5-(4-metoxi-bencilsulfanil)-2-metil-benzoico

- 20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 77, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 5-bromo-2-metil-benzoico.



- 25 **Etapa 2: Éster etílico del ácido 5-mercapto-2-metil-benzoico**

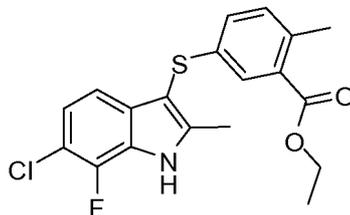
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 77, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 5-(4-metoxi-bencilsulfanil)-2-metil-benzoico.



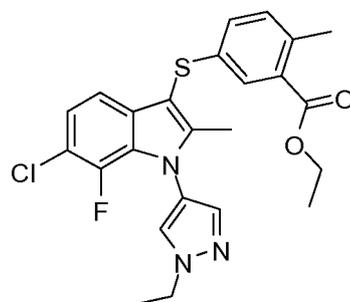
Etapa 3: Éster etílico del ácido 2-metil-5-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 77, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 5-mercapto-2-metil-benzoico.

5

**Etapa 4: Éster etílico del ácido 5-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-2-metil-benzoico**

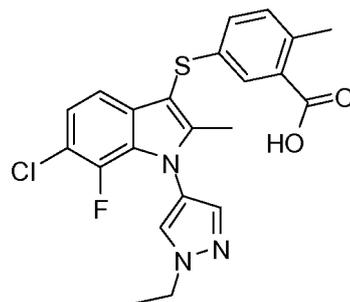
10 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-metil-5-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina.



15

Etapa 5: Éster etílico del ácido 5-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico

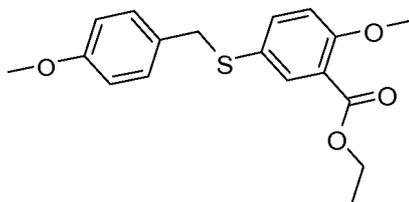
20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 5-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-2-metil-benzoico y 4-bromo-1-etil-1H-pirazol.

**Etapa 6: Ácido 5-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 5-[6-cloro-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico.

30

Ejemplo 152: Síntesis de ácido 5-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metoxi-benzoico (Compuesto 4-10)

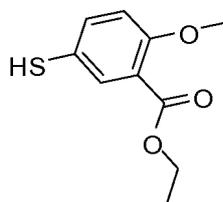


5

Etapa 1: Éster etílico del ácido 5-(4-metoxi-bencilsulfanil)-2-metoxi-benzoico

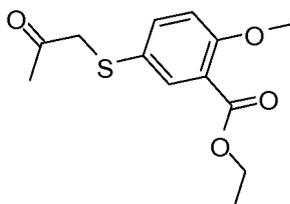
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 77, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 5-bromo-2-metoxi-benzoico.

10



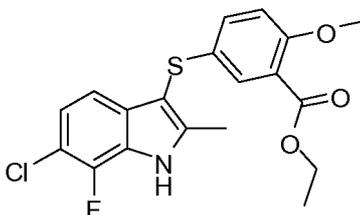
Etapa 2: Éster etílico del ácido 5-mercapto-2-metoxi-benzoico

15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 77, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 5-(4-metoxi-bencilsulfanil)-2-metoxi-benzoico.



20 **Etapa 3: Éster etílico del ácido 2-metoxi-5-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico**

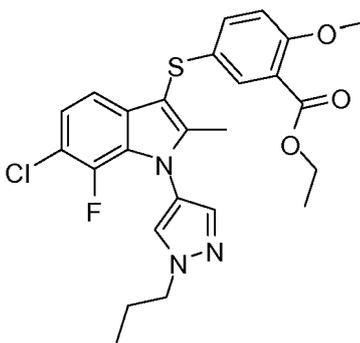
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 77, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 5-mercapto-2-metoxi-benzoico.



25

Etapa 4: Éster etílico del ácido 5-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-2-metoxi-benzoico

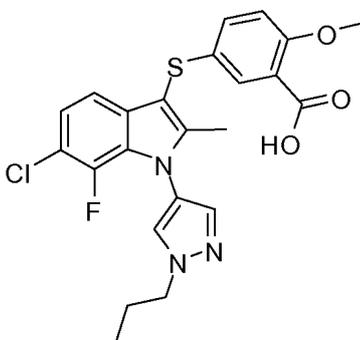
30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-metoxi-5-(2-oxo-propilsulfanil)-benzoico y clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina.



Etapa 5: Éster etílico del ácido 5-[6-cloro-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metoxi-benzoico

5

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 5-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-2-metoxi-benzoico y 4-bromo-1-propil-1*H*-pirazol.



10

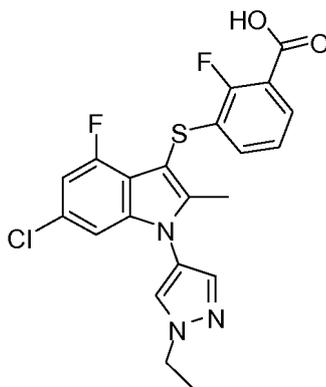
Etapa 6: Ácido 5-[6-cloro-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metoxi-benzoico

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 5-[6-cloro-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metoxi-benzoico.

15

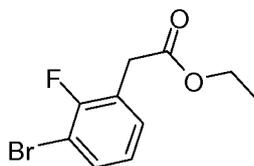
Ejemplo 153: Síntesis de ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 4-11)

20



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 145 sustituyendo clorhidrato de (3-cloro-2-fluoro-fenil)-hidrazina por clorhidrato de (3-cloro-5-fluoro-fenil)-hidrazina en la Etapa 4 de dicha secuencia.

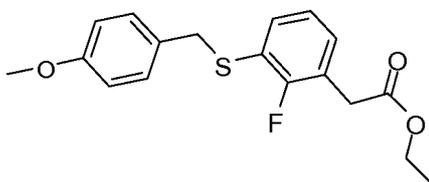
25

Ejemplo 154: Síntesis de ácido {3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-fenil}-acético (Compuesto 4-12)

5

Etapa 1: Éster etílico del ácido (3-bromo-2-fluoro-fenil)-acético

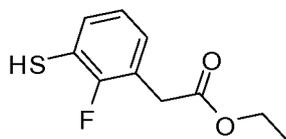
10 A una solución agitada de 3-bromo-2-fluorofenilacetronitrilo (2,5 g, 11,7 mmol) en EtOH absoluto (25 ml) a temperatura ambiente se añadió H₂SO₄ concentrado (4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 48 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó a presión reducida, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se repartió con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título.



15

Etapa 2: Éster etílico del ácido [2-fluoro-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-fenil]-acético

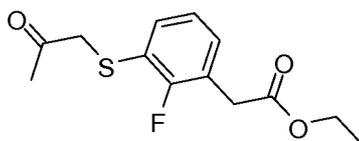
20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 77, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (3-bromo-2-fluoro-fenil)-acético.



20

Etapa 3: Éster etílico del ácido (2-fluoro-3-mercapto-fenil)-acético

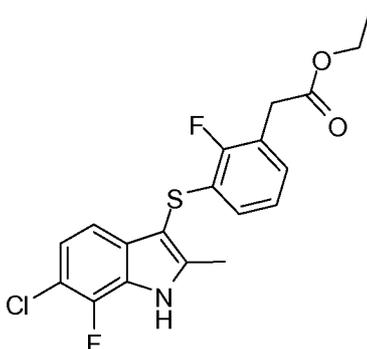
25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 77, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2-fluoro-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-fenil]-acético.



30

Etapa 4: Éster etílico del ácido [2-fluoro-3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético

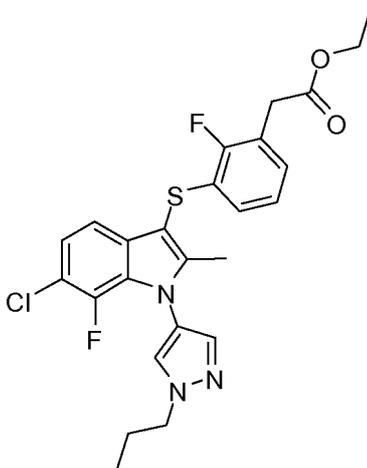
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 77, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (2-fluoro-3-mercapto-fenil)-acético.



35

Etapa 5: Éster etílico del ácido [3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-2-fluoro-fenil]-acético

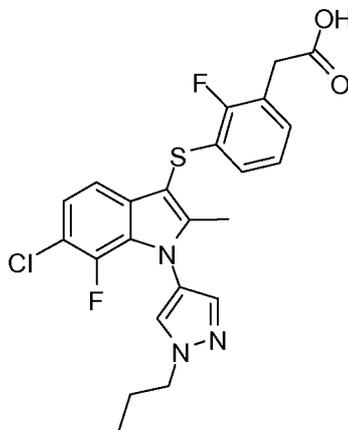
5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [2-fluoro-3-(2-oxo-propilsulfanil)-fenil]-acético y clorhidrato de (3-cloro-2-fluoro-fenil)hidrazina.

**Etapa 6: Éster etílico del ácido {3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-fenil}-acético**

10

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [3-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-2-fluoro-fenil]-acético y 4-yodo-1-propil-1*H*-pirazol.

15

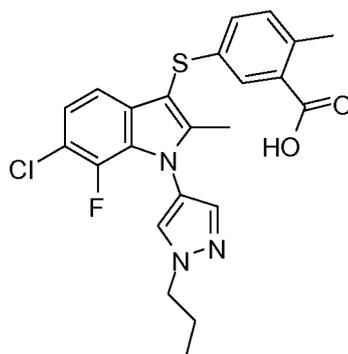
**Etapa 7: Ácido {3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-fenil}-acético**

20

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-fenil}-acético.

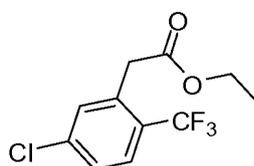
25

Ejemplo 155: Ácido 5-[6-cloro-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico (Compuesto 4-13)



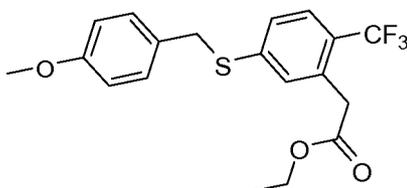
Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 151 sustituyendo 4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol por 4-bromo-1-propil-1*H*-pirazol en la Etapa 5 de dicha secuencia.

5 **Ejemplo 156: Síntesis de ácido {5-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-il]sulfanil}-2-trifluorometil-fenil}-acético (Compuesto 4-14)**



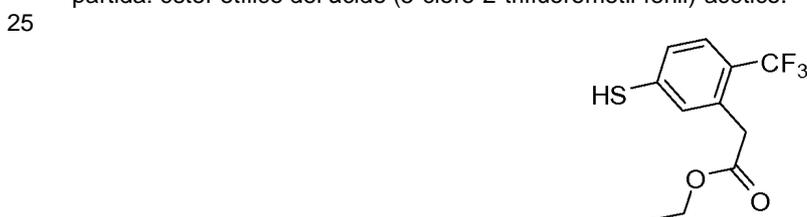
10 **Etapa 1: Éster etílico del ácido (5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-acético**

A una solución agitada de ácido (5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-acético (10,0 g, 47,2 mmol) en EtOH absoluto (300 ml) a temperatura ambiente se añadió H₂SO₄ concentrado (4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó a presión reducida, se diluyó con DCM (500 ml) y se agitó sobre K₂CO₃ sólido. Después de 1 h, la mezcla resultante se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título.



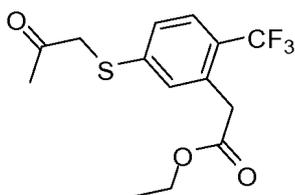
20 **Etapa 2: Éster etílico del ácido [5-(4-metoxi-bencilsulfanil)-2-trifluorometil-fenil]-acético**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 77, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-acético.



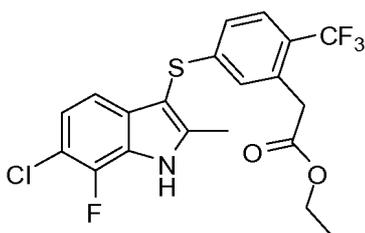
Etapa 3: Éster etílico del ácido (5-mercapto-2-trifluorometil-fenil)-acético

30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 77, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [5-(4-metoxi-bencilsulfanil)-2-trifluorometil-fenil]-acético.



Etapa 4: Éster etílico del ácido [5-(2-oxo-propilsulfanil)-2-trifluorometil-fenil]-acético

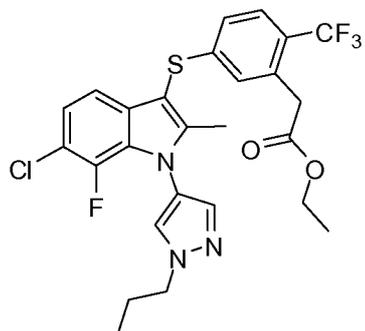
- 5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 77, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (5-mercapto-2-trifluorometil-fenil)-acético.



10 **Etapa 5: Éster etílico del ácido [5-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-2-trifluorometil-fenil]-acético**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [5-(2-oxo-propilsulfanil)-2-trifluorometil-fenil]-acético y clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina.

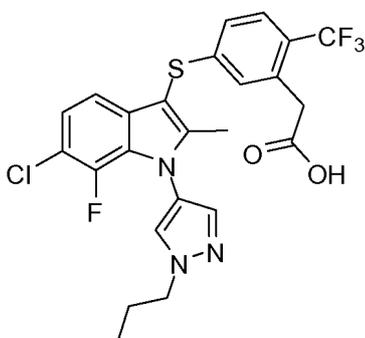
15



Etapa 6: Éster etílico del ácido [5-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-trifluorometilfenil]-acético

20

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [5-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-2-trifluorometil-fenil]-acético y 4-yodo-1-propil-1H-pirazol.



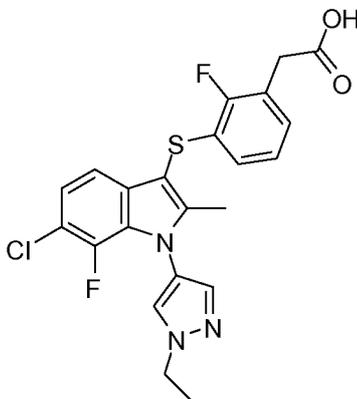
25

Etapa 7: Ácido [5-(6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-ilsulfanil]-2-trifluorometilfenil]-acético

- 30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa 5, usando el siguiente material de

partida: éster etílico del ácido {5-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-trifluorometil-fenil}-acético.

5 **Ejemplo 157: Síntesis de ácido {3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-fenil}-acético (Compuesto 4-15)**



10 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 154 sustituyendo 4-yodo-1-propil-1*H*-pirazol por 4-bromo-1-etil-1*H*-pirazol en la Etapa 5 de dicha secuencia.

Ejemplo 158 Prueba de liberación autotaxina colina nativa.

15 La inhibición de la actividad de la autotaxina (ATX) se analiza en medio acondicionado de la línea celular de melanoma humano, MDA-MB-435S, que expresa autotaxina de forma endógena. La actividad de ATX se determina midiendo la cantidad de colina liberada del sustrato, liosofatidilcolina (LPC). Las células MDA-MB-435S (American Type Tissue Culture n.º de cat. HTB-129) se cultivan hasta confluencia en medio DMEM que contiene 10 % de suero bovino fetal (FBS) y piruvato de sodio. Después de alcanzar la confluencia, las células se lavan dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y luego se cultivan durante 48 horas en medio DMEM sin suero exento de rojo de fenol que contiene piruvato de sodio. A continuación se extrae el medio acondicionado, se centrifuga a 1200 rpm y se concentra 20 veces usando dispositivos de filtro Centriprep-30 (Millipore n.º de cat. 4322). Para analizar la inhibición de autotaxina, se incuban 20 µl del medio acondicionado concentrado con 2,5 µl de compuesto de ensayo en DMSO y 72,5 µl de tampón liso-PLD (Tris 100 mM, pH 9, NaCl 500 mM, MgCl₂ 5 mM, COCl₂ 30 µM, 0,05 % DE Triton X-100 ± 0,2 % de seroalbúmina humana libre de ácidos grasos) (la seroalbúmina humana libre de ácidos grasos es de SeraCare Diagnostics n.º de cat. HS-455-80 o Sigma n.º de cat. A3782) durante 15 minutos a 37 °C. A continuación de la incubación de 15 minutos, se añaden 5 µl de LPC 3 mM (14:0; Avanti Polar Lipids n.º de cat. 855575C) diluidos en tampón de liso-PLD hasta una concentración final de 150 µM y la incubación continuó durante 90 minutos a 37 °C. Se añaden 100 µl de una mezcla de color que contiene 4-aminoantipirina 4,5 mM, de N-etil-N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-*m*-toluidina 2,7 mM, 21 unidades/ml de peroxidasa de rábano picante y 3 unidades/ml de colina oxidasa en Tris 50 mM, pH 8, MgCl₂ 4,5 mM y la incubación continuó a 37 °C durante 10 minutos antes de leer la absorbancia a 555 nm. La concentración de colina liberada en la muestra se determina a partir de una curva estándar de colina y es igual a la concentración de LPA producido.

35 La actividad biológica ilustrativa de los compuestos representativos descritos en el presente documento se presenta en la siguiente tabla:

N.º de comp.	CI ₅₀ del ensayo MDA-MB-435S
1-1	C
1-2	C
1-3	C
1-4	C
1-5	C
1-6	C
1-7	C
1-8	B
1-9	C
1-10	B

ES 2 646 834 T3

1-11	C
1-12	C
1-13	C
1-14	C
1-15	B
1-16	C
1-17	C
1-18	C
1-19	C
1-20	C
1-21	A
1-22	C
1-23	A
1-24	B
1-25	A
1-26	A
1-27	B
1-28	B
1-29	A
1-30	A
1-31	B
1-32	B
1-33	A
1-34	A
1-35	A
1-36	A
1-37	A
1-38	A
1-39	A
1-40	C
1-41	C
1-42	A
1-43	A
1-44	A
1-45	A
1-46	C
1-47	C
1-48	A
1-49	A
1-50	C
1-51	C
1-52	C
1-53	C
1-54	C
1-55	A
1-56	A

ES 2 646 834 T3

1-57	A
1-58	A
1-59	A
1-60	A
1-61	A
1-62	A
1-63	A
1-64	A
1-65	A
1-66	A
1-67	A
1-68	B
1-69	A
1-70	A
1-71	A
1-72	A
1-73	A
1-74	A
1-75	C
1-76	A
1-130	A
1-129	A
1-131	A
1-132	A
2-1	C
2-3	C
2-4	C
2-5	C
2-6	C
2-7	C
2-8	C
2-9	C
2-10	C
2-11	C
2-12	C
3-1	C
3-2	C
3-3	C
3-4	C
3-5	C
3-6	C
3-7	C
3-9	C
3-10	C
3-11	C
3-12	C

ES 2 646 834 T3

3-13	C
3-15	C
3-16	A
3-17	B
3-19	B
3-20	A
3-21	A
3-22	A
3-23	A
3-24	A
3-25	A
3-26	A
3-27	A
3-28	A
3-29	A
3-30	A
3-31	A
3-32	A
3-33	A
3-34	A
3-35	A
3-36	A
3-37	A
3-47	A
3-48	A
3-49	A
3-50	A
3-51	A
3-52	A
3-42	A
3-53	A
3-54	A
3-55	A
3-56	A
3-57	A
3-58	B
3-59	C
3-60	A
3-61	A
3-62	B
4-1	A
4-2	A
4-3	A
4-4	A
4-5	A
4-6	A

4-7	A
4-8	A
4-9	A
4-10	A
4-11	A
4-12	A
4-13	A
4-14	A
4-15	A
A <0,3 µM;	B = 0,3 a 1,0 µM; C > 1,0 µM

Ejemplo 159: Ensayo de autotaxina en suero humano.

5 La actividad de inhibición de la autotaxina se determina en suero humano midiendo la cantidad de colina liberada del sustrato, lisofosfatidilcolina (LPC). El suero humano (Delipidated/Opticlear Serum n.º de cat. 1121-00; Biocell Laboratories Inc) se dializa durante 18-24 horas a 4 °C en solución salina al 0,9 % en casetes de diálisis Slide-A-Lyzer G2 (2 KD MWCO; Pierce Biotechnology n.º de cat. 87720) con tres cambios del tampón de diálisis. Para analizar la inhibición de autotaxina, se incuban 20 µl de suero humano dializado con 2 µl de compuesto de ensayo en DMSO y 73 µl de tampón liso-PLD (Tris 100 mM, pH 9, NaCl 500 mM, MgCl₂ 5 mM, COCl₂ 30 µM, 0,05 % de Triton X-100) durante 15 minutos a 37 °C. Después de la incubación de 15 minutos, se añaden 5 µl de LPC 6 mM (14:0; Avanti Polar Lipids n.º de cat. 855575C) diluidos en tampón de liso-PLD hasta una concentración final de 300 µM y la incubación continuó durante 4 horas a 37 °C. Se añaden 100 µl de una mezcla de color que contiene 4-aminoantipirina 4,5 mM, de N-etil-N- (2-hidroxi-3-sulfopropil) -m-toluidina 2,7 mM, 21 unidades/ml de peroxidasa de rábano picante y 3 unidades/ml de colina oxidasa en Tris 50 mM, pH 8, MgCl₂ 4,5 mM y la incubación continuó a 37 °C durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de leer la absorbancia a 555 nm. La concentración de colina liberada en la muestra se determina a partir de una curva estándar de colina y es igual a la concentración de LPA producido.

Ejemplo 160: Ensayo de autotaxina en sangre entera humana.

20 La inhibición de la actividad de la autotaxina en sangre entera humana se analiza midiendo la concentración de 20:4 de LPA en plasma después de una incubación prolongada a 37 °C. En pocas palabras, se extrae sangre de voluntarios humanos que dan su consentimiento en tubos de vacutainer con heparina y se añaden alícuotas de 150-300 µl al compuesto de ensayo en DMSO o a DMSO solo (vehículo). Varios de los tubos del vehículo se centrifugan inmediatamente a 800 x g durante 10 minutos a 4 °C y se extrae el plasma para su procesamiento para determinar la concentración basal de LPA. Las muestras de sangre restantes que contienen vehículo o compuesto de ensayo se incuban a 37 °C durante 4 horas antes de centrifugar a 800 x g durante 10 minutos a 4 °C para obtener plasma. El plasma se procesa para LCMS de la siguiente manera: se extrae el plasma y se agregan 3 volúmenes de una solución orgánica (50/50/1 de metanol/acetonitrilo/ácido acético que contiene 125 ng/ml de 17:0 LPA) y la mezcla se incuban a -2 °C. ° C durante al menos una hora antes de la centrifugación a 4000 xg durante 30 minutos a 4 °C. ≥ 100 µl del sobrenadante se transfieren a una placa de 96 pocillos y se diluyen con 2-3 volúmenes de una solución orgánica (66:34:0,1 de metanol/agua/trietilamina) para el análisis de las concentraciones de LPA 20:4 mediante LCMS. El LPA 20: 4 y el patrón interno (LPA 17: 0) se analizaron en un espectrómetro de masas cuadrupolar (ABI Sciex 4000QTrap) en el modo de ion negativo (ESI) mediante monitorización de reacción múltiple (MRM). Las fases móviles contenían acetato de amonio 10 mM en agua con ácido fórmico al 0,05 % (disolvente A) y acetato de amonio 10 mM en acetonitrilo al 50 %/ metanol al 50 % con ácido fórmico al 0,05 % (disolvente B). El caudal se mantuvo en 1 ml/min y el tiempo de ejecución total fue de 4 minutos. Los analitos se separaron usando un gradiente lineal de la siguiente manera:

- 40 1. la fase móvil se mantuvo durante 1 minuto al 5 % de B,
2. B aumentó de 5 % a 95 % durante los siguientes 0.2 minutos,
3. B se mantuvo constante durante 2,3 minutos al 95 %, y
- 45 4. B se devolvió a las condiciones iniciales de gradiente.

Ejemplo 161: Ensayo de la bolsa de aire de ratón

50 Se utilizó un ensayo de bolsa de aire de ratón para determinar la eficacia de los inhibidores de la autotaxina en la reducción de la biosíntesis de LPA inducida por carragenina. Se formó una bolsa de aire en ratones hembra CD-1 (con un peso de 20-30 gramos) mediante la instilación de 5 ml de aire filtrado a través de 0,2 µm en el espacio

subcutáneo en la región escapular. Tres días después, se instilaron 3 ml de aire en la bolsa. De uno a siete días después de la iniciación de la bolsa, los compuestos de ensayo se administraron por sonda oral en un volumen de dosis de 10 ml/kg. En el momento apropiado después de la administración del compuesto, se inyectó a los ratones carragenina (1 ml de solución salina estéril al 1 %) en su bolsa de aire. De una a cuatro horas después de la exposición a carragenina, se introdujo a los ratones en una cámara de plexiglás cerrada y se expusieron a CO₂ durante un período de 1-2 minutos o hasta que cesó la respiración. A continuación, se retiraron y se extrajo sangre a través de una punción cardíaca. Se realizó dislocación cervical para asegurar que los ratones no se recuperarían del CO₂. Se instiló en la bolsa de aire un bolo de 1 ml de bolo de solución salina tamponada con fosfato enfriada en hielo utilizando una jeringa de 1 ml. Después de 20 segundos de masaje suave, se abrió la bolsa y se extrajo el líquido. Se mezcló una alícuota con partes iguales de reactivo de enfriamiento enfriado con hielo (MeCH/ACN/agua/TEA, 116/50/34/0,1) y se centrifugó a 10.000 X g durante 10 minutos a 4 °C. Las concentraciones de LPA en el sobrenadante se determinaron mediante LCMS. Se tomó una alícuota distinta, se centrifugó (800 x g, 10 min) y se analizó el contenido de colina usando un método TOOS. El plasma preparado a partir de la sangre se analizó para determinar las concentraciones de fármaco mediante LCMS. Las concentraciones de fármaco para lograr una inhibición del 50 % del LPA de la bolsa inducido por carragenina se pudieron calcular mediante regresión no lineal (Prisma Graphpad) del % de inhibición frente a la concentración logarítmica del fármaco.

Ejemplo 162: Artritis inducida por colágeno (AIC)

La artritis inducida por colágeno (AIC) es un modelo preclínico de inflamación animal de artritis reumatoide (AR) que puede utilizarse para evaluar los efectos terapéuticos de los inhibidores de la autotaxina en la reducción de la inflamación y el dolor (Bourgoin y Zhao, Current Opinion in Investigational Drugs, 2010, 11(5):515-526). El modelo se realiza en ratones o ratas mediante inmunización con colágeno de tipo II heterólogo en adyuvante. La susceptibilidad a la artritis reumatoide inducida por colágeno está fuertemente asociada a los principales genes del complejo de histocompatibilidad de clase II y el desarrollo de artritis reumatoide se acompaña de una respuesta robusta de células T y de inflamación de células B al colágeno tipo II. Las principales características patológicas de la artritis inducida por colágeno incluyen una sinovitis proliferativa con infiltración de células mononucleares y polimorfonucleares, formación de pannus, degradación del cartílago, erosión del hueso y fibrosis. Como en la artritis reumatoide humana, las citocinas proinflamatorias, tal como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-1b (IL-1b) y la IL-6 aumentan en la artritis inducida por colágeno.

La actividad de la enfermedad se evalúa midiendo la hinchazón de la inflamación en las articulaciones afectadas (volumen o grosor de la pata) a lo largo del tiempo. Los tratamientos se pueden evaluar en paradigmas de ensayos profilácticos o terapéuticos. La medida adicional de la actividad de la enfermedad puede incluir la evaluación de IL-1b en suero, IL-6, proteína C-reactiva (CRP) o amiloide A sérico (SAA) y la velocidad de sedimentación de los eritrocitos. La puntuación de la lesión ósea se puede realizar mediante tomografía de emisión de positrones preclínica (PET preclínica).

Ejemplo 163: Modelo en rata de dolor neuropático

Se usa un modelo de rata de dolor neuropático que implica una ligación parcial del nervio ciático para evaluar la eficacia de los compuestos descritos en este documento en la reducción del dolor. El modelo de rata es una adaptación de Kim et al. Exp Brain Res (1997) 113:200-206. En resumen, se usan ratas macho Sprague-Dawley que pesan 150-200 g y se realiza cirugía neuropática en todas las ratas bajo anestesia gaseosa con una mezcla de halotano (2 % para inducción y 0,8 % para mantenimiento) y una relación de flujo 1:1 de N₂O y O₂. Las ratas se recuperan lo suficiente de los procedimientos quirúrgicos para reanudar la actividad normal dentro de los 30 minutos posteriores a la finalización de la anestesia gaseosa. En resumen, se expone el nervio ciático izquierdo al nivel superior del muslo. El tercio dorsal a la mitad del nervio ciático se liga fuertemente con una sutura de seda 8-0 en un sitio justo distal al punto en el cual el nervio bíceps-semi tendinoso posterior se ramifica.

Se realizan cuatro pruebas de comportamiento que representan dos componentes diferentes del dolor neuropático: dolor evocado (alodinia mecánica y en frío) y dolor continuo (dolor espontáneo y dolor continuo exacerbado por estrés por frío). Salvo que se especifique de otra manera, se realizan pruebas de comportamiento para todas las ratas el día 1 antes de la cirugía, 1, 3, 5 y 7 días después de la operación (PO), y periódicamente a partir de entonces. El compuesto de ensayo administra (por vía oral o inyección) en el postoperatorio. La comparación de los resultados de las pruebas de comportamiento obtenidas para las ratas a las que se les administró el compuesto de ensayo las ratas de control proporciona una evaluación de los efectos terapéuticos del compuesto de ensayo.

Ejemplo 164: Modelo de metástasis pulmonar

Se usa un modelo experimental de metástasis pulmonar para evaluar la eficacia de los compuestos para reducir el número de metástasis de células de melanoma de ratón B16-F10 inyectadas al pulmón. El modelo se adapta a partir de Kolber et al., J. of National Cancer Institute, vol 87, no. 4, 1995, 304-309. En resumen, se usan ratones hembra C57BL/6J, ratones hembra (BALB/cByJ x C57BL/6J) F1 (en lo sucesivo, CByB6F1/J), ratones hembra y macho atímicos desnudos CByB6F1/J (nu/nu) y compañeros de camada de control (nu/nu) de edades de 7 a 18 semanas, con un peso de entre 18 y 28 g. Una suspensión de células individuales de células B16F10, cosechadas en fase

logarítmica mediante breve exposición a 0,05 % de tripsina-EDTA 0,53 mM, se suspende en MEM completo. Las células (aproximadamente $5-10 \times 10^4$) en 0,2 ml de solución salina equilibrada de Hanks se inyectan por vía intravenosa en la vena lateral de la cola de los ratones. El tratamiento con el compuesto de ensayo, endotoxina a menos de 0,25 unidades de endotoxina/mg, o el control de tampón (acetato de sodio 10 mM/NaCl 150 mM [pH 5,0]) se administra por vía intravenosa o subcutánea. En cada experimento se incluyen seis ratones por grupo, a menos que se indique otra cosa. Después de 21 días, se sacrifica a los ratones y se extirpan los pulmones. Los pulmones se fijan en formol tamponado al 10 % durante la noche y se pesan, y las colonias tumorales en la superficie se enumeran con la ayuda de un microscopio de disección. Los estudios se llevan a cabo normalmente como experimentos sin enmascarar. El programa de inyección alterna sistemáticamente entre los animales en el grupo de control y los animales en los grupos experimentales para minimizar las variaciones que podrían atribuirse a la duración del protocolo de inyección.

Ejemplo 165: Modelo de fibrosis hepática en ratón inducida con tetracloruro de carbono (CCl₄)

A ratones C57BL/6 hembra (Harlan, 20-25 g) alojados en 4/jaula se les proporciona acceso libre a comida y agua y se les permite aclimatarse durante al menos 7 días antes del inicio de la prueba. Después de la fase de habituación, los ratones reciben CCl₄ (1,0 ml/kg de peso corporal) diluido en un vehículo de aceite de maíz (100 µl de volumen) mediante inyección i.p. dos veces por semana durante 8 semanas. (Higazi, A. A. et al., Clin Exp Immunol. 2008 Apr; 152(1): 163-73. Epub 14 Feb 2008), Los ratones de control reciben un volumen equivalente de vehículo de aceite de maíz solamente. El compuesto de ensayo o el vehículo se administra por vía oral ip o sc diariamente. Al final del estudio (8 semanas después de la primera inyección i.p. de CCl₄), se sacrifica a los ratones usando isoflurano inhalado y se extrae sangre mediante punción cardíaca para el posterior análisis de los niveles de ALT/AST. El hígado se cosecha, y la mitad del hígado se congela a -80 °C y la otra mitad se fija en formalina tamponada neutra al 10 % para la evaluación histológica de la fibrosis hepática mediante microscopía óptica (aumento de 10x). Los homogeneizados de tejido hepático se analizan para determinar los niveles de colágeno utilizando Sircol (Biocolor Ltd, Reino Unido). El tejido hepático fijo se tiñe con hematoxilina y eosina (H & E) y tricómico y la fibrosis hepática se determina mediante densitometría de colágeno cuantitativa asistida por ordenador en secciones de tejido hepático mediante microscopía óptica. Los lisados tisulares de plasma y hígado también se analizan para determinar las concentraciones de biomarcadores inflamatorios, pro-fibróticos y de daño tisular, incluyendo el factor de crecimiento transformante β1, ácido hialurónico, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1, matelloproteínasa-7 de matriz, factor de crecimiento de tejido conjuntivo y actividad deshidrogenasa láctica usando ELISA comercialmente disponible. Los datos resultantes se trazan utilizando el Graphpad prism y se determinan las diferencias estadísticas entre los grupos.

Ejemplo 166: Composición parenteral

Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para la administración mediante inyección (subcutánea, intravenosa, y similares) se disuelven 100 mg de un compuesto de Fórmula (I) o una sal soluble en agua de un compuesto de Fórmula (I) en DMSO y, a continuación, se mezclan con 10 ml de solución salina estéril al 0,9 %. La mezcla se incorpora a una forma de unidad de dosificación adecuada para administración por inyección.

En otra realización, los siguientes ingredientes se mezclan para formar una formulación inyectable: 1,2 g de un compuesto de las Fórmulas (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 2,0 ml de solución tampón de acetato de sodio (0,4 M), HCl (1 N) o NaOH (1 M) (c.s. a pH adecuado), agua (destilada, estéril) (c.s. hasta 20 ml). Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y se agitan y, si es necesario, con un ligero calentamiento si es necesario. A continuación, se agrega una cantidad suficiente de agua.

Ejemplo 167: Composición oral

Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, se mezclan 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con 750 mg de almidón. La mezcla se incorpora en una unidad de dosificación oral para, por ejemplo, una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para la administración oral.

Ejemplo 168: Composición sublingual pastilla dura)

Para preparar una composición farmacéutica para administración bucal, tal como una pastilla dura, se mezclan 100 mg de un compuesto de las Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con 420 mg de azúcar en polvo con 1,6 ml de jarabe de maíz ligero, 2,4 ml de agua destilada y 0,42 ml de extracto de menta. La mezcla se mezcla suavemente y se vierte en un molde para formar una pastilla adecuada para la administración bucal.

Ejemplo 169: Comprimido sublingual de disgregación rápida

Se prepara un comprimido sublingual de disgregación rápida mezclando 48,5 % en peso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 44,5 % en peso de celulosa microcristalina (KG-802), 5 % en peso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (50 µm) y 2 % en peso de estearato de magnesio. Los

comprimidos se preparan por compresión directa (AAPS PharmSciTech, 2006;7(2):E41). El peso total de los comprimidos se mantiene en 150 mg. La formulación se prepara mezclando la cantidad de compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la cantidad total de celulosa microcristalina (CCM) y dos tercios de la cantidad de hidroxipropilcelulosa d baja sustitución (L-HPC) mediante el uso de un mezclador manual tridimensional (Inversina®, Bioengineering AG, Suiza) durante 4,5 minutos. Todo el estearato de magnesio (MS) y el tercio restante de la cantidad de L-HPC se agregan 30 segundos antes del final de la mezcla.

Ejemplo 170: Composición para inhalación

10 Para preparar una composición farmacéutica para la administración por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto de las Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 %. La mezcla se incorpora en una unidad de administración por inhalación, tal como un nebulizador, que es adecuada para la administración por inhalación.

15 En otra realización, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (500 mg) se suspende en agua estéril (100 ml), Span 85 (1 g), seguido de la adición de dextrosa (5,5 g) y ácido ascórbico (10 mg). Se agrega cloruro de benzalconio (3 ml de una solución acuosa 1: 750) y el pH se ajusta a 7 con tampón de fosfato. La suspensión se envasa en nebulizadores estériles.

Ejemplo 171: Composición en gel rectal

20 Para preparar una composición farmacéutica para la administración rectal, se mezclan 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con 2,5 g de metilcelulosa (1500 mPa), 100 mg de metilparapeno, 5 g de glicerina y 100 ml de agua purificada. La mezcla de gel resultante se incorpora luego a las unidades de administración rectal, como las jeringas, que son adecuadas para la administración rectal.

Ejemplo 172: Composición en gel tópica

30 Para preparar una composición de gel tópica farmacéutica, se mezclan 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con 1,75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo y 100 ml de alcohol purificado USP. A continuación, la mezcla de gel resultante se incorpora en los recipientes. tales como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

Ejemplo 173: Composición para solución oftálmica

35 Para preparar una composición para solución oftálmica, se mezclan 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con 0,9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtran usando un filtro de 0,2 micrómetros. A continuación, la solución isotónica resultante se incorpora en unidades de administración oftálmica, tales como recipientes para colirios, que son adecuadas para la administración oftálmica.

Ejemplo 174: Solución para pulverización nasal

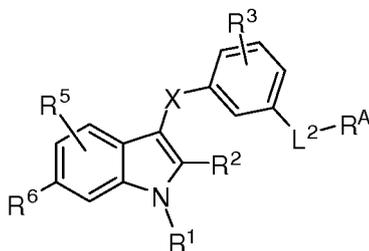
40 Para preparar una solución de pulverización nasal farmacéutica, se mezclan 10 g de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con 30 ml de una solución tampón de fosfato 0,05 M (pH 4,4). La solución se coloca en un administrador nasal diseñado para administrar 100 µl de aerosol para cada aplicación.

45 Se entiende que los ejemplos y formas de realización descritos en el presente documento son con fines ilustrativos y diversas modificaciones o cambios sugeridos a los expertos en la técnica deben incluirse dentro del espíritu y alcance de esta aplicación y alcance de las reivindicaciones adjuntas.

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



Fórmula (I)

en la que,

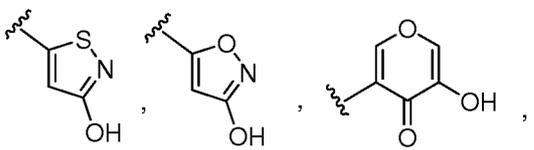
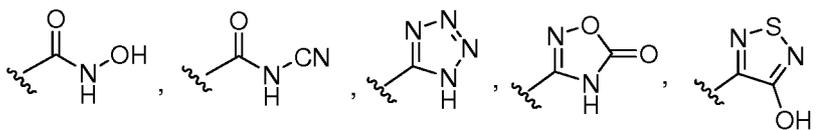
R¹ es un heteroarilo monocíclico, sustituido o sin sustituir, de 5 o 6 miembros con al menos 1 átomo de N en el anillo heteroarilo;

R² es alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄;

X es -O- o -S-;

L² está ausente, o es alquileno C₁-C₆ o cicloalquileno C₃-C₆;

R^A es -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -B(OH)₂, -C(=O)NHSO₂R⁹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₃, -C(=O)NH-OH, -C(=O)NH-CN, -SO₂NHC(=O)R⁹, -CN, tetrazolilo o un bioisótero de ácido carboxílico seleccionado entre



R³ y R⁵ son cada uno independientemente H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ y fluoroalcoxi C₁-C₄; y

R⁶ es halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ o heteroalquilo C₁-C₄.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R² es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₃ o -CF₃;

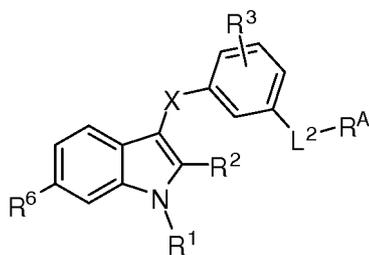
L² está ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, C(CH₃)₂-, -C(CH₂CH₃)₂-, ciclopropil-1,1-diilo, ciclobutil-1,1-diilo o ciclopentil-1,1-diilo; y

R⁶ es F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃, -S-CH₃ o -S(O)₂-CH₃;

R³ es H, F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CF₃ u -OCF₃; y

R⁵ es H, F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CF₃ u -OCF₃.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (II):



Fórmula (II).

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 5
 R^A es $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_6), $-B(OH)_2$ o tetrazolilo;
 X es $-S-$;
 R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CF_3$;
 L^2 está ausente, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

10
 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que: R^1 es pirrolilo sustituido o sin sustituir, oxazolilo sustituido o sin sustituir, tiazolilo sustituido o sin sustituir, imidazolilo sustituido o sin sustituir, pirazolilo sustituido o sin sustituir, triazolilo sustituido o sin sustituir, tetrazolilo sustituido o sin sustituir, isoxazolilo sustituido o sin sustituir, isotiazolilo sustituido o sin sustituir, oxadiazolilo sustituido o sin sustituir, tiadiazolilo sustituido o sin sustituir, piridinilo sustituido o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo sustituido o sin sustituir, piridazinilo sustituido o sin sustituir o triazinilo sustituido o sin sustituir.

15
 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 20
 R^1 es un piridinilo sustituido o sin sustituir, pirimidinilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo sustituido o sin sustituir o piridazinilo sustituido o sin sustituir.

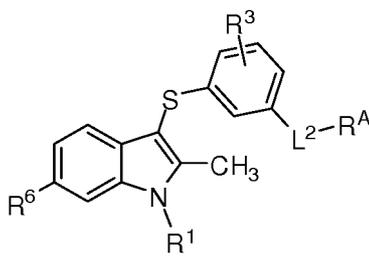
25
 7. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 30
 R^2 es H o alquilo C_1-C_4 ;
 X es $-O-$ o $-S-$;
 L^2 está ausente, o es alquileno C_1-C_6 o cicloalquileno C_3-C_6 ;
 R^A es $-CO_2H$;
 R^3 y R^5 son cada uno independientemente H, halógeno, $-CN$, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 y fluoroalcoxi C_1-C_4 ;
 R^6 es halógeno, $-CN$, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 o heteroalquilo C_1-C_4 .

35
 8. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 40
 R^2 es alquilo C_1-C_4 ;
 X es $-S-$;
 L^2 está ausente o es alquileno C_1-C_4 ;
 R^A es $-CO_2H$;
 R^3 es H, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o fluoroalquilo C_1-C_4 ;
 R^5 es H o halógeno;
 R^6 es halógeno.

45
 9. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (III):



Fórmula (III)

en la que,

L² está ausente o es -CH₂- o -CH₂CH₂-;

R^A es -CO₂H o -CO₂(alquilo C₁-C₆);

5 R³ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ o heteroalquilo C₁-C₄;

R⁶ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄;

10 cada grupo sustituido está sustituido con 1 o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ y heteroalquilo C₁-C₄.

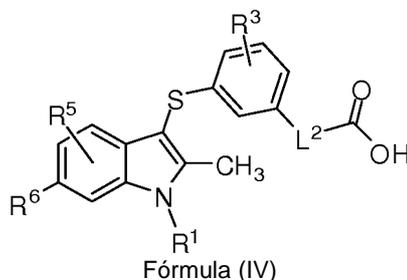
10. El compuesto de la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

15 F² está ausente o es -CH₂-;

R^A es -CO₂H;

R⁶ es F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃.

20 11. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (IV):



25 en la que:

L² está ausente o es -CH₂- o -CH₂CH₂-;

R³ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄;

30 R⁵ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄;

R⁶ es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄;

35 cada grupo sustituido está sustituido con 1 o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄ y heteroalquilo C₁-C₄.

12. El compuesto de la reivindicación 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

40 L² está ausente o es -CH₂-;

R³ es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃;

R⁵ es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃; y

R⁶ es F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ o -S-CH₃,

45 en el que preferiblemente:

R¹ es un pirrolilo sustituido o sin sustituir, oxazolilo sustituido o sin sustituir, tiazolilo sustituido o sin sustituir, imidazolilo sustituido o sin sustituir, pirazolilo sustituido o sin sustituir, triazolilo sustituido o sin sustituir, isoxazolilo sustituido o sin sustituir, isotiazolilo sustituido o sin sustituir, oxadiazolilo sustituido o sin sustituir o tiadiazolilo sustituido o sin sustituir; cada grupo sustituido está sustituido con 1 o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₄.

13. Un compuesto que es:

55 Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-30); Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-2-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-31); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-32); Ácido 3-[6-cloro-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-33); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-

benzoico (Compuesto 1-34); Ácido [3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Compuesto 1-35); Ácido 3-[6-cloro-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-36); Ácido 3-[6-cloro-1-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-37); Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-pirimidin-5-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-38); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-39); Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-4-metoxi-benzoico (Compuesto 1-40); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-4-metoxi-benzoico (Compuesto 1-41); Ácido 3-(6-cloro-1-isotiazol-4-il-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 1-42); Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-43); Ácido 3-[6-cloro-1-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-44); Ácido {3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético (Compuesto 1-45); Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-trifluorometil-benzoico (Compuesto 1-46); Ácido {3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-4-metoxi-fenil}-acético (Compuesto 1-47); Ácido {3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético (Compuesto 1-48); Ácido 2-[3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil]-butírico (Compuesto 1-49); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-4-metil-benzoico (Compuesto 1-50); Ácido 3-bromo-5-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-51); Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-metil-benzoico (Compuesto 1-52); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-trifluorometil-benzoico (Compuesto 1-53); Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-4-metil-benzoico (Compuesto 1-54); Ácido 3-{6-cloro-2-metil-1-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-55); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-56); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-57); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-58); Ácido 3-[1-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-59); Ácido 3-[6-cloro-1-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-60); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metoxi-benzoico (Compuesto 1-61); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metoxi-benzoico (Compuesto 1-62); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico (Compuesto 1-63); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico (Compuesto 1-64); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico (Compuesto 1-65); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 1-66); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 1-67); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(6-metil-piridazin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-68); Ácido {3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético (Compuesto 1-69); Ácido {3-[6-cloro-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético (Compuesto 1-70); Ácido 3-[6-cloro-1-[1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-71); Ácido 3-[1-(1-butil-1*H*-pirazol-4-il)-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-72); Ácido 3-[6-cloro-1-(5-etil-piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 1-73); Ácido 1-{3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 1-74); Ácido 3-[1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-6-metanosulfonil-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-75); Ácido 5-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 1-76); Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico (Compuesto 1-129); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-p-tolil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 1-130); Ácido 3-[6-cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 1-131); Ácido 5-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico (Compuesto 1-132); Ácido 3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenilborónico (Compuesto 2-12); Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-16); Ácido 3-(6-cloro-1-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (Compuesto 3-19); Ácido 2-[3-(6-cloro-2-metil-1-piridin-3-il-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propiónico (Compuesto 3-20); Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2,7-dimetil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-21); Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-22); Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-23); Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-24); Ácido 3-[6-cloro-1-(5-etil-piridin-3-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-25); Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-26); Ácido 3-[6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-27); Ácido {3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético (Compuesto 3-28); *N*-{3-[6-Cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoil}-metanosulfonamida (Compuesto 3-29); Ácido {4-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético (Compuesto 3-30); Ácido 3-[6-ciano-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-31); Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-p-tolil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-32); Ácido 3-[6-cloro-1-[1-(3-cloro-fenil)-1*H*-pirazol-4-il]-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-33); Ácido 3-[6-cloro-1-(1-ciclopropilmetil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-34); Ácido 3-[6-cloro-1-(1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-35); Ácido 3-[6-cloro-1-(1-ciclobutil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-36); Ácido {3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acético (Compuesto 3-37); *N*-{3-[6-Cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoil}-bencenosulfonamida (Compuesto 3-42); Ácido 3-[6-cloro-1-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-47); Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-1-[1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-48);

5 Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-49); Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-1-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-50); 3-[6-Cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoilamida del ácido ciclopropanosulfónico (Compuesto 3-51); Ácido 3-[6,7-dicloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-52); *N*-(2-{3-[6-Cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acetil)-metanosulfonamida (Compuesto 3-53); (2-{3-[6-Cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acetil)-amida del ácido ciclopropanosulfónico (Compuesto 3-54); *N*-(2-{3-[6-Cloro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-fenil}-acetil)-bencenosulfonamida (Compuesto 3-55); Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-1-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-56); Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-57); Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-58); Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-59); Ácido 3-[1-(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il)-6-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-benzoico (Compuesto 3-60); Ácido 5-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 4-1); Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico (Compuesto 4-2); Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 4-3); Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 4-4); Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico (Compuesto 4-5); Ácido 3-[6-cloro-7-fluoro-1-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-5-fluoro-benzoico (Compuesto 4-6); *N*-{3-[6-Cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluorobenzoil}-bencenosulfonamida (Compuesto 4-7); *N*-{3-[6-Cloro-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoil}-bencenosulfonamida (Compuesto 4-8); Ácido 5-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico (Compuesto 4-9); Ácido 5-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metoxi-benzoico (Compuesto 4-10); Ácido 3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-benzoico (Compuesto 4-11); Ácido {3-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-fenil}-acético (Compuesto 4-12); Ácido 5-[6-cloro-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-metil-benzoico (Compuesto 4-13); Ácido {5-[6-cloro-7-fluoro-2-metil-1-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-trifluorometil-fenil}-acético (Compuesto 4-14); o ácido {3-[6-cloro-1-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil]-2-fluoro-fenil}-acético (Compuesto 4-15); o una sal farmacéuticamente

35 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de fibrosis pulmonar, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis renal, lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, fibrosis hepática, fibrosis de la piel, fibrosis del intestino, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer óseo, cáncer de colon, el cáncer de intestino, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B, linfoma de linfocitos T, dolor del cáncer, metástasis tumoral; rechazo de trasplante de órganos, esclerodermia, fibrosis ocular, degeneración macular asociada a la edad (DME), retinopatía diabética, enfermedad vascular por colágeno, aterosclerosis, fenómeno de Raynaud, artritis reumatoide, artrosis o dolor neuropático en un

40 mamífero.